dc_616_12

A krónikus nem-fertőző betegségek kutatása az epidemiológia eszközeivel

MTA Doktori értekezés

Tézisek

Dr. Vokó Zoltán

Budapest

2013

dc_616_12

Bevezetés

„Napjainkra az „epidemiológia” elnevezésnek több köze van azokhoz a körülményekhez, amelyek között a tudományterület megszületett, mint a tudományterület mai tárgyához”.[1] A modern epidemiológia az alkalmazott orvosi kutatás módszertana. Az epidemiológiai vizsgálatok azt kutatják, hogy milyen összefüggés van egy egészséggel kapcsolatos jelenség előfordulása és annak meghatározó tényezői között.

Az epidemiológiai kutatások az 1970-es évekig döntően etiológiai kutatások voltak, azaz a meghatározó tényezőkként feltételezett kockázati tényezőket vizsgáltak. A deskriptív epidemiológiai vizsgálatokban jellemzően az a kutatási kérdés, hogy egy megbetegedés gyakorisága hogyan változik térben, időben, különböző populációkban. Azaz az epidemiológiai kutatás általános tárgya – egy egészséggel kapcsolatos jelenség kapcsolata a meghatározó tényezőivel – úgy specifikálódik, hogy az egészséggel kapcsolatos jelenség valamilyen betegség, és a vizsgálat arra keresi a választ, hogy az előfordulása (incidenciája, illetve prevalenciája) hogyan változik térben és időben, illetve egyes populációs jellemzők szerint (pl. társadalmi csoportok). A deskriptív vizsgálatok ugyan hipotéziseket generálhatnak a meghatározó tényezők és a betegségek közötti etiológiai kapcsolatról, de módszertani korlátaik miatt nem képesek az etiológiai kapcsolatok meglétéről és a kapcsolatok erősségéről hiteles bizonyítékokat szolgáltatni. Erre az analitikus etiológiai vizsgálatok alkalmasak. Ezek két nagy családja a kohorsz és az eset-kontroll vizsgálatok.

[1] Morabia A (ed). (2004). History of epidemiological methods and concepts. Basel, Birkhauser Verlag. pp 3-4.

A modern diagnosztikus kutatás tárgya szintén egy gyakorisági kapcsolat. Ebben a függvénykapcsolatban a meghatározó tényezők a diagnosztikus indikátorok (tünetek, panaszok, leletek), a kimenetel, az egészséggel kapcsolatos jelenség pedig egy betegség. A kutatások egyik célja lehet létrehozni egy olyan diagnosztikus függvényt, amely a diagnosztikus indikátorok függvényében képes hiteles becslést adni a kérdéses betegség fennállásának valószínűségéről. A diagnosztikus kutatások további célja, hogy azonosítsanak olyan diagnosztikus indikátorokat, illetve ezek kombinációit, amelyek nagy biztonsággal képesek diszkriminálni azokat, akik szenvednek a kérdéses betegségben és azokat, akik nem.

A prognosztikus vizsgálatokban az epidemiológiai kutatások tárgyát képező gyakorisági függvénykapcsolat specifikus tartalma úgy alakul, hogy a vizsgált meghatározó tényezők a feltételezett prognosztikus tényezők, az egészséggel kapcsolatos jelenség, amivel a beavatkozás kapcsolatát keressük, pedig valamilyen kimenetel.

A prognosztikus vizsgálatok speciális formája az intervenciós vizsgálat, ahol a beavatkozás a vizsgált meghatározó tényező. Az intervenciós kutatás, az etiológiai kutatáshoz hasonlóan oksági kutatás. A diagnosztikus kutatás és a prognosztikus függvények létrehozása ezekkel szemben prediktív kutatás, amelynek célja, hogy a diagnosztikus indikátorok kombinációi segítségével minél megbízhatóbban lehessen becsülni egy betegség fennállási valószínűségét, illetve a prognosztikus indikátorok függvényében minél megbízhatóbban lehessen becsülni a kimenetelt. Az etiológiai és az intervenciós kutatásokban ezzel szemben a kutatási kérdés egy kitüntetett tényező – az etiológiai kutatásban az expozíció, az intervenciós kutatásban a beavatkozás –

egyéb tényezőktől független kapcsolata az egészséggel kapcsolatos jelenséggel, a betegség kialakulásával, illetve a kimenetellel.

A gyakorisági függvénykapcsolat, mint az epidemiológiai kutatás tárgya, koncepcionális keretet biztosít az epidemiológia és a hozzá szorosan kapcsolódó biostatisztika kapcsolatának értelmezéséhez is. Az epidemiológiai kutatási kérdések elvi, kvalitatív kapcsolatokat fogalmaznak meg. Maguk a kutatások ezekről gyűjtenek empirikus adatokat. A biostatisztikai elemzés során ezeknek az elvi kapcsolatoknak, függvényeknek a matematikai formáját határozzuk meg, és a függvények paramétereiről adunk becslést a rendelkezésre álló adatok alapján.

Az értekezés azt kívánja példákkal illusztrálni, hogy lényegében minden epidemiológiai kutatás, nemcsak az etiológiai kutatások, hanem a diagnosztikus és a prognosztikus kutatások is, az egészséggel kapcsolatos jelenségek és meghatározó tényezőik közötti kvantitatív függvénykapcsolatok jellegét és erősségét becslik.

A doktori értekezésben szereplő kutatásokon alapuló tézisek kettősek. Egy részük az adott kutatás eredményein alapuló, a konkrét kutatási kérdésekhez kapcsolódó állítás, más részük pedig az alkalmazott epidemiológiai módszertanra vonatkozó általános állítás az értekezés **összefoglaló tézis**éhez kapcsolódóan:

az epidemiológiai módszertan kiválóan alkalmas a nem-fertőző betegségek elterjedtségére, etiológiájára, diagnosztikájára és prognózisára vonatkozó igen sokféle, a klinikai és a népegészségügyi gyakorlat szempontjából releváns kutatási kérdés megválaszolására.

DESKRIPTÍV VIZSGÁLATOK

Tézis 1

A lakosság egészségi állapotában jelentős területi egyenlőtlenségek figyelhetőek meg Magyarországon. A nagyvárosokhoz képest a kisebb településeken a halandósági többlet még egy megyén belül is nagymértékű lehet. A telepszerű körülmények között élők egészségmagatartása, egészségi állapota lényegesen kedvezőtlenebb mint az átlag populációé. A telepszerű körülmények között élők egészsége a hasonló gazdasági helyzetben lévőkénél is rosszabb.

A halandóság vizsgálata az egészségmonitorozás legalapvetőbb elemzései közé tartozik. Elemzésünkben a szabolcs-szatmár-bereg megyei korai halálozást vizsgáltuk az országos átlaghoz viszonyítva, illetve a megyén belüli területi egyenlőtleségeket jellemeztük. A halálozási különbségek vizsgálatához standardizált halálozási hányadosokat (SHH) számoltunk. Az elemzés stabilitását növelendő, a vizsgált hároméves időszakra (1994-1996) összevont mutatókat számoltunk. Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében valamennyi vizsgálat életkorban kedvezőtlenebb volt a halandóság mindkét nemben az országos átlagnál. Ugyanakkor Nyíregyházán a 15-64 éves korosztály esetében az országosnál lényegesen alacsonyabb halandóság volt megfigyelhető. A 15-64 évesek körében vezető haláloki főcsoportokat vizsgálva megállapítható, hogy Nyíregyháza kedvező mutatója alapvetően az országos átlagnál alacsonyabb keringési és daganatos betegségek okozta halálozásnak köszönhető. A megyeszékhelyen kívüli településeken egyedül a nők daganatos betegségek okozta halandósága volt az országos átlagnál alacsonyabb. A többi vizsgált főcsoportban a halandósági többlet legalább 20%-os volt, de például a férfiak körében a légzőrendszer betegségei okozta halandóság esetében meghaladta az 50%-ot.

A telepszerű körülmények között élők és az átlag populáció egészségét két felmérés adatai alapján elemeztük. A felmérések ugyanazon módszertan alapján hat hónap eltéréssel kerültek felvételre. Az egyik felmérés az Országos Lakossági Egészségfelmérés (OLEF2003), amely a felnőtt magyar lakosságra terjedt ki, a másik, célzott felmérésben Borsod-Abaúj-Zemplén, Hajdú-Bihar és Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében telepszerű körülmények között élő felnőtt lakosság vett részt 2004 nyarán. A telepszerű körülmények között élő 44 évnél idősebbek 10%-kal nagyobb gyakorisággal minősítették egészségi állapotukat „rossznak", vagy „nagyon rossznak", mint az általános populáció alsó jövedelmi szintjén élők. A férfiak esetében a közepes és súlyos korlátozottság összesített gyakorisága a telepszerű körülmények között élők körében és az általános populációban csak kismértékben tért el. Ugyanakkor a 30 évesnél idősebb férfiak körében a súlyos funkcionalitás csökkenés gyakorisága lényegesen magasabb, mint az általános populáció értékei. A telepszerű körülmények között élő 30 éves és idősebb nők körében magasabb a funkcionalitás csökkenés prevalenciája, mint az általános populációban, ezen belül igen magas a súlyos funkcionalitás csökkenés gyakorisága. A telepszerű körülmények között élők körében a dohányzás és az egészségtelen táplálkozás prevalenciája 1,5-3-szor nagyobb volt, mint az általános populáció alsó jövedelmi szintjén élők körében.

Tézis 2
A metabolikus szindróma gyakorisága igen magas Magyarországon, már a középkorúak körében is.

A metabolikus szindróma (MS) prevalenciájának becslésére eszközös felmérést végeztünk a Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtési Program (HMAP) keretein belül, 8 megyében, 59 háziorvosi praxisban a 20-69 évesek körében. Ebből a

populációból 2006 személy korra, nemre és a praxis nagyságra rétegezve két lépcsőben, véletlenszerűen került kiválasztásra. A részvételt közülük 1819 fő (91%) vállalta, értékelhető adata volt 1803 főnek. A felmérésre 2006-ban került sor. A vizsgálat során a háziorvos standardizált kérdőíven felvette a beteg anamnézisét és fizikai vizsgálatot végzett, amely magában foglalta a protokoll szerint történő testmagasság, testsúly, derékkörfogat- és vérnyomásmérést. Éhomi vérből szérum triglicerid, HDL-koleszterin és glükóz szint került meghatározásra a Debreceni Egyetem központi laboratóriumában. Az IDF, az American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute, a World Heart Federation, az International Atherosclerosis Society, és International Association for the Study of Obesity harmonizált kritériumai szerint a 30-54 éves férfiak 42%-a, a nők 32%-a szenvedett metabolikus szindrómában.

Tézis 3
A deskriptív vizsgálatokból származó adatok átfogó elemzése alapján széleskörű információ nyerhető egy-egy betegség elterjedtségéről.

A World Health Organization (WHO) Health for All és a European Hospital Morbidity Database adatbázisa, KSH halandóságai adatai, a Belügyminisztérium Központi Nyilvántartó és Adatfeldolgozó Hivatala lakosságszám adatai, valamint a HMAP és a 2000. és 2003. évi Országos Lakossági Egészségfelmérések (OLEF2000 és OLEF2003) megbetegedési adatai alapján vizsgáltuk a stroke elterjedtségét Magyarországon. Ugyan a magyarországi stroke halandóság csökkenő trendet mutat és a korai halálozás tekintetében is sikerült a nyugat-európai államokkal szemben fennálló hátrányunkat csökkenteni, a magyar halandóság európai összehasonlításban még mindig igen magas. A stroke halandóság területi egyenlőtlenségének mértéke igen jelentős: a legkedvezőtlenebb helyzetű régiókban – Észak-Magyarország, illetve Zala és

Somogy megyék – a halálozás kétszer-háromszor akkora volt, mint a legkedvezőbb halálozású területeken – a Duna menti megyék, Jász-Nagykun-Szolnok és Hajdú-Bihar megyék. A stroke prevalenciája meredeken emelkedik az életkorral, és már a 45-54 éves férfiak 0,5-2%, illetve a nők 0,5-1,5%-a átesett életében stroke-on. Ezek az arányok a 65-74 éves korra elérik a 2,5-9, illetve a 1,5-5%-ot. A stroke-on átesettek funkcionalitás csökkenése igen jelentős mértékű: 10%-a a betegeknek az ágyból csak segítséggel, 44% nehezen tudott felkelni; 5% székről is csak segítséggel tudott felállni, 43% erre csak nehezen volt képes; 13% nem volt képes önállóan enni, 15% csak segítséggel tudott öltözni, 5% nem tudta önállóan használni a WC-t. A betegforgalmi adatok alapján megállapítható, hogy igen jelentős Magyarországon a stroke miatti hospitalizáció. Európai összehasonlításban kimagasló volt 2005-ben a lakosságszámra vetített kórházi esetek száma (4,5/1000 lakos).

ANALITIKUS ETIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

Tézis 4
Idős kezelt hipertóniás betegekben a nagyon alacsony vérnyomás emeli a stroke kockázatát.

A stroke és a vérnyomás kapcsolatát a Rotterdam vizsgálat keretei között vizsgáltuk. A Rotterdam vizsgálat egy jelenleg is folyó kohorsz vizsgálat, amelybe Rotterdam egyik elővárosának 55 év feletti lakóit vonták be. A Rotterdam vizsgálat keretében számos időskori krónikus betegség etiológiájának kutatása folyik. A vizsgálatban a meghívottak közül 7983 személy vett részt (részvételi arány 78%). Közülük 7725-nek nem volt korábban stroke-ja, és közülük 6927 vett részt a kiindulási vizsgálatokon, beleértve a vérnyomásmérést is. A vizsgálatba lépést követően a kimeneteli eseményeket a háziorvosi rendszerekkel összekötött elektronikus orvosi információs rendszerben monitorozzák. Ez az elemzés az 1996. december 31-ig bekövetkezett stroke-okra terjed ki. Az elemzésben veszélyhányadosokat és 95%-os konfidencia intervallumukat becsültük Cox-regresszió segítségével. A vérnyomást négy kategóriára osztottuk <130 Hgmm, 130-149 Hgmm, 150-169 Hgmm, >169 Hgmm. Az elemzést korrigáltuk korra, nemre, dohányzási szokásokra, cukorbetegségre, boka-kar indexre, korábbi kisebb vaszkuláris eseményekre (claudicatio intermittens, angina, koszorúér revaszkularizáció), szívinfarktusra, pitvarfibrillációra és átmeneti agyi keringés zavarra. A vizsgálati kohorszot átlagosan 4,7 évig követtük. Ezalatt 277 stroke következett be. Az antihipertenzív kezelésben nem részesülő személyek körében a stroke kockázata folyamatosan növekedett a szisztolés, illetve a diasztolés vérnyomás magasabb értékeivel. Az antihipertenzív terápiában részesülő betegek körében a stroke kockázat és a vérnyomás értékek között J-alakú kapcsolat állt fenn, a 130 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés, illetve a 65 Hgmm-nél alacsonyabb

diasztolés vérnyomásúaknak magasabb volt a stroke kockázata, mint a 130-149 Hgmm-es szisztolés vérnyomással, illetve 65-74 Hgmm-es diasztolés vérnyomással rendelkezőké. A diasztolés vérnyomás legalacsonyabb kategóriájában az emelkedett stroke kockázat statisztikailag szignifikáns volt. Egy lehetséges magyarázat a J-alakú kapcsolatra, hogy hipertóniás betegekben az autoregulációs küszöb feljebb tolódik, és emiatt az alacsonyabb vérnyomás értékeknél fellépő ischemiára az agy érzékenyebbé válik.

Tézis 5
A stabil anginában szenvedő betegekben a vérnyomás csökkenése jelentősen csökkenti a stroke és a szívelégtelenség kockázatát és kisebb mértékben a szívinfarktusét.

Tézis 6
Az átlaghoz való regresszió hatására történő korrekció nélkül a kockázati tényező változásának, mint meghatározó tényezőnek a vizsgálata torzított eredményre vezet. A kockázati tényezőnek a kiinduláskor rövid időn belüli ismételt mérése megteremti a lehetőséget a torzítás korrigálására.

Az ACTION-kísérlet (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) vizsgálati populációjában vizsgáltuk, hogy a vérnyomás csökkenése milyen kapcsolatban áll egyes keringési megbetegedésekkel, kezelt, stabil anginában szenvedő betegekben. A betegeket a kiinduláskor véletlenszerűen három csoportba sorolták. Az egyik csoport placebót, a másik napi egyszeri 30 mg, a harmadik 60 mg nifedipine GITS tablettát kapott. A két nifedipine csoportot az elemzésben összevontuk. A vizsgált kimenetelek halálozás, szívinfarktus, súlyos stroke, refrakter angina, tünetképző szívelégtelenség és perifériás revaszkularizáció voltak. Az elemzésünk 7287 emberre terjedt ki. A vérnyomásváltozásnak, mint meghatározó tényezőnek a vizsgálata során a nehézséget az átlaghoz való regresszió jelensége jelenti. Egy

egyénen belül is variabilitást mutató, vagy nem elhanyagolható mértékű mérési hibával mérhető paraméter esetén egy mérés alkalmával szélsőséges értekkel rendelkezők átlaga a következő méréskor közelebb lesz a teljes csoport átlagához, mint az első mérés alkalmával. Az észlelt változásban a hiba a szélsőértékkel bírók körében átlagosan nagyobb, mint a többi személy esetén. Ez az elemzés során torzításhoz és következményesen téves következtetésekhez vezet. A módszertani fejlesztésünk lényege, hogy nemcsak a tényleges vérnyomásváltozás kapcsolatát vizsgáltuk a kimenetelekkel, hanem az átlaghoz való regresszió hatására korrigált vérnyomásváltozást is. A placebo csoportban észlelt első kétheti változás alapján számítottuk ki a kezelt csoportban lévő személyekre vonatkozóan, hogy a 2. hétre milyen vérnyomás értéket vártunk. A tényleges mért 2. heti vérnyomásuk ettől való eltérését – és nem a tényleges kiindulási értéktől való eltérését – tekintettük a korrigált változásnak. Minden elemzést elvégeztünk a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekre is. Ezt követően Cox-regresszió segítségével vizsgáltuk, hogy a tényleges és a korrigált első kétheti vérnyomásváltozásnak milyen volt a kapcsolata az egyes kimenetelek veszélyével a 2. hetet követően. Az elemzést korrigáltuk az életkorra, korábbi szívinfarktusra, szívelégtelenségre, perifériás verőérbetegségre, cukorbetegségre, dohányzási szokásra, szérum kreatininre, egyéb vérnyomás csökkentő terápiára. A tényleges vérnyomáscsökkenés csak egy vizsgált kimenetel, a tünetképző szívelégtelenség veszélyét csökkentette statisztikailag szignifikánsan. A pontbecslések is csak ezen kimenetel és a halálozás esetén utaltak esetleges érdemi veszély csökkenésre. A korrigált vérnyomáscsökkenés azonban a halálozás, a súlyos stroke, és a tünetképző szívelégtelenség esetén is statisztikailag szignifikánsan csökkentette a kimenetel veszélyét (becsült relatív veszélyek 0,94; 0,92 és 0,91). Ugyan nem volt statisztikailag szignifikáns a becsült veszélyhányados, de a pontbecslés és a

konfidencia intervallum arra utalt, hogy elég nagy valószínűséggel a szívinfarktus és a perifériás revaszkularizáció veszélyét is csökkenti kisebb mértékben a vérnyomás csökkenése.

Tézis 7
A hátrányosabb társadalmi-gazdasági csoportba tartozók körében a krónikus májbetegség magasabb kockázatát nem magyarázzák teljes mértékben az alkohol-fogyasztási és dohányzási szokások, illetve a fizikai inaktivitás.

Eset-kontroll vizsgálatot végeztünk a HMAP kutatási infrastruktúráján négy megyében (Hajdú-Bihar, Győr-Moson-Sopron, Szabolcs-Szatmár-Bereg, Zala), 55 háziorvos körzetébe tartozó, 45-64 éves férfiak körében. A vizsgálatba 287 krónikus májbetegségben szenvedő betegeket (eset csoport) és 892 véletlenszerűen kiválasztott kontrollt vontunk be. Az eset csoportba potenciálisan azok a betegek kerültek, akik esetén a HMAP reguláris jelentési rendszerében krónikus májbetegséget jelentettek. Ezek a személyek a kiválasztásukat követően a háziorvosuknál fizikális vizsgálaton estek át, illetve vért vettek tőlük a laborvizsgálatok elvégzéséhez. Csak azok a személyek maradtak az eset csoportban, akik esetében a fizikális és a laborvizsgálat eredménye alapján a diagnózis megerősítésre került. Az eset-verifikációs vizsgálatokat a kontrollok körében is elvégeztük. Azon kontroll személyek, akik esetében a diagnosztikus kritériumok szerint krónikus májbetegség volt igazolható, az eset-referencia vizsgálatok módszertanának megfelelően bekerültek mind a kontroll, mind az eset csoportba. A társadalmi-gazdasági helyzetre (családi állapot, iskolázottság, anyagi helyzet) és az életmódra (testmozgás, alkoholfogyasztási és dohányzási szokások) vonatkozó információt önkitöltős kérdőív segítségével szereztük be. A krónikus májbetegség és a feltételezett kockázati tényezők kapcsolatának vizsgálatára logisztikus

regressziós elemzést alkalmaztunk. A korrigálatlan elemzéseken túl, annak érdekében, hogy vizsgáljuk az életmódbeli tényezőknek, mint a társadalmi-gazdasági tényezők és a megbetegedés közötti kapcsolat moderátorainak a szerepét, olyan modellt is illesztettünk, amely egyszerre tartalmazta magyarázó változóként a vizsgált társadalmi-gazdasági és életmódbeli tényezőket, valamint az életkort. A többszörös regressziós modellt 636 kontroll csoportba és 181 eset csoportba tartozó olyan személy adataira illesztettük, akik mindegyik változóra vonatkozóan rendelkeztek adattal. Az alkoholfogyasztás, a dohányzás és a fizikai inaktivitás jelentős mértékben összefüggött a krónikus májbetegség kockázatával a nyers elemzésben. A vizsgált társadalmi-gazdasági tényezők közül a párkapcsolatban élés, a magasabb iskolai végzettség és a kedvezőbbnek vélt anyagi helyzet alacsonyabb májbetegség kockázattal járt együtt az egyváltozós elemzésekben. Az életmódbeli tényezőkre történő korrigálás után a vélt anyagi helyzet már nem volt kapcsolatban a krónikus májbetegség kockázatával, ugyanakkor a családi helyzet és az iskolázottság hatása lényegében nem változott. Ez arra utal, hogy a vizsgált életmódbeli tényezőkön kívül léteznek egyéb életmódbeli vagy környezeti tényezők, amelyek összefüggésben állnak ezekkel a tényezőkkel és fontos kockázati tényezői a krónikus májbetegségeknek. Ilyenek lehetnek például a táplálkozási szokások, az elhízás és a cukorbetegség. Hatásukat azonban nem tudtuk vizsgálni, mert a megbetegedés kialakulása előtti időszakra vonatkozóan nem volt róluk adatunk

DIAGNOSZTIKUS KUTATÁS

Tézis 8
Több diagnosztikus indikátor diszkriminatív képességét egyszerre vizsgáló statisztikai módszerek, mint például a logisztikus regresszió, kanonikus diszkriminancia analízis, alkalmasak a diagnosztikus problémák matematikai reprezentációjára.

Tézis 9
Az antigén microarray vizsgálatokból származó komplement depozíciós adatok javíthatják az immunglobulinokra alapozott SLE diagnosztikát.

A kutatásunk célja az volt, hogy azonosítsunk olyan IgG, IgM, C3 és C4 immunkomplexeket, amelyek képesek egymástól elkülöníteni az egészséges és az SLE-ben szenvedő pácienseket, illetve az aktív és inaktív SLE-ben szenvedő betegeket. Hatvanegy véletlenszerűen kiválasztott SLE-ben szenvedő beteget vontunk be a vizsgálatba. Mindnyájan megfeleltek az SLE nemzetközi kritériumainak. A betegség aktivitása alapján aktívakra (22 fő) és inaktívakra (39 fő) osztottuk őket. A vizsgálatba 31 autoimmun betegségben nem szenvedő nem és kor szerint illesztett kontroll mintát vontunk be a „DRC" Gyógyszervizsgáló Központ biobankjából. Négy különböző immunkomplex komponens (C3, C4, IgG and IgM) kötődését vizsgáltuk az SLE-vel korábban kapcsolatba hozott antigénekhez, azzal a céllal, hogy az ismereteket kiegészítsük a komplement depozíciós megfigyeléseinkkel. Az immunkomplexek vizsgálata a munkacsoport által kifejlesztett antigén microarray módszerrel történt. A microarray vizsgálatok mellett a mintákon a hagyományos laboratóriumi teszteket is elvégeztük. Annak vizsgálatára, hogy mely antigénhez tartozó mely immunkomplex komponensek képesek diszkriminálni a betegek és a kontrollok között, illetve az aktív és inaktív SLE között kanonikus diszkriminancia analízist (CVA) végeztünk. A többváltozós elemzés mellett kétváltozós osztályozási teljesítménygörbe (receiving operating

characteristics elemzést, ROC) elemzést is végeztünk az egyes mérések két csoport közötti diszkriminatív erejének jellemzésére. A két SLE csoportot legjobban a nukleáris antigének tudták elválasztani a kontroll csoporttól mind a négy immunkomplex komponens esetén. A C3 depozíció mind az aktív, mind az inaktív csoportban nagyon jellegzetes, míg a kontrollcsoportban nem vagy alig fordul elő. Annak ellenére, hogy a teljes C4 koncentráció csökkent a betegekben, a kontroll csoporthoz viszonyított C4 depozíció emelkedett volt az ssDNS és a plazmid DNS, valamint az RNS esetében, és nem különbözött a dsDNS esetén. Az aktív versus inaktív SLE elkülönítésében a nukleinsavak esetében sem az immunglobulin kötések, sem a komplement depozitumok nem bírtak jelentős erővel. Az ROC elemzés eredménye alapján a magfehérjék messze nem bírtak olyan diszkriminatív erővel, mint a nukleinsavak. A vizsgálatunkban a betegcsoportokban emelkedett kardiolipin ellenes IgG és IgM autoantitest kötődést találtunk. A C4 depozíció a kardiolipin, a foszfaditil-szerin és a foszfatidil-etanolamin esetében is csökkent mindkét SLE csoportban. A komplement rendszer erősen érintett SLE-ben, a komplement komponensek csökkent szintje, illetve az ellenük termelt autoantitestek ismertek SLE-ben. A C4 szintek többnyire a kimutathatási határ alatt voltak, az IgM szignifikánsan emelkedett az inaktív SLE csoportban, és jellemzően csökkent volt az aktív SLE csoportban. A CVA elemzést elvégeztük a rutin klinikai tesztekkel is. Ezek nem voltak képesek a microarray-hez hasonló mértékben elválasztani a 3 vizsgálati csoportot.

INTERVENCIÓS VIZSGÁLATOK

Tézis 10
14 éves gyermekekben a moláris dentális horgonylat kellő stabilitást mutat. A palatinális implantátum nem jár jelentős előnyökkel a fogszabályozó kezelés során.

Az intervenciós vizsgálatok olyan speciális vizsgálatok, amelyekben a vizsgálati elrendezés megfelelő megválasztásával vagy az elemzésben alkalmazott korrekciós módszerekkel biztosítani kell, hogy a kimenetelek kockázatában a kezeléseknek tulajdonítható különbség hitelesen becsülhető legyen.

A vizsgálat keretében 30 serdülő (átlagéletkor 14,2 év) páciens részesült a felső premoláris extrakciójával kombinált fogszabályozó terápiában. A páciensek véletlenszerűen kerültek besorolásra két terápiás csoportba. A palatinális implantátumhoz (PI) rögzített elhorgonyzás kezelésbe bevont serdülőkben (n=15, átlagéletkor 14,1 év) az osseointegrált palatinális implantátum biztosította horgonylatot (12. ábra). A kontroll csoportban hagyományos, a fogakhoz rögzített dentális horgonylatot (DH csoport) alkalmaztunk. Ebbe a csoportba szintén 15 páciens került átlagéletkoruk 14,3 év volt. A vizsgálat célkitűzése az volt, hogy összehasonlítsuk a palatinális implantátumhoz történő és hagyományos, intraorális dentális horgonyzás eredményességét serdülőkben, amaximális maxilláris distális horgonyzást igénylő, a premoláris extrakcióval járó kétfázisú fogszabályozó kezelés során. A kétfajta horgonyzást összehasonlítottuk a szabályozás fő fázisaiban, mint a szemfog retrakció, illetve a front retrakció, valamint a teljes kezelés alatt. A fő kimeneteli paraméterek az egyes fázisok időtartama, illetve a felső első molárisok mesiális elmozdulásai voltak. A kefalometriás méréseket végzők nem ismerték a páciensek csoportbesorolását. A kezelés minden lépcsőjében komputerizált

kefalometrikus mérés történt. Minden méréskor két mérés történt, amelyek átlagát használtuk az elemzésben. A mért folytonos változók összevetésére Mann–Whitney–Wilcoxon próbát alkalmaztunk. A vizsgálat kezdetén az extrakciós rés átlagos mérete ugyanakkora volt a két csoportban. Az eredményeink azt mutatták, hogy ugyan a kezelés egyes szakaszainak időtartamában, illetve az egyes szakaszokban történő dentális elmozdulásokban voltak különbségek a kezelési csoportokban, a teljes kezelés alatti elmozdulásokban nem volt klinikailag, illetve statisztikailag jelentős különbség a kezelési csoportok között (PI csoport átlag: 4,28 mm, DH csoport átlag: 4,19 mm, p=0,5). A kezelés időtartama valamelyest rövidebb volt a PI csoportban (860 nap versus 1002 nap, p=0,2).

Tézis 11
Stabil anginában szenvedő betegekben az angiotenzin-konvertáz enzim inhibitor (ACEI), az angiotenzin receptor blokkoló (ARB), a lipidcsökkentő és a trombocita aggregáció gátló gyógyszerek a mindennapi gyakorlatban történő alkalmazásban annyira eredményesek a kardiovaszkuláris események megelőzésében, ahogy azt a randomizált klinikai kísérletek eredményei alapján várnánk.

Tézis 12
A véletlenszerű besorolás biztosítja a prognosztikus tényezők azonos eloszlását a vizsgálati csoportokban kiinduláskor, de nem kezeli a követési idő alatt jelentkező zavaró tényezőket.

Az intervenciós kísérletekben a véletlenszerű csoportbasorolás ugyan képes megelőzni a kiinduláskor jelentkező zavaró tényezők hatását, így az indikáció okozta zavaró hatást is, azonban nem nyújt megoldást arra a problémára, hogy a kezelés alatt is jelentkezhetnek zavaró tényezők, mint például az egyéb terápiák alkalmazása. További problémát jelent, hogy a vizsgálatokba bevont betegek egy része abbahagyja azt a terápiát, amire allokálták. Ez ráadásul nem

független a terápia hatásosságától és mellékhatásaitól. Emiatt a klinikai kísérleteket mindig elemezni kell besorolás szerint is, mert a protokoll szerinti elemzés súlyosan torzított lehet. Nyilvánvaló, hogy a besorolás szerinti elemzés sem ad azonban megfelelő becslést ezekben az esetekben a terápia hatásosságára. A klinikai gyakorlat szempontjából nemcsak a klinikai kísérletekben becsült hatásosságnak van jelentősége, hanem azt is fontos ismerni, hogy a ténylegesen alkalmazott terápiák milyen eredményességgel bírnak. Ennek hiteles becslése az indikáció okozta zavaró hatásra történő korrigáláson túl is komoly módszertani kihívást jelent, mert egyrészt többnyire az alkalmazott terápia is változik időben, másrészt a kimenetelek is. Ráadásul egy adott időpontban észlelt bizonyos kimenetel (például angina pectoris) maga is a terápiaváltoztatás indikációjaként szolgálhat, illetve egyes klinikailag fontos kimenetelek (például szívinfarktus) más kimenetelek (például stroke) pathomechanizmusában intermedierek lehetnek a kóroki láncban.

A kutatásunkban megvizsgáltuk, hogy a stabil anginában szenvedő betegek esetében milyen eredményesek az irányelvekben javasolt gyógyszeres terápiák a halálozás és a kardiovaszkuláris események (halálozás, szívinfarktus, stroke vagy szívelégtelenség) megelőzésében. Elemzésünket az ACTION-kísérlet adatállományán végeztük. A kísérlet eredeti célja a nifedipine GITS hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata volt a krónikus stabil anginában szenvedő, de szívelégtelenségtől mentes betegekben. A 7665 résztvevőnek az anamnézisében szívinfarktus vagy angiográfiával igazolt koszorúér betegség vagy pozitív terheléses EKG vagy perfúziós defektus szerepelt. A vizsgált során folyamatosan rögzítették az alkalmazott gyógyszeres terápiákat, a kardiovaszkuláris kimeneteleket, illetve azokat az eseményeket, állapotokat is, amelyek a terápiaváltások indikációjaként szolgálhattak (pl. vérnyomás változás, angina, stb.). Az átlagos követési idő 4,94 év volt. Az összes

résztvevő közül 7479 (98%) személy esetében volt információ az összes olyan jellemzőről, amelyet ebben a vizsgálatban elemeztünk, így ők kerültek bevonásra. A vizsgált terápiák a béta-blokkolók, kálcium-antagonisták, lipidcsökkentő szerek, ACEI-k, ARB-k, aszpirin és egyéb trombocita aggregáció gátlók, K-vitamin antagonisták, perkután koronária intervenció (PCI), by-pass műtét (CABG) voltak. Az elemzést elvégeztük a kiinduláskor alkalmazott kezelések szerint Cox-regressziót alkalmazva, illetve a mindennapi gyakorlatnak megfelelő, időben változó kezelést és állapotokat figyelembe véve, G-becslést alkalmazva. A korrigálást az alábbi potenciális zavarótényezőkre végeztük el: kor, nem, az anamnézisben szívinfarktus, szívelégtelenség, stroke, az anginás fájdalom gyakorisága (soha, alkalmanként, rendszeresen, naponta), szignifikáns léziók száma a koronarogramon, dohányzás, szérum koleszterin (≥5 mmol/L, <5 mmol/L), vérnyomás (szisztolés vérnyomás ≥150 Hgmm vagy diasztolés vérnyomás ≥100 Hgmm; szisztolés vérnyomás 140-149 Hgmm és diasztolés vérnyomás 90-99 Hgmm; szisztolés vérnyomás <140 Hgmm és diasztolés vérnyomás <90 Hgmm), diabetes mellitus, bal kamra ejekciós frakció, szérum kreatinin. A G-becslés során ezeken a kiindulási zavaró tényezőkön kívül időben változó változókként korrigáltunk a vérnyomásra, a szérum koleszterin szintre, a kórházi ellátást igénylő anginára. Azokban az elemzésekben, amelyekben a halálozás volt a kimenetel, korrigáltunk a követés során bekövetkező szívinfarktusra, szívelégtelenségre és stroke-ra is. A K-vitamin antagonistákra vonatkozó elemzésekben korrigáltunk mind a kiindulási, mind időfüggő módon a pitvarfibrillációra és az irreguláris pulzusra is. Végezetül az egyes terápiák független hatását is vizsgáltuk G-becsléssel, korrigálva egymásra és a korábban említett tényezőkre. A kiinduláskor alkalmazott gyógyszeres terápiák közül csak a lipidcsökkentők és a trombocita aggregáció gátlók csökkentették a mortalitást statisztikailag szignifikáns mértékben, a K-vitamin antagonisták használata

szignifikánsan és jelentős mértékben növelte a mortalitást (veszélyhányados (VH) = 1,38). Abban az esetben, amikor a követési idő alatt ténylegesen alkalmazott terápiákat vettük figyelembe, a lipidcsökkentők, az ACEI és az ARB szerek, a kálcium-antagonisták és a trombocita aggregáció gátlók csökkentették a mortalitást. A K-vitamin antagonisták ez esetben is mortalitás növekedéssel jártak. A kombinált kimenetel veszélyét a béta-blokkolók alkalmazása a kiinduláskor szignifikánsan növelte (VH = 1,15), ugyanakkor a lipidcsökkentő gyógyszerek alkalmazása csökkentette (VH = 0,84). Azok a gyógyszerek, amelyek a tényleges gyógyszerhasználatra vonatkozó elemzésben csökkentették a mortalitást, az összetett kimenetel veszélyét is csökkentették. A legnagyobb hatása a lipidcsökkentő szereknek volt. A K-vitamin antagonistáknak nem volt szignifikáns kapcsolata ezzel a kimenetellel. A béta-blokkolók azonban kismértékben növelték ennek a kimenetelnek a veszélyét (VH = 1,07). Az ACEI és ARB gyógyszerek, a kálcium-antagonisták, a lipidcsökkentők, a trombocita aggregáció gátlók, illetve a K-vitamin antagonistáknak egymástól is függetlenül, szignifikánsan csökkentették a mortalitást és az összetett kimenetel veszélyét.

PROGNOSZTIKUS FÜGGVÉNYEK

Tézis 13

A stabil anginában szenvedő betegek csoportján belül a prognózist tekintve igen nagy a variabilitás. Az eltérő prognózisú betegek csoportjai egy egyszerűen kiszámítható kockázati súlyszámmal jól elkülöníthetőek.

Elemzésünket az ACTION-kísérlet adatállományán végeztük. A követés kezdetén rendelkezésre álló adatok az alábbiak voltak: demográfiai adatok, anamnézis, kardiovaszkuláris kockázati tényezők, aktuálisan fennálló anginás panaszok, funkcionalitás, alkalmazott gyógyszeres terápiák, laboratóriumi adatok, bal kamra ejekciós frakció, standard 12-elvezetéses EKG, vérnyomás, korábbi angiográfia eredménye (amennyiben történt). Többszörös Cox-modellt illesztettünk a halálozás, szívinfarktus vagy súlyos stroke összetett kimenetel veszélyének becslése céljából. A kor, a nem és a korábbi szívinfarktus mindenképpen szerepelt a modellekben, mert korábbról erős bizonyítékok álltak rendelkezésre a prognosztikus szerepükről. Az egyéb változókat a lépcsőzetes modellépítés során akkor léptettük be a modellbe, ha az együtthatójuk szignifikanciája elérte a 0,01-et (értsd $p<0,01$). A végső modell hitelességét belső hitelesítéssel vizsgáltuk. A kalibráció vizsgálatára összevetettük a ténylegesen bekövetkezett és a modell által becsült várt kimenetelek számát az 5-éves becsült kockázat deciliseiben. A „tényleges” kimenetelek számát a Kaplan-Meier elemzés alapján becsültük. A modell túlillesztettségének vizsgálatára bootstrap mintavételezési technikát alkalmaztunk. Összesen 7311 személy esetén rendelkeztünk az összes vizsgált potenciális prediktorról információval. A végső modell 16 változót tartalmazott: kor, ejekciós frakció, fehérvérsejt szám, diabetes, vércukor, kreatinin, anamnézisben stroke, angina gyakoriság, korábban angiográfia, lipidcsökkentő terápia, QT intervallum, szisztolés vérnyomás, alkalmazott antianginás

gyógyszerek száma, anamnézisben szívinfarktus, nem. A becsült kockázat legmagasabb decilisébe tartozók kockázata közel tízszerese volt a legalacsonyabb decilisbe tartozókénak (0,034 versus 0,279). A várt és a tényleges esetszámok között jó egyezés mutatkozott. A becsült kockázat legalacsonyabb és legmagasabb deciliseiben a Kaplan-Meier elemzés által becsült „tényleges” kockázat 4%, illetve 35% volt. A létrehozott függvénynek a klinikai jelentősége, hogy segítségével a magas kockázatú betegek kiválaszthatóak.

Tézis 14

A Framingham vizsgálatból és a Cardiovascular Health Study-ból (CHS) származó stroke kockázati függvények egy idős európai populációban jól becsülik a várható stroke gyakoriságot azok körében, akik ötéves stroke kockázata alacsonyabb, mint 5%. Ennél magasabb kockázatúak körében mindkét függvény felülkalibrált. A két függvény egyformán közepesen képes diszkriminálni a különböző mértékű stroke kockázattal rendelkezőket.

A vizsgálatunk célja az volt, hogy elősegítendő a stroke kockázati függvények használatát, egy nyugat-európai populációban hitelesítsük a Framingham, illetve a CHS stroke kockázati függvényeket. A függvényeket a Rotterdam vizsgálat keretei között hitelesítettük. A Rotterdam vizsgálat egy nagy, prospektív kohorsz vizsgálat, amelyben Rotterdam egyik elővárosában élő 55 éves és idősebb személyek vesznek részt. Az elemzést annak a 3862 résztvevőnek az adatain végeztük, akik az összes vizsgált prognosztikus tényezőre vonatkozóan rendelkeztek adattal és a stroke bekövetkeztéig vagy minimum öt évig követték őket. Ebbe az elemzésbe csak a definitív és a valószínű stroke eseményeket vontuk be. A Framingham-függvény kimenetele magában foglalta az átmeneti agyi keringészavart (TIA) is, a CHS-függvényé nem. Emiatt azt vártuk, hogy a Framingham-függvényt felülkalibráltnak fogjuk

találni. A vizsgálati populációnk jellemzői nagyon hasonlóak voltak a Framingham vizsgálatéhoz, de a Rotterdam vizsgálat populációjában valamelyest kevesebb volt a dohányos és többen használtak vérnyomáscsökkentő gyógyszert. A CHS vizsgálattal összevetve, fiatalabbak voltak, alacsonyabb volt a szisztolés vérnyomásuk, kevesebb volt cukorbeteg közülük. A három vizsgálatban a függvényekben szereplő kockázati tényezők definíciója hasonló volt. Minden résztvevő esetén kiszámoltuk az ötéves becsült stroke kockázatát a kockázati profiljának megfelelően a két függvény alapján. Ezt követően először azt vizsgáltuk, hogy az ötéves követési idő alatt mennyire jól jelzik előre a függvények a bekövetkező stroke események számát a vizsgálati populációban. Összevetettük a becsült kockázat deciliseiben a függvények által becsült ötéves kockázatot az ötéves kumulatív incidenciával, illetve összevettettük a tényleges és a várt esetszámokat. Ezt követően a diszkriminatív képességet ROC elemzéssel vizsgáltuk. Öt év alatt 171 stroke következett be. A Framingham-függvény 198, a CHS-függvény 208 esetet becsült. A becsült ötéves kockázat tartománya az előbbi szerint 0,32%-tól 80%-ig, az utóbbi szerint 0,68%-tól 94%-ig terjedt. Mind a két függvény elég jól kalibrált, kivéve a legmagasabb kockázatúakat, ahol a várt és a tényleges esetszámokban nagy volt az eltérés, a várt esetek száma lényegesen meghaladta a tényleges esetszámokat. Az ROC-görbe alatti terület mind a két függvény esetén 0,75 (95%-os konfidencia intervallum 0,71-0,78) volt, ami arra utal, hogy a diszkriminatív képességük nem túl jó, és e tekintetben a két függvény között nincs érdemi különbség.

META-ANALÍZIS

Tézis 15
A XIII. faktor Val34Leu variánsa kismértékben csökkenti a koszorúér betegség kockázatát a vad típushoz viszonyítva.

Az epidemiológiai kutatások eredményeinek gyakorlati hasznosításához elengedhetetlen, hogy az azonos kérdésre választ kereső kutatások időről időre összefoglalásra kerüljenek. Lévén az eredmények kvantitatívak, így ezek számszerűsített összegzésére van szükség. A meta-analízisek kivitelezése során a fő kihívást az jelenti, hogy a pontosság növelésének ne essen áldozatul a hitelesség. Ezért az eredeti vizsgálatok minőségét gondosan értékelni kell, illetve a meta-analízis kivitelezése során megfelelő módszertant kell alkalmazni. A vizsgálatunk célja az volt, hogy a XIIIVal34Leu polimorfizmus és a koszorúér betegség kapcsolatát vizsgáló kutatások meta-analízisét elvégezzük. 2006. szeptember 15-ig a MEDLINE-on 16 olyan közleményt azonosítottunk, amelyek a XIIIVal34Leu polimorfizmus és a koszorúér betegség kapcsolatát vizsgáló kutatásokból származtak és amelyekben a koszorúér betegség definíciója korábbi szívinfarktus vagy angiogrammal igazolt koszorúér betegség volt. A vizsgálatokat Európában, Észak- és Dél-Amerikában végezték. A résztvevők többsége a kaukázusi rasszhoz tartozott. Összesen 5346 esetet és 7053 kontrollt vontunk be az elemzésbe. Mivel az egyes vizsgálatok eredményei jelentős heterogenitást mutattak, a vizsgálat-specifikus esélyhányadosok tartománya 0,31-től 1,11-ig terjedt, valamint a heterogenitás próba eredménye is szignifikáns volt (p=0,001), ezért véletlenszerű hatás meta-analízist, empirikus Bayes-modellt alkalmaztunk a vizsgálatspecifikus mutatók összevonására. A Val/Leu genotípussal rendelkezők esetében a koszorúér betegség kockázata 18%-kal volt alacsonyabb (EH 0,82, 95%-os KI 0,73-0,94) mint a Val/Val genotípussal rendelkezőké. A Leu/Leu genotípus esetén az

esélyhányados 0,89 (95%-os KI 0,69-1,13) (17. ábra), a Leu allél hordozók esetében pedig 0,81 (95%-os konfidencia intervallum 0,70-0,92) volt. A közlési torzítást vizsgáló Egger-próba statisztikailag szignifikáns volt (p=0,002). Ugyan az eredményeink összességében arra utalnak, hogy a XIII. faktor Val34Leu variánsa kismértékben csökkenti a koszorúér betegség kockázatát a vad típushoz viszonyítva, a közlési torzítás miatt azonban az eredmények óvatosan interpretálandók, mert azok a kis vizsgálatok, amelyek a Leu allél hordozás esetleges kedvezőtlen hatását mutatták volna, jórészt hiányoznak az irodalomból.

EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI ELEMZÉS

Tézis 16

A csak citológiai vizsgálatot tartalmazó, lakosság közeli méhnyakrák szűrési program költség-hatékonyabb, mint a kolposzkópiát is tartalmazó, szakrendelőben végzett méhnyakrák szűrés.

A haszon-áldozati költség csökkentése érdekében a forrásallokációs egészségpolitikai döntéshozatalban a költség-hatékonysági elemzések fontos eszközzé váltak. Ugyan a költség-hatékonysági elemzések a gyógyszerekre vonatkozóan terjedtek el leginkább, napjainkra egyre több egészségügyi technológiára, komplex népegészségügyi programokra vonatkozóan is alkalmazzák a módszert a forrásallokációs döntések megalapozására. Napjainkra az egészséggazdaságtani elemzések az epidemiológiai eredmények felhasználásának fontos területévé váltak a népegészségügyben, az egészségpolitika szakmai megalapozásában.

Vizsgálatunkban a szervezett méhnyakrák szűrési program fejlesztési stratégiáinak költség-hatékonyságát elemeztük. A szervezett méhnyakrák szűrés 2003-as bevezetése óta nem volt képes jelentősen javítani az átszűrtséget. A szűrés fejlesztési stratégiájának keretében egy pilot programban védőnőket képeztek ki a kenetvételre. Ők helyben, a településeken vették le a keneteket. A program azokat a hátrányos helyzetben élő nőket célozta, akik egyébként nem járnak rendszeresen nőgyógyászhoz, így méhnyakrák szűrésre sem. A pilot program abban is eltért a jelenlegi szűrési rendszertől, hogy a szűrővizsgálat a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően csak kenetvételből és citológiai vizsgálatból állt, nem tartalmazott kolposzkópos vizsgálatot. A pilot program kedvező tapasztalatai alapján a program a közeljövőben kiterjesztésre kerül. A vizsgálatunkban ennek a fejlesztésnek a költség-hatékonyságát becsültük. Egy Markov kohorsz-modellt építettünk

Microsoft Excel programban. Bár számos olyan egészség-gazdaságtani modell érhető el a szakirodalomban, amely a méhnyakrák szűrés költség-hatékonyságát vizsgálja, közülük egyik sem volt alkalmas arra, hogy módosítás nélkül meg tudjuk válaszolni a feltett kutatási kérdést, ezért egy korábban publikált modellt fejlesztettük tovább. A modell 20 éves időtávra becsli a célpopulációban a minőséggel korrigált várható élettartamot (QALY) és a költségeket, amennyiben végeznek szűrést és amennyiben nem. A QALY-t és a költségeket 5-éves életkori kohorszokra számítja, és ezek súlyozott átlagával ad populációs becslést. Az inkrementális költség-hatékonysági hányados (ICER) a költség különbség és a QALY különbség hányadosaként számítható. Az elemzésben két forgatókönyvet hasonlítottunk egymáshoz és a szűrés nélküli helyzethez. Az 1. forgatókönyv a jelenlegi, nőgyógyászok által szakrendelőben végzett citológiai és kolposzkópos vizsgálaton alapuló szűrés, amelyet aktív kommunikáció (értsd hangsúlyosabb tömegkommunikáció, információs brosúrák, a helyi véleményvezérek és a háziorvosok bevonása a mozgósításba) támogat a részvételi arány növelése érdekében. A 2. forgatókönyvben kiképzett védőnők végzik a szűrést a településeken, a szűrővizsgálat csak citológiai vizsgálatot foglal magába. A kommunikációs támogatás megegyezik a fentebb leírtakkal. Azt feltételeztük, hogy a részvételi arányt azok körében, akik korábban nem jártak rendszeresen szűrővizsgálatra, mindkét forgatókönyv esetén 50%-ra lehet növelni. Mind a két forgatókönyv költség-hatékonynak tekinthető ahhoz képest, mintha azokat, akik nem vesznek részt a szűrésen továbbra sem sikerül bevonni, és amennyiben a GDP háromszorosát (2008-ban 7 932 000 Ft/fő) tekintjük informális költség-hatékonysági küszöbnek. Az 1. forgatókönyv esetében az egészségnyereség 1 025 QALY-val nagyobb, mint a 2. forgatókönyv esetén, ugyanakkor az extra költség igen jelentős, 11 718 000 000 Ft. Az 1. forgatókönyvet a 2.-hoz hasonlítva az ICER 11 416 140 Ft/QALY, ami

jóval a költség-hatékonysági küszöb felett van. Az eredményeink azt mutatják, hogy a védőnői modell költség-hatékonyabb, mint a jelenlegi stratégia. Ugyan a szakrendelői, szakorvos által végzett, kolposzkópiás vizsgálatot is magában foglaló szűrés eredményesebb, de a védőnői szűréshez képest elérhető többlet egészségnyereséget nagyon magas többletköltség révén lehet csak elérni még egyforma részvétel esetén is.

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK, AMELYEKEN A TÉZISEK ALAPULNAK

Borsos G, Vokó Z, Gredes T, Kunert-Keil C, Vegh A. (2012) Tooth movement using palatal implant supported anchorage compared to conventional dental anchorage. *Ann Anat* 194:556-560.

Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al on behalf of the ACTION investigators. (2005) Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ* 331:869-872.

Kósa Zs, Vokó Z, Vargáné Hajdú P, Ádány R. (2000) A halandóság területi sajátosságai Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében, 1994-1996. *Népegészségügy* 1:43-46.

Kósa Z, Széles G, Kardos L, et al. (2007) Health of the inhabitants of Roma settlements in Hungary - a comparative health survey. *Am J Public* Health 97:853-9

Kósa Zs, Széles Gy, Kardos L, et al. (2008) A telepszerű körülmények között élők összehasonlító egészségfelmérése. *Népegészségügy* 86:5-14. (Magyar nyelvű utánközlés)

Lubsen J, Vokó Z, Poole-Wilson PA, Kirwan BA, de Brouwer S on behalf of the ACTION investigators. (2007) Blood pressure reduction in stable angina by nifedipine was related to stroke and heart failure reduction but not to coronary interventions. *J Clin Epidemiol* 60:720-726.

Papp K, Végh P, Hóbor R, et al. (2012) Immune Complex Signatures of Patients with Active and Inactive SLE Revealed by Multiplex Protein Binding Analysis on Antigen Microarrays. *PLoS One* 7:e44824.

Petrovski BÉ, Széles Gy, Melles M, et al. (2011) Behaviour does not fully explain the high risk of chronic liver disease in less educated men in Hungary. *Eu J Pub Health* 21:662-666.

Szigethy E, Széles Gy, Horváth A, et al. (2012) The epidemiology of metabolic syndrome in Hungary. *Public Health* 126:143-149.

Vokó Z, Bots ML, Hofman A, Koudstaal PJ, Witteman JCM, Breteler MMB. (1999b) J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 34:1181-1185.

Vokó Z, Hollander M, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMD. (2004) How do American Stroke Risk Functions Perform in a Western European Population? *Neuroepidemiology* 23:247-253.

Vokó Z, Bereczky Zs, Katona É, Ádány R, Muszbek L. (2007) Factor XIII Val34Leu variant protects against coronary artery disease: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 97:458-463.

Vokó Z, Széles Gy, Kardos L, Németh R, Ádány R. (2008) Az agyérbetegségek epidemiológiája Magyarországon az ezredfordulót követően. *LAM* 18:31-38.

Vokó Z, de Brouwer S, Lubsen J, et al. (2011) Long-term impact of secondary preventive treatments in patients with stable angina. *Eur J Epidemiol* 26:375-383.

Vokó Z, Nagyjánosi L, Margitai B, et al. (2012) Modeling cost-effectiveness of cervical cancer screening in Hungary. *Value in Health* 15:39-45.