dc_616_12

A krónikus nem-fertőző betegségek kutatása az epidemiológia eszközeivel

MTA Doktori értekezés

Dr. Vokó Zoltán

Budapest

2013

1 TARTALOMJEGYZÉK

1 Tartalomjegyzék ... 2

2 Rövidítések jegyzéke ... 3

3 Bevezetés ... 5

4 Deskriptív vizsgálatok ... 7
- 4.1 Aggregált statisztikák elemzése ... 7
  - 4.1.1 A halandóság területi sajátosságai ... 7
  - 4.1.2 Őrposzt rendszerű megbetegedés monitorozás ... 9
- 4.2 Keresztmetszeti vizsgálatok, felmérések ... 11
  - 4.2.1 Kérdőíves egészségfelmérés ... 12
  - 4.2.2 Eszközös egészségfelmérés ... 16
- 4.3 A deskriptív vizsgálatokból származó eredmények integrálása ... 19

5 Analitikus etiológiai vizsgálatok ... 24
- 5.1 Kohorsz vizsgálatok ... 24
  - 5.1.2 A kockázati tényező változásának, mint meghatározó tényezőnek a vizsgálata ... 27
- 5.2 Eset-kontroll vizsgálatok ... 31

6 Diagnosztikus kutatás ... 36

7 Prognosztikus vizsgálatok ... 44
- 7.1 Intervenciós vizsgálatok ... 44
  - 7.1.1 Intervenciós kísérletek ... 44
  - 7.1.2 Megfigyeléses intervenciós vizsgálatok ... 46
- 7.2 Prognosztikus függvények ... 57
  - 7.2.1 Prognosztikus függvények létrehozása és belső hitelesítése ... 58
  - 7.2.2 Prognosztikus függvények külső hitelesítése ... 63

8 Az epidemiológiai vizsgálatok eredményei hasznosításának támogatása ... 71
- 8.1 Az originális vizsgálatok kvantitatív szemléje (Meta-analízis) ... 71
- 8.2 Egészség-gazdaságtani elemzések ... 78

9 Táblázatok jegyzéke ... 89

10 Ábrák jegyzéke ... 91

11 Irodalmi hivatkozások ... 92

12 Az értekezésben felhasznált saját közlemények jegyzéke ... 103

2 RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACEI	angiotenzin-konvertáz enzim inhibitor
ALT	alanin-aminotranszferáz
AMI	akut miokardiális infarktus
ANA	antinukleáris antitest
Anti-Sm	anti-Smith antitest
ÁNTSz	Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat
ARB	angiotenzin receptor blokkoló
ARIC	The Atherosclerosis Risk in Community Study
A-SLE	aktív SLE
AST	aszpartát-aminotranszferáz
ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
ATVBISG	Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Italian Study Group
AUC	görbe alatti terület (area under the curve)
β2GP	β2-glikoprotein
C	kontroll
CABG	by-pass műtét (coronary artery bypass grafting)
cc	carcinoma
CHS	Cardiovascular Health Study
Ch-50	„klasszikus” komplement aktivitás funkcionális tesztje
CIN	cervikális intraepiteliális neoplázia
CT	komputer tomográfia
CVA	többszörös kanonikus korreláció elemzés
DH	dentális horgonylat
DNS	dezoxiribonukleinsav
dsDNS	kettősszálú DNS
EH	esélyhányados
EKG	elektrokardiográfia
FaktorXIII-A	XIII. faktor A alegység
GITS	gastro-intestinal therapeutic system
GGT	gamma-glutamil-transzpeptidáz

HMAP	Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtési Program
HPV	humán papilloma vírus
ICER	inkrementális költség-hatékonysági hányados
IDF	International Diabetes Federation
I-SLE	inaktív SLE
KI	konfidencia intervallum
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
MRI	magnetic resonance imaging
MS	metabolikus szindróma
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
OLEF2000	Országos Lakossági Egészségfelmérés 2000
OLEF2003	Országos Lakossági Egészségfelmérés 2003
PCI	perkután koronária intervenció
PI	palatinális implantátum
QALY	quality adjusted life year
RNP	ribonukleoprotein
RNS	ribonukleinsav
ROC	receiving operating characteristics
SHH	standardizált halálozási arányszám
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SSA	Sjögren A antigén
SSB	Sjögren B antigén (Lupus La fehérje)
ssDNS	egyszálú DNS
sz-é	személy-év
TIA	transient ischemic attack
VH	veszélyhányados
WHO	World Health Organization

3 BEVEZETÉS

„Az „epidemiológia” elnevezés a tudományterület természetére vonatkozóan félreértések forrása. Az „epidemiológia” szó hallatán az embereknek egy olyan orvosi tudomány jut az eszükbe, amely a fertőző betegség járványaival foglalkozik. Valóban ez volt a jelentése azokban első tanulmányokban, amelyeknek a címében szerepelt az „epidemiológia” kifejezés. A XVI. században egy spanyol orvos, Angelerio közölt egy vizsgálatot a pestisről „Epidemiológía” címmel…Napjainkra azonban az „epidemiológia” elnevezésnek több köze van azokhoz a körülményekhez, amelyek között a tudományterület megszületett, mint a tudományterület mai tárgyához” (Morabia 2004).

A modern epidemiológia az alkalmazott orvosi kutatás módszertana. Tárgya absztrakt, az epidemiológiai kutatások gyakorisági összefüggéseket vizsgálnak (Miettinen, Karp 2012). Azt kutatják, hogy milyen összefüggés van egy egészséggel kapcsolatos jelenség előfordulása és annak meghatározó tényezői között. A neuroepidemiológia, a kardiovaszkuláris epidemiológia, stb. szakterületek között az epidemiológus szemszögéből nincsen különbség, az orvosszakmai kérdések specifikumai eltérőek, de az alkalmazott epidemiológiai kutatásmódszertan gyökere alapvetően egyforma.

Ugyan az emberek nagy többsége számára az epidemiológia szó ma is a fertőző betegségek járványtanát jelenti, a XX. század második felétől kezdve az epidemiológiai kutatások döntő többsége a nem-fertőző megbetegedésekre irányult, érthetően, hiszen a fejlett államokban a betegségteher túlnyomó részét e betegségek jelentik. A fertőző betegségek vizsgálata során kidolgozott kutatásmódszertan megfelelő fejlesztésekkel azonban jól alkalmazható a nem-fertőző betegségek etiológiájának kutatásában is. Sőt tekintettel arra, hogy a klinikai orvoslásban a diagnosztikus, illetve prognosztikus kérdések megválaszolásához szükséges tudás is gyakorisági függvényekben foglalható össze, az epidemiológiai módszertan alkalmasnak bizonyult ezek kutatására is (Miettinen és Caro 1989, Moons et al. 2009).

Az epidemiológiai alkalmazott tudomány. Eredményeit a klinikai orvoslás és a populációs medicina (népegészségügy, egészségpolitika, egészség-gazdaságtan, stb.) hasznosítja. Az epidemiológusok munkájának részét képezi, hogy az originális kutatások gyakorlati hasznosítását elősegítsék. E feladatkörbe tartozik az originális kutatások eredményeinek kvantitatív összegzése, azaz meta-analízisek készítése, a klinikai döntéstámogatás, illetve népegészségügyi előrejelzések, egészség-gazdaságtani modellek építése, elemzése.

Az értekezésben az elmúlt 15 évben végezett saját kutatómunka eredményein keresztül mutatom be, hogy a nem-fertőző betegségek elterjedtsége, etiológiája, diagnózisa és prognózisa területén mennyire sokféle kutatási kérdés megválaszolására alkalmas az epidemiológia, milyen változatos a módszertana, és milyen jellegű információt, tudást tud szolgáltatni ezekről a betegségekről. Az egyes vizsgálati formák illusztrálására szolgáló példák saját originális kutatásokból származnak. Az epidemiológiai vizsgálatok hasznosításának területét egy meta-analízisen és egy egészség-gazdaságtani elemzésen keresztül mutatom be. A kutatási eredmények a mindennapi klinikai gyakorlatban való hasznosításának módszertanát könyv formájában publikáltam, ez nem képezi a jelen értekezés tárgyát (Vokó 2012a).

4 DESKRIPTÍV VIZSGÁLATOK

4.1 Aggregált statisztikák elemzése

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 vizsgált jelenség azonban nemcsak betegség lehet, hanem az egészséggel kapcsolatos egyéb jelenségek is (pl. korlátozottság, kockázati tényezők).

4.1.1 A halandóság területi sajátosságai

A halandóság vizsgálata az egészségmonitorozás legalapvetőbb elemzései közé tartozik. A halandósági adatok az évszázados tradíció, valamint a nemzetközileg egységes kódolási módszertan miatt a leghitelesebb, nemzetközileg is összevethető adatforrások közé tartoznak. Népegészségügyi szempontból való kiemelt jelentősége miatt, valamint az időskori polimorbiditásból fakadó kóroki besorolás nehézségeiből fakadó torzítás csökkentése érdekében, a népegészségügyi kórok-specifikus halálozási elemzések jellemzően a korai (65 év alatti) halálozásra fókuszálnak.

4.1.1.1 A halandóság területi sajátosságai Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében 1994-1996-ban (Kósa et al. 2000)

Elemzésünkben a szabolcs-szatmár-bereg megyei halálozást vizsgáltuk az országos átlaghoz viszonyítva, illetve a megyén belüli területi egyenlőtleségeket jellemeztük.

A kor-, nem- és halálokspecifikus halálesetszámokat településenként a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) bocsájtotta rendelkezésünkre. A vonatkozó lakosságszámokat a Központi Nyilvántartó és Választási Hivatal szolgáltatta.

A halálozási különbségek vizsgálatához standardizált halálozási hányadosokat (SHH) számoltunk. Az indirekt standardizálás módszerét alkalmazva kiszámítottuk, hogy az országos kor-, nem- és halálokspecifikus halálozási arányszámokat alapul véve egy adott településen,

vagy településcsoportban hány halálesetet vártunk volna. A tényleges halálesetszámot elosztva ezzel a várt esetszámmal és megszorozva 100%-kal kapjuk az SHH mutatót. Az SHH 100%-tól való eltérésének szignifikanciáját Z-próbával vizsgáltuk. 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 (1. táblázat). Ugyanakkor Nyíregyházán a 15-64 éves korosztály esetében az országosnál lényegesen alacsonyabb halandóság volt megfigyelhető. A leány csecsemők halandósága a megyében majd 40%-kal haladta meg a várt értéket.

1. táblázat. AZ ÁLTALÁNOS HALÁLOZÁS TERÜLETI KÜLÖNBSÉGEI SZABOLCS-SZATMÁR-BEREG MEGYÉBEN 1994-1996-BAN

	0	**1-14**	**15-64**	**65-X**
		éves korban		
		SHH (halálesetek száma)		
		Férfiak		
Nyíregyháza	103,9 (26)	75,0 (8)	87,9 (861)***	97,2 (1002)
Megye Nyíregyháza nélkül	114,3 (140)	109,0 (51)	128,1 (5082)***	111,8 (5678)***
Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	112,5 (166)	102,7 (59)	120,2 (5943)***	109,3 (6680)***
		Nők		
Nyíregyháza	117,5 (23)	128,7 (10)	85,8 (372)**	101,2 (1299)
Megye Nyíregyháza nélkül	139,7 (136)***	124,1 (43)	112,5 (1937)***	105,8 (6234)***
Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	136,0 (159)***	124,9 (41)	107,1 (2309)**	105,0 (7533)**

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

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 (2. táblázat). Férfiak esetében az emésztőrendszer betegségei okozta halandóság is alacsonyabb volt a megyeszékhelyen, mint az országos átlag. Ugyanakkor a légzőrendszer betegségei és a sérülések, mérgezések okozta halálozás még Nyíregyházán is magasabb volt, mint az országos átlag mind férfiak, mind nők esetében. 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.

2. táblázat. A 15-64 ÉVES FÉRFIAK ÉS NŐK HALÁLOZÁSÁNAK ELTÉRÉSEI AZ ORSZÁGOS ÁTLAGTÓL HALÁLOKI FŐCSOPORT SZERINT SZABOLCS-SZATMÁR-BEREG MEGYÉBEN 1994-1996-BAN

	A keringési rendszer betegségei	Daganatos betegségek	Az emésztőrendszer betegségei	A légzőrendszer betegségei	Sérülések, mérgezések
	SHH (halálesetek száma)				
	Férfiak				
Nyíregyháza	71,9*** (220)	88,3 (214)	88,9 (149)	150,1*** (48)	107,4 (178)
Megye Nyíregyháza nélkül	125,7 (1584)	118,2*** (1169)	137,7*** (916)	154,0*** (203)	136,3*** (403)
Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	115,2*** (1804)	112,3*** (1383)	127,9*** (1065)	153,2*** (2519)	130,5*** (1074)
	Nők				
Nyíregyháza	73,7** (96)	81,8* (123)	104,4 (65)	130,5 (18)	118,6 (52)
Megye Nyíregyháza nélkül	131,7*** (714)	85,5*** (511)	136,1*** (321)	135,5*** (76)	119,7* (194)
Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	120,4*** (810)	84,8*** (634)	129,5*** (386)	134,5** (386)	119,5** (246)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében a megyeszékhelyen kívül élő, 15-64 éves lakosság jelentős halandósági többlete az itt élő lakosság súlyos veszélyeztetettségére hívja fel a figyelmet, amelynek hátterében a kedvezőtlen életmód és a társadalmi-gazdasági helyzet áll (Vokó 2011a). A megyeszékhely és az azon kívüli területek korai halálozásában mutatkozó óriási különbség a megyén belül is meglévő nagymértékű egészségegyenlőtlenség egyik indikátora.

4.1.2 Őrposzt rendszerű megbetegedés monitorozás

A deskriptív epidemiológia vizsgálatok az egészségmonitorozás fontos módszerei közé tartoznak. Az egészségmonitorozás a lakosság egészsége szempontjából jelentős adatok gyűjtését, elemzését és közlését magába foglaló népegészségügyi tevékenység. A lakosság egészségi állapotának jellemzésére a halálozási adatokon túlmenően a megbetegedési

adatok is szükségesek. A nem-fertőző megbetegedések esetében ezek egyes speciális esetekben a fertőző megbetegedésekhez hasonló teljeskörű adatgyűjtésen alapulnak (lásd pl. rákregiszter), de gyakorta mintavételezésen alapuló módszereket alkalmaznak. Ezek közé tartozik az őrposzt rendszerű megbetegedés monitorozás.

4.1.2.1 A magas vérnyomás, cukorbetegség és májzsugor prevalenciája hazánkban a Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program (HMAP) alapján (Széles et al. 2003, 2005)

A vizsgálat célkitűzése az volt, hogy hitelesen felmérjük és folyamatosan monitorozzuk a népegészségügyi szempontból legjelentősebb nem-fertőző megbetegedések (kardiovaszkuláris betegségek, egyes daganatos betegségek, krónikus májbetegség, májzsugor) prevalenciáját és incidenciáját Magyarországon.

A HMAP a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Iskolája (később Népegészségügyi Kar Megelőző Orvostani Intézet) és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (ÁNTSz) együttműködésében indult el 1998 májusában. Azóta a jelentés folyamatos és immáron 11 megyére terjed ki. A vizsgálatban háziorvosok az adatszolgáltatók, akik egységes diagnosztikus kritériumok szerint jelentetették a monitorozott betegségek előfordulását a betegeiknél a vizsgálatba történő belépéskor, illetve jelentik az új megbetegedéseket azóta folyamatosan. A praxisok úgy kerültek kiválasztásra, hogy földrajzi elhelyezkedés és település nagyság szerint reprezentálják az adott megyét. A háziorvosok önkéntes részvételéből fakadó kiválasztási hiba csak kismértékben torzította a reprezentativitást.

Az elemzés során egy adott megyéhez tartozó háziorvosi praxisok kor- és nemspecifikus mutatóiból betegségcsoportonként minden praxisra standardizált prevalencia hányadost számítottunk. Ily módon minden háziorvos visszajelzést kapott, hogy az adott betegség előfordulása a megyei átlaghoz viszonyítva milyen a praxisában. Ezt az információt felhasználtuk a minőségbiztosítási folyamatban is, célzottan ellenőrizve azon praxisok adatszolgáltatását, amelyek kiugróan magas vagy alacsony prevalenciával, illetve incidenciával bírtak. Az adatszolgáltatás fő eredményét a megyei kor- és nem specifikus prevalencia és incidencia becslések jelentik (3. táblázat).

3. táblázat. Magas vérnyomás, cukorbetegség és a májzsugor korosztályonkénti és nemenkénti prevalenciája a programban részt vevő négy megyében, a szélsőértékek (%) közötti tartománnyal jellemezve 1998-ban

	Korosztály			
	35-44	**45-54**	**55-64**	**65-74**
Magas vérnyomás				
férfiak	8,4-11,0	17,6-21,5	27,7-36,5	34,9-47,8
nők	6,3-11,0	23,0-28,5	39,3-48,7	52,1-64,4
Cukorbetegség				
férfiak	1,5-1,9	3,6-5,0	6,5-9,4	6,8-13,9
nők	1,0-1,2	3,0-3,5	6,2-9,3	8,8-13,9
Májzsugor				
férfiak	1,6-2,8	2,3-5,7	2,5-6,1	1,1-5,0
nők	0,3-0,5	0,5-0,9	0,5-1,5	0,2-0,8

A HMAP által az indulása eltelt 15 évben folyamatosan szolgáltatott információt az egészségpolitika számára, eredményei felhasználásra kerültek az ÁNTSz jelentésekben, megyei népegészségügyi jelentésekben, helyi egészségtervekben. Emellett a HMAP számos népegészségügyi kutatáshoz szolgált kutatási keretként.

4.2 Keresztmetszeti vizsgálatok, felmérések

A keresztmetszeti vizsgálatok az aggregált adatok elemzéséhez hasonlóan a deskriptív epidemiológiai vizsgálatok közé tartoznak. Jellemzően egy időben mérik fel egy mintán az egészségi állapot jellemzőit és meghatározó tényezőit. Az egyszerű gyakorisági deskripción túl alkalmasak arra, hogy a megbetegedések prevalenciája és a meghatározó tényezők közötti kapcsolatokat vizsgálják. Az eredmények értelmezése óvatosságot igényel, mert a prevalenciák szintjén észlelt kapcsolatok, még ha korrigálva vannak is a zavaró tényezőkre, nem feltétlen jelentenek etiológiai kapcsolatot, mert a vizsgált tényezők úgy is befolyásolhatják a prevalenciát, hogy nem, vagy nemcsak a megbetegedés kialakulására hatnak, hanem a betegség fennállási hosszára is. Emellett előfordulhat, hogy a meghatározó tényezők előfordulását a betegség megléte befolyásolta.

A keresztmetszeti vizsgálatok népegészségügyi szempontból legjelentősebb formái az egészségfelmérések.

4.2.1 Kérdőíves egészségfelmérés

A kérdőíves felmérések a lakosság reprezentatív mintáján vizsgálják az egészségi állapot és főbb meghatározó tényezőinek előfordulását – jellemzően a vélt egészséget, a funkcionalitást, a krónikus nem-fertőző betegségek meglétét, a társadalmi-gazdasági helyzetet, az életmódot, az egészségügyi szolgáltatások igénybevételét. Az adatfelvétel módja legtöbbször személyes interjú, amelyet a különösen érzékeny kérdések esetében kiegészítenek önkitöltős kérdőívvel is.

Az egészségfelmérések nagy előnye, hogy a teljes célpopulációról szolgáltatnak információt, azokról is, akikről a rutin adatszolgáltatások keretében nem történik adatgyűjtés, mert például nem vettek igénybe egészségügyi szolgáltatást. Olyan tényezőkről is információt szolgáltat, amelyekről az egészségstatisztika rendszer egyéb elemei nem, vagy csak más jellegűeket, például a lakosság életmódja. További előny, hogy az egészségi állapot jellemzőit és a meghatározó tényezőket ugyanazokban a személyekben méri fel a vizsgálat, így a közöttük meglévő kapcsolatok a prevalenciák szintjén vizsgálhatóak (Vokó et al. 1999a, Vitrai és Vokó 2002).

4.2.1.1 A telepszerű körülmények között élők összehasonlító egészségfelmérése (Kósa et al. 2007, 2008)

Részletes kutatások állnak rendelkezésre a roma lakosság rossz életkörülményeiről, az őket érintő diszkriminációról és azokról a problémákról, amelyekkel a különböző szolgáltatások igénybevétele során találkoznak (Zoon 2001). Számos tanulmány igazolja több betegségben a romák magasabb morbiditását (Koupilová et al. 2001, Kósa et al. 2002), ugyanakkor rendkívül kevés módszeres kutatást végeztek, amelyben összehasonlították ugyanazon országon belül a romák és a többségi társadalom tagjainak egészségi állapotát (Hajioff 2000). Vizsgálatunk a roma lakosság és az általános magyar lakosság egészségi állapotát és életmódját kívánta összehasonlítani.

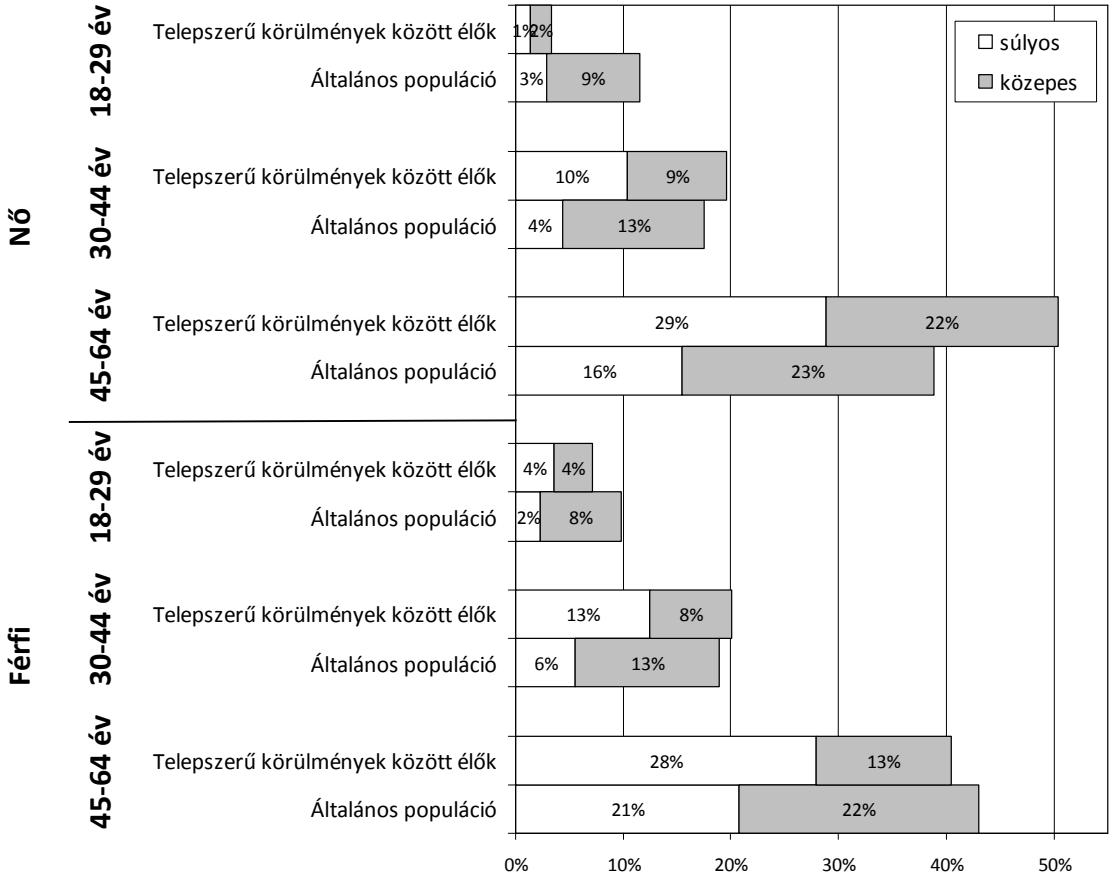
A roma etnikum meghatározásával kapcsolatos módszertani problémákat úgy igyekeztünk elkerülni, hogy a telepszerű körülmények között élőket vontuk be a vizsgálatba, így implicit módon a roma populáció legveszélyeztetettebb csoportját vizsgáltuk. Két felmérés adatait elemeztük, melyek ugyanazon módszertan 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. Kétlépcsős mintavételi eljárást alkalmaztunk, melynek során a településeket, ahol a telepek találhatók, véletlenszerűen választottuk ki. Ezt követően a háztartásokat a véletlen séta módszerével választottuk ki a telep térképe alapján (Milligan et al. 2004). A kérdezőbiztosok a háztartás valamennyi felnőtt (18 éves vagy idősebb) tagjával felvették a kérdőívet. A kérdőívek felvétele 2004 májusától augusztusáig történt.

Az OLEF2003-ban a tervezett 7000 kérdőív felvételéből 5072 valósult meg. A jelen elemzésbe 4121, 65 évesnél fiatalabb válaszadó adatai kerültek be. A telepszerű körülmények között élők körében a megkísérelt 1000 lekérdezésből 969 teljesült, 12 fő megtagadta a részvételt, 19 lekérdezés megszakadt (96,9 %-os megvalósulási arány). Az elemzésbe 936 fő adatai kerültek be, akik 65 évnél fiatalabbak voltak.

A telepszerű körülmények között élők jellemzőit nemcsak az általános populációhoz, hanem az általános populáció legalacsonyabb jövedelmi kvartilisébe tartozó háztartásaiban élőkhöz is viszonyítottuk.

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 (1. ábra). Ugyanakkor a 30 évesnél idősebb férfiak körében a súlyos funkcionalitás csökkenés gyakorisága az összes funkcionalitás csökkenésen belül 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.



1. ábra. A FUNKCIONALITÁS CSÖKKENÉS GYAKORISÁGA AZ ÁLTALÁNOS POPULÁCIÓBAN ÉS A TELEPSZERŰ KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT ÉLŐ FÉRFIAK ÉS NŐK KÖRÉBEN (OLEF2003; TELEPSZERŰ KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT ÉLŐK EGÉSZSÉGFELMÉRÉSE 2004)

Az egészségügyi ellátások igénybevétele során diszkriminációt vélelmezett a telepszerű körülmények között élők 35%-a, valamint az általános populáció 4,4%-a.

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 (4. táblázat).

4. táblázat. AZ EGÉSZSÉGET MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK PREVALENCIÁJA (%) AZ ÁLTALÁNOS POPULÁCIÓBAN ÉS A TELEPSZERŰ KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT ÉLŐK KÖRÉBEN (OLEF2003; TELEPSZERŰ KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT ÉLŐK EGÉSZSÉGFELMÉRÉSE 2004)

	Telepszerű körülmények között élők			Az általános populáció alsó jövedelmi szintjén élők			Általános populáció		
NŐ	18-29 éves	30-44 éves	45-64 éves	18-29 éves	30-44 éves	45-64 éves	18-29 éves	30-44 éves	45-64 éves
dohányzás									
soha	40 (34; 47)	22 (17; 29)	32 (24; 41)*	43 (34; 52)	36 (28; 45)	55 (48; 61)*	53 (49; 57)	47 (42; 51)	56 (53; 59)
dohányzásról leszokott	9,2 (5,9; 14)	12 (7,6; 18)	13 (7,6; 20)	6,6 (3,3; 13)	8,1 (4,7; 14)	13 (9,1; 19)	12 (9,2; 15)	12 (9,4; 14)	16 (14; 19)
rendszeresen dohányzik †	26 (20; 32)	17 (12; 23)	12 (6,9; 19)	26 (19; 34)	31 (24; 40)	19 (14; 24)	24 (21; 27)	24 (21; 28)	19 (17; 22)
erősen dohányzik ‡	25 (20; 32)	49 (42; 57)*	44 (35; 54)*	25 (18; 32)	25 (18; 32)*	14 (9,7; 19)*	12 (9,5; 15)	18 (15; 21)	8,5 (7,0; 10)
alkoholfogyasztás									
absztinens	83 (77; 88)	82 (76; 88)*	91 (84; 95)*	81 (73; 88)	66 (58; 74)*	71 (65; 77)*	57 (53; 61)	55 (51; 59)	61 (57; 65)
ritkán fogyaszt	14 (10; 20)	13 (8,3; 19)*	7,3 (3,7; 14)	17 (11; 26)	28 (21; 36)*	19 (14; 25)	36 (32; 40)	35 (31; 39)	26 (23; 29)
mérsékletesen fogyaszt	1,5 (0,5; 4,5)	3,1 (1,3; 7,3)	0,9 (0,1; 6,2)	1,6 (0,4; 6,0)	4,3 (2,0; 9,2)	6,4 (3,8; 11)	4,4 (2,8; 6,6)	7,5 (5,6; 10)	11 (8,8; 13)
nagyivó	1,0 (0,2; 3,9)	1,9 (0,6; 5,7)	0,9 (0,1; 6,2)	0,0	1,4 (0,4; 5,4)	3,3 (1,6; 6,9)	2,7 (1,6; 4,5)	2,2 (1,3; 3,8)	2,4 (1,6; 3,6)
testtömeg index									
túlzottan sovány	10 (6,7; 15)	8,3 (4,8; 14)	3,9 (1,5; 9,9)	12 (7,2; 20)	4,5 (2,0; 10)	2,9 (1,3; 6,2)	13 (10; 16)	4,0 (2,7; 5,9)	2,5 (1,7; 3,7)
normál testsúlyú	71 (65; 77)	52 (44; 60)	41 (32; 51)	64 (55; 72)	49 (41; 57)	33 (27; 39)	68 (64; 71)	57 (53; 61)	35 (32; 38)
túlsúlyos	14 (10; 20)	28 (22; 36)	34 (26; 44)	16 (11; 24)	25 (18; 33)	37 (31; 44)	14 (12; 17)	25 (22; 29)	38 (35; 41)
elhízott	4,1 (2,1; 8,0)	11 (6,9; 17)*	21 (15; 30)	7,5 (4,0; 14)	21 (15; 29)*	27 (22; 34)	5,4 (3,7; 7,7)	14 (12; 17)	25 (22; 28)
táplálkozás									
növényi olaj használat	26 (21; 33)*	30 (23; 37)*	28 (21; 37)*	54 (44; 63)*	48 (39; 56)*	48 (41; 54)*	70 (66; 73)	63 (59; 67)	61 (57; 64)
zöldség/gyümölcs naponta	32 (26; 39)	36 (29; 44)*	36 (27; 45)*	45 (37; 53)	55 (46; 63)*	69 (62; 75)*	55 (50; 59)	66 (63; 70)	77 (74; 79)
zöldség/gyümölcs hetente	49 (43; 56)	45 (38; 53)	42 (33; 51)*	43 (35; 52)	37 (29; 45)	21 (16; 27)*	40 (36; 44)	29 (26; 33)	18 (16; 21)
zöldség/gyümölcs ritkábban; mint hetente	18 (14; 24)	19 (13; 25)	23 (16; 32)*	13 (7,6; 20)	8,8 (5,3; 15)	11 (7,1; 15)*	5,0 (3,4; 7,3)	4,6 (3,2; 6,5)	5,0 (3,8; 6,6)
FÉRFI									
dohányzás									
soha	31 (25; 38)	20 (15; 28)	13 (7,6; 20)	17 (10; 27)	27 (21; 35)	22 (17; 29)	41 (37; 44)	38 (34; 42)	29 (26; 32)
dohányzásról leszokott	5,1 (2,7; 9,2)	5,6 (2,8; 11)	17 (11; 25)	5,8 (2,2; 14)	11 (7,0 18)	28 (21; 35)	8,2 (6,2; 11)	17 (14; 20)	32 (28; 35)
rendszeresen dohányzik †	14 (9,6; 19)*	13 (8,1; 19)	17 (11; 25)	36 (25; 48)*	14 (8,6; 21)	19 (14; 26)	28 (25; 32)	15 (12; 19)	15 (13; 18)
erősen dohányzik ‡	50,3 (43; 57)	62 (53; 69)	53 (44; 62)*	42 (31; 53)	48 (39; 57)	32 (25; 39)*	23 (20; 27)	30 (26; 35)	24 (22; 28)
alkoholfogyasztás									
absztinens	44 (37; 51)	45 (37; 53)	59 (50; 68)*	40 (29; 52)	29 (21; 38)	30 (23; 37)*	30 (26; 33)	25 (21; 29)	23 (20; 27)
ritkán fogyaszt	16 (11; 22)*	14 (9,3; 21)	12 (7,1; 20)	33 (24; 45)*	27 (19; 35)	19 (13; 26)	36 (32; 40)	26 (22; 30)	17 (14; 20)
mérsékletesen fogyaszt	24 (19; 31)	26 (19; 33)	16 (10; 24)	15 (8,3; 26)	22 (15; 31)	30 (24; 37)	23 (20; 26)	31 (27; 35)	39 (35; 42)
nagyivó	16 (12; 22)	16 (11; 23)	13 (7,8; 21)	12 (6,1; 22)	23 (16; 31)	22 (17; 29)	12 (9,2; 15)	18 (15; 22)	21 (18; 25)
testtömeg index									
túlzottan sovány	0,5 (0,1; 3,7)	2,9 (1,1; 7,6)	1,0 (0,1; 6,5)	0,0	0,7 (0,1; 4,9)	1,7 (0,8; 3,5)	1,9 (1,0; 3,6)	0,4 (0,1; 1,4)	1,3 (0,8; 2,4)
normál testsúlyú	58 (51; 65)	39 (31; 47)	41 (32; 51)	60 (49; 71)	40 (33; 49)	48 (43; 53)	62 (58; 66)	38 (34; 42)	31 (28; 35)
túlsúlyos	37 (30; 44)	40 (32; 48)	36 (28; 46)	28 (18; 39)	39 (31; 47)	34 (29; 39)	26 (23; 30)	43 (39; 48)	44 (40; 48)
elhízott	4,8 (2,5; 9,0)	18 (13; 26)	22 (15; 31)	12 (5,8; 24)	21 (14; 29)	17 (13; 21)	9,8 (7,5; 13)	19 (15; 23)	24 (21; 27)
táplálkozás									
növényi olaj használat	21 (16; 27)*	28 (21; 36)	22 (16; 31)*	50 (38; 62)*	41 (33; 50)	37 (30; 44)*	61 (56; 66)	62 (58; 66)	59 (56; 61)
zöldség/gyümölcs naponta	28 (22; 35)	31 (24; 39)	37 (28; 46)	40 (29; 53)	44 (36; 53)	53 (45; 61)	42 (38; 46)	49 (45; 54)	60 (56; 63)
zöldség/gyümölcs hetente	44 (38; 51)	45 (37; 53)	31 (23; 40)	49 (37; 61)	41 (33; 50)	31 (25; 39)	50 (46; 54)	42 (38; 46)	34 (30; 37)
zöldség/gyümölcs ritkábban; mint hetente	27 (22; 34)*	24 (18; 32)	32 (24; 41)*	10 (5,3; 20)*	15 (9,3; 22)	16 (11; 22)*	8,2 (6,2; 11)	8,7 (6,3; 12)	6,6 (5,1; 8,7)

Az értékek becsült arányok (%) vagy középértékek a populációban (95%-os konfidencia intervallum (KI))
*Az általános populáció alsó jövedelmi szintjén élők és a telepszerű körülmények között élők becsült értékei (95%-os KI) nem fedik egymást
†rendszeresen, vagy naponta, de kevesebbet, mint 20 cigaretta naponta
‡ legalább 20 cigaretta naponta

Az összehasonlító elemzés megmutatta, hogy a telepszerű körülmények között élők egészsége rosszabb, mint az általános populációé. A telepeken élők életmódja nem segíti elő a jövőbeni egészséget, a kapott magas dohányzási és a friss zöldség, gyümölcs napi fogyasztásának alacsony gyakorisági értékei lényegesen rosszabbak még az általános populáció alsó jövedelmi szintjén élők értékeinél is. Nagyon fontos tény a jövőt illetően az

egészségügyi szolgáltatások igénybevétele során tapasztalt diszkrimináció magas gyakorisága. Az általános populáció hasonló társadalmi-gazdasági rétegébe tartozók egészségi állapotának, egészségmagatartásának, valamint az egészségügyi szolgáltatások igénybevételének összevetése képes volt a telepeken élőkre jellemző speciális hátrányokat és diszkriminációt igazolni. Ez rávilágít arra, hogy amellett, hogy a telepszerű körülmények között élők rossz egészségi állapotának társadalmi-gazdasági helyzetükből fakadó gyökereit kezelni kell, szükség van speciális népegészségügyi beavatkozásokra, amelyek erre a célcsoportra irányulnak. A vizsgálat eredményei hasznosíthatóak ezeknek a beavatkozásoknak a tervezésében.

4.2.2 Eszközös egészségfelmérés

Az egészségfelmérések lehetőségét tovább bővíti, ha a kérdőíves adatfelvételt eszközös mérésekkel egészítik ki. Ezek irányulhatnak betegségek diagnózisára, illetve meghatározó tényezőkre is. A legismertebb, évtizedek óta folyamatosan végzett lakossági eszközös egészségfelmérés az NHANES-vizsgálat, amely átfogó adatokat szolgáltat az amerikai lakosság egészségéről, illetve számos további kutatás alapjául szolgál (Barkley 2008).

4.2.2.1 A metabolikus szindróma előfordulási gyakorisága Magyarországon (Szigethy et al. 2012)

A kérdőíves egészségfelmérések egyértelműen arra utaltak, hogy Magyarországon igen gyakori az elhízás, az anyagcserezavarok és a hipertónia együttes előfordulása (Széles et al. 2005, Kiss et al. 2003, Vamos et al. 2008). Vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy a magyar felnőtt lakosság körében megfelelő diagnosztikus méréseket végezve megbecsüljük a metabolikus szindróma (MS) előfordulását.

A felmérés szervezeti keretét a HMAP jelentette. A felmérés forráspopulációját 8 megyében, 59 háziorvosi praxisba tartozó 20-69 évesek alkották. 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 MS fennálltát 3 kritériumrendszernek megfelelően határoztuk meg:

- a National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) (Adult Treatment Panel III 2001),
- az International Diabetes Federation (IDF) (Alberti et al. 2005),
- valamint 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 (Harmonizált) (Alberti et al. 2009).

Az ATP III kritériumrendszer nem tartalmaz iránymutatást a kezelt páciensekre vonatkozóan, így azon résztvevőket, akik vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedtek a hipertóniás betegek közé soroltuk a vérnyomás értéküktől függetlenül. Az ATP III szerint az MS fennáll, ha a következő kritériumok közül 2 teljesül: (1) centrális elhízás: derékkörfogat férfiak esetében ≥102 cm, nők esetében ≥88 cm, (2) emelkedett triglicerid szint: ≥1,7 mmol/L, (3) csökkent HDL-koleszterin: férfiakban <1,03 mmol/L, nőkben <1,29 mmol/L, (4) emelkedett vérnyomás: ≥130/85 Hgmm vagy kezelt hipertónia, és (5) éhomi glükóz szint ≥6,1 mmol/L.

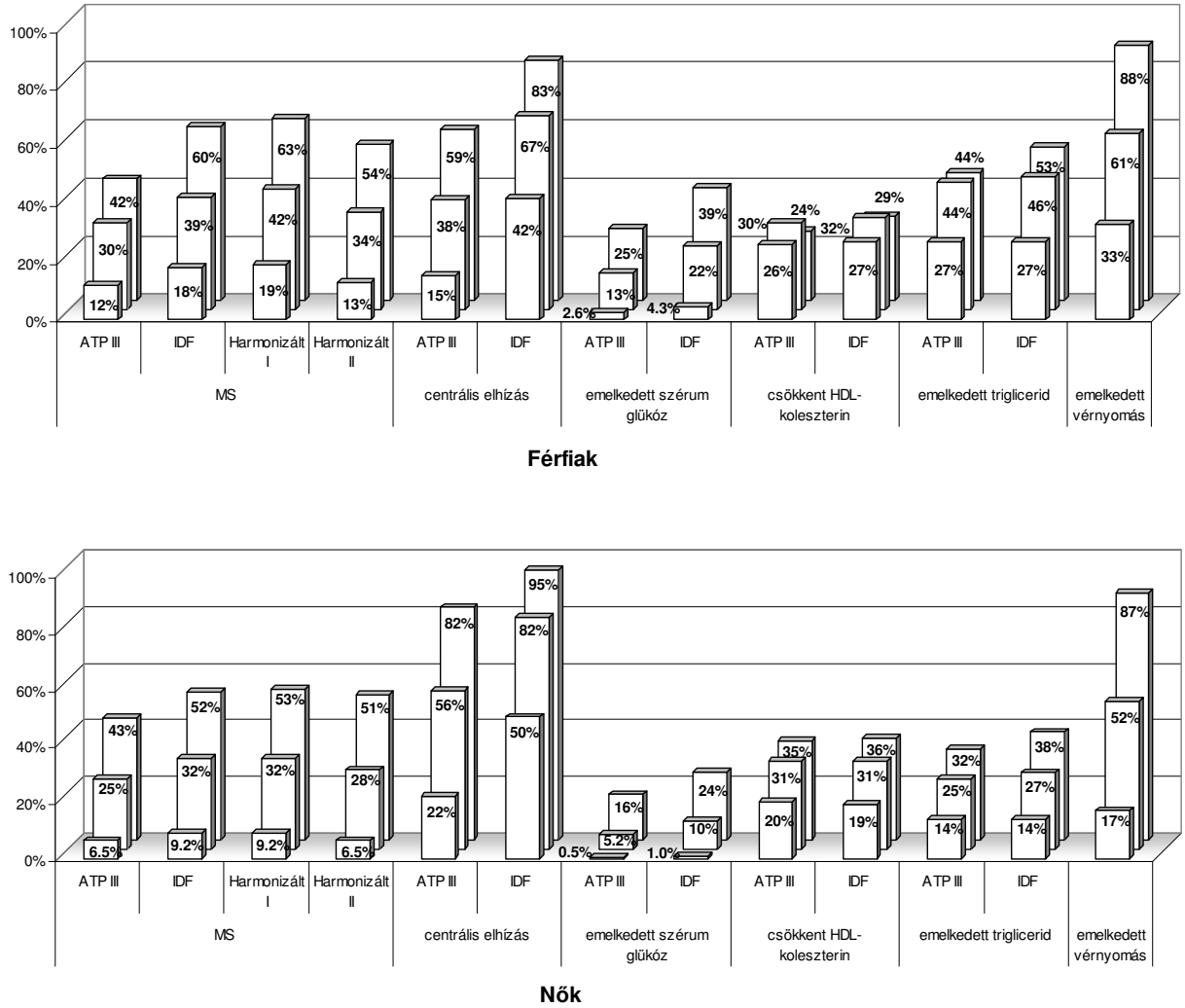
Az IDF kritériumrendszer a szindróma kötelező elemévé tette a centrális elhízást, és csökkentette ennek a határértékeit: derékkörfogat európai férfiakban ≥ 94cm, európai nőkben ≥ 80cm. Ezen kívül, a fenti másik 4 kritérium közül további kettő meglétéhez kötötte a szindróma definícióját, azzal a módosítással, hogy a hipertrigliceridémia és a hiperkoleszterinémia miatti kezelést is az adott kritérium teljesülésének tekintette, valamint az éhomi vércukor határértéknek a ≥5.6 mmol/L-t határozta meg.

A harmonizált kritériumrendszer megtartotta az IDF határértékeket, de nem tekinti kötelező elemnek a centrális elhízást. Az európai populációkban a keringési betegségek emelkedett kockázata áll fenn, amennyiben a derékkörfogat férfiak esetében ≥94 cm, ≥80 cm nők esetében (Harmonizált I), és nagymértékben emelkedik a kockázat, ha a derékkörfogat férfiak esetében ≥102 cm, ≥88 cm nők esetében (Harmonizált II).

A prevalencia becsléseket a forráspopulációra vonatkozóan végeztük. A mintavételi hiba nagyságát a korra és a nemre történő utólagos súlyozással csökkentettük.

Az ATP III kritériumok szerint a célpopulációban a férfiak körében az MS prevalenciája 26% (95%-os KI 23-29%), nők körében pedig 24% (95%-os KI 22-27%) volt. Az IDF kritériumok

szerint ezek a gyakoriságok 37% (95%-os KI 33-40%) és 30% (95%-os KI 27-33%); a Harmonizált I kritériumok szerint pedig 39% (95%-os KI 35-42%), illetve 31% (95%-os KI 28-34%) voltak. A 2. ábra mutatja nemenként, korcsoportonként és kritériumrendszerenként az MS, illetve komponensei előfordulási gyakoriságát.



2. ábra. A CENTRÁLIS ELHÍZÁS, A HIPERTÓNIA, A METABOLIKUS ZAVAROK, VALAMINT AZ MS PREVALENCIÁJA KORCSOPORTONKÉNT ÉS NEMENKÉNT AZ ATP III, AZ IDF, A HARMONIZÁLT I ÉS HARMONIZÁLT II KRITÉRIUMRENDSZEREK SZERINT

Az első sorok a 20-34 évesek, a középső sorok a 35-54 évesek, a hátsó sorok az 55-69 évesek adatait mutatják

Az eredmények szerint a centrális elhízás, a lipidanyagcsere zavarok és az emelkedett vérnyomás már a fiatal felnőttek körében is igen gyakoriak, az életkor előrehaladtával pedig rohamosan nőnek a prevalencia értékek. A Harmonizált I-es kritériumrendszert alapul véve, a forráspopulációban a lakosság 18%-a (95%-os KI 16-20%) rendelkezett az MS három

komponensével, 12% (95%-os KI 10-13%) néggyel, illetve mind az öttel 4,8% (95%-os KI 4,0-5,9%).

Nemzetközi összevetésben a magyar lakosság az MS szempontjából leginkább érintett populációk közé tartozik. A különböző európai országokban a szindróma prevalenciája 25-30% (Athyros et al. 2005, Balkau B et al. 2003, Grundy 2008, Martinez et al. 2008, Matei et al. 2008, Miccoli et al. 2005 Mokan et al. 2008, Pitsavos 2008), az Egyesült Államokban a 19 évesnél idősebben körében 22%, az 59 évnél idősebbek körében pedig 44% (Ford et al. 2002). Az MS magyarországi epidemiológiája alapján a lakosság széles körét kellene bevonni az összetett kardiovaszkuláris kockázat becslésén alapuló primer és szekunder prevenciós programokba.

4.3 A deskriptív vizsgálatokból származó eredmények integrálása

Az egészségstatisztikai rendszerben gyűjtött rutin statisztikák elemzése, illetve a célzott adatgyűjtések eredményeinek integrálása révén egy-egy népegészségügyi problémáról a szakmapolitikai tervezésben jól hasznosítható átfogó kép adható. Ezek az elemzések információt és tudást állítanak elő az adatokból.

4.3.1.1 Az agyérbetegségek epidemiológiája Magyarországon az ezredfordulót követően (Vokó et al. 2008)

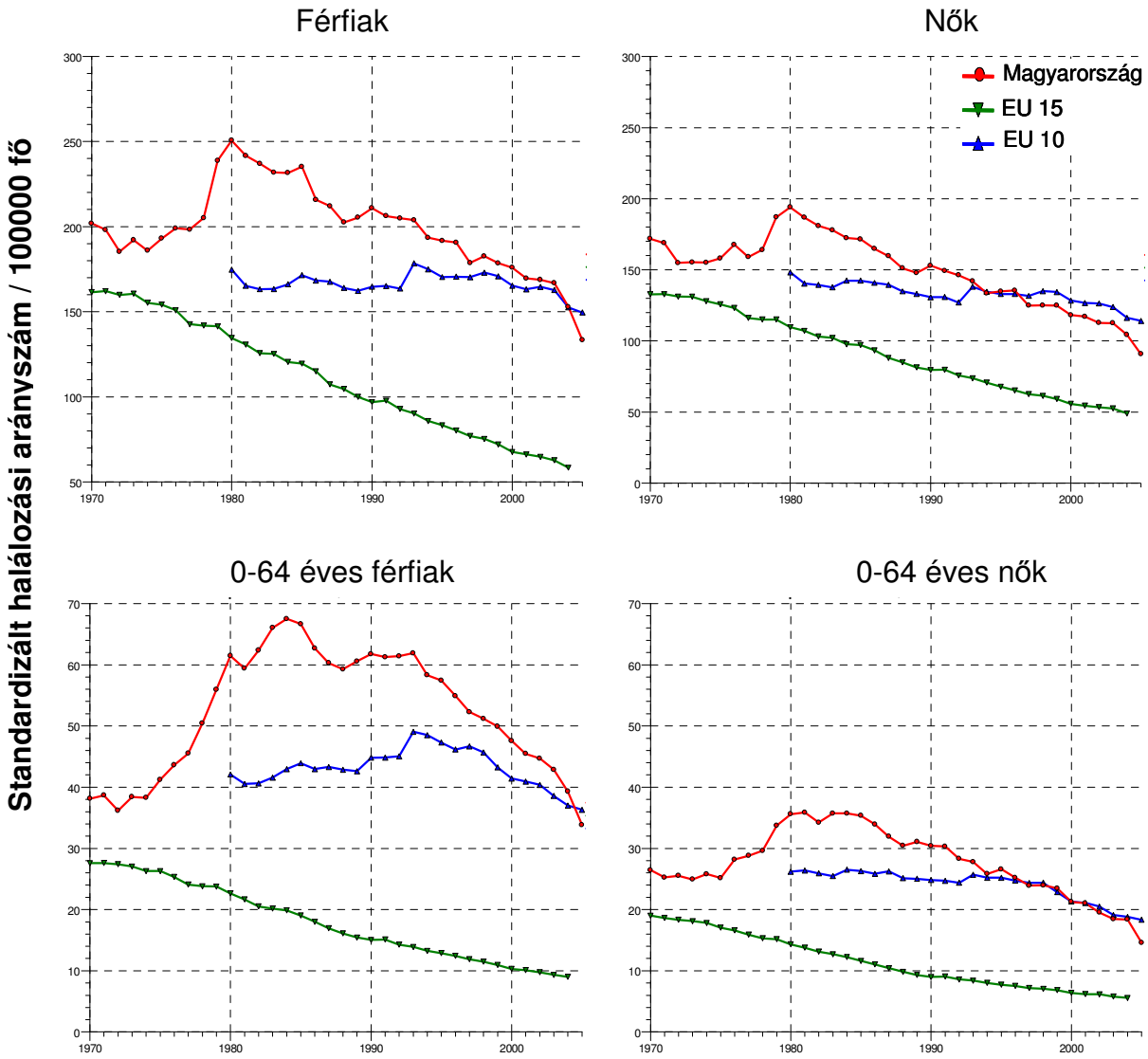
A vizsgálatunk célja az volt, hogy az elérhető egészségstatisztikai adatok feldolgozása révén átfogó képet adjunk az agyérbetegségek gyakoriságának alakulásáról Magyarországon, az ezredfordulót megelőző évtizedben.

A felhasznált nemzetközi halálozási adatok a World Health Organization (WHO) Health for All adatbázisából (Health for all database 2007), a fekvőbeteg forgalmi adatok a European Hospital Morbidity Database-ből (European Hospital Morbidity Database 2006), a magyar területi halandósági adatok a KSH-tól, a lakosságszám adatok a Belügyminisztérium Központi Nyilvántartó és Adatfeldolgozó Hivatalától, a megbetegedési adatok pedig a HMAP-ból, illetve a 2000. és 2003. évi Országos Lakossági Egészségfelmérésekből (OLEF2000 és OLEF2003) származtak.

A nemzetközi halálozási adatok összevetésére az európai régi standard populációra standardizált halálozási arányszámokat alkalmaztuk (European health for all database. User's manual 2003). A halandóság területi egyenlőtlenségének elemzésére a halandóságot

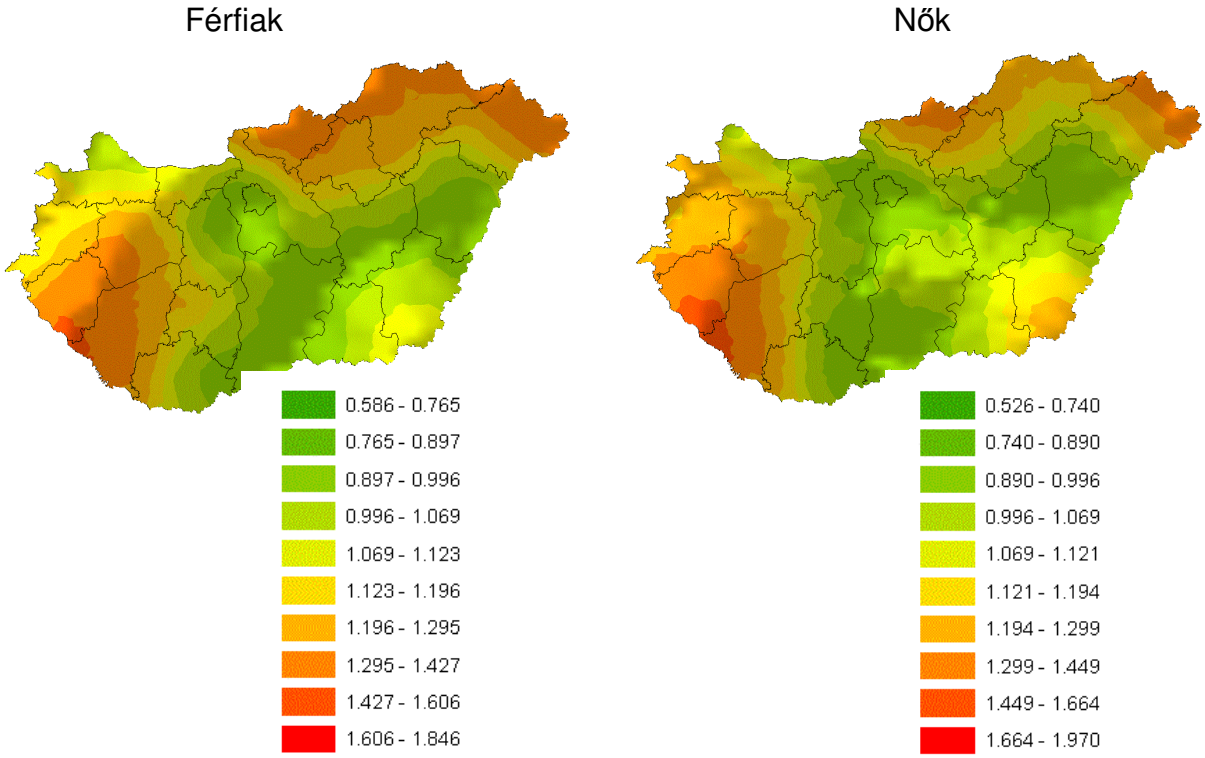
kistérségenként meghatároztuk, majd empirikus Bayes-féle simítással a pontszerű adatokból folytonos térképfelületeket hoztunk létre (Saunderson és Langford 1996).

A magyarországi stroke halandóság csökkenő trendet mutat és a korai halálozás tekintetében is sikerült a nyugat-európai államokkal szemben fennálló hátrányunkat csökkenteni (3. ábra). Ennek ellenére a magyar halandóság még mindig igen magas.



3. ábra. MAGYARORSZÁGI STROKE HALANDÓSÁG EURÓPAI ÖSSZEHASONLÍTÁSBAN

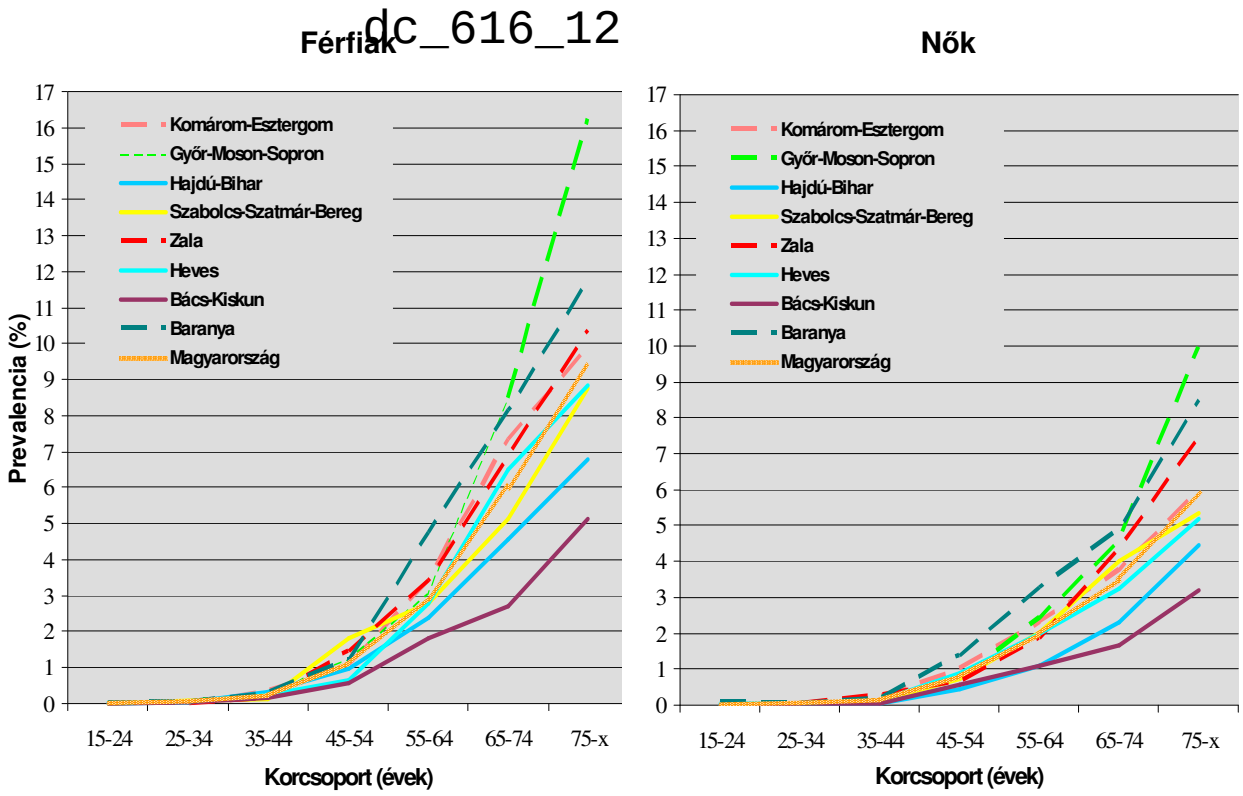
A halandóság területi egyenlőtlenségének mértéke igen jelentős: a legkedvezőtlenebb helyzetű régiókban – Észak-Magyarország, illetve Zala és Somogy megyék – a halálozás kétszer-háromszor akkora volt, mint a legkedvezőbb halálozású területeken – a Duna menti megyék, Jász-Nagykun-Szolnok és Hajdú-Bihar megyék (4. ábra).



4. ábra. A STROKE HALÁLOZÁS TERÜLETI EGYENLŐTLENSÉGEI 2004-BEN – EMPIRIKUS BAYES SIMÍTÁSSAL BECSÜLT KISTÉRSÉGENKÉNTI ÉRTÉKEK ALAPJÁN ILLESZTETT DOMBORFELÜLET

Az ábrafeliratban szereplő számok az országos átlagtól való eltérést mutatják, az országos átlagot 1-nek tekintve.

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 (5. ábra).



5. ábra. A STROKE PREVALENCIÁJA 2005.12.31-ÉN A HÁZIORVOSI MORBIDITÁSI ADATGYŰJTÉSI PROGRAM ALAPJÁN, A PROGRAMBAN RÉSZTVEVŐ MEGYÉKBEN

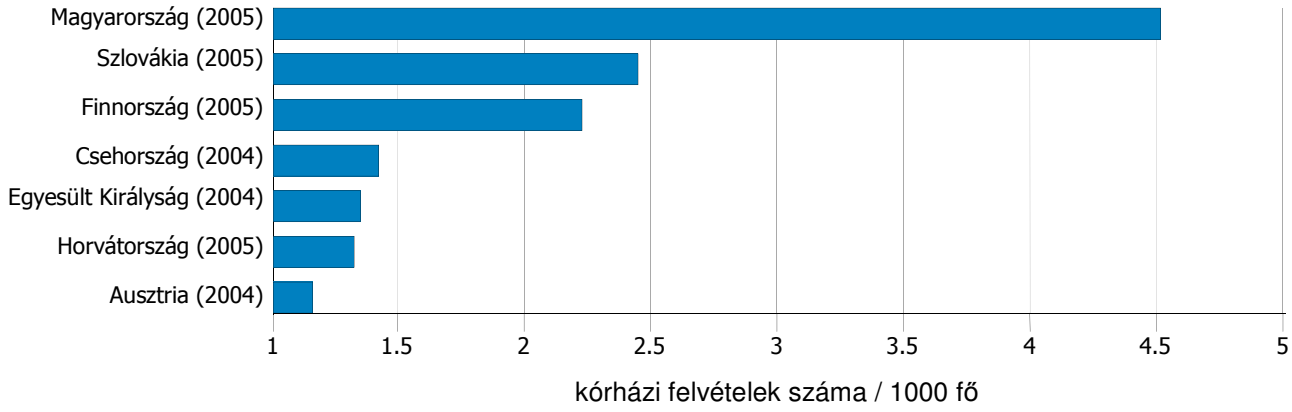
A Magyarország jelölésű görbe a HMAP-ban résztvevő praxisok átlagát mutatja.

Az 5. táblázat az OLEF2000 és OLEF2003 felmérésekben becsült stroke prevalencia értékeket mutatja. Az OLEF2003 adatai alapján 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.

5. táblázat. A STROKE PREVALENCIÁJA (%) (95%-OS KONFIDENCIA INTERVALLUM) AZ OLEF2000 ÉS AZ OLEF2003 EGÉSZSÉGFELMÉRÉSEK ALAPJÁN

	Nők		Férfiak	
Korcsoport	2000	2003	2000	2003
18-34 év	0,4% (0,1-0,9)	0,2% (0,0-0,8)	0,1% (0,0-0,7)	0,1% (0,0-0,9)
35-64 év	2,4% (1,8-3,2)	1,8% (1,2-2,7)	3,1% (2,3-4,3)	2,9% (2,1-4,1)
65-X év	7,7% (5,9-9,9)	6,9% (5,1-9,3)	12,8% (10,0-16,2)	8,4% (5,8-11,8)

A betegforgalmi adatok alapján megállapítható, hogy igen jelentős Magyarországon a stroke miatti hospitalizáció. Európai összehasonlításban kimagasló volt a lakosságszámra vetített kórházi esetek száma (6. ábra).



6. ábra. AZ ISCHÉMIÁS STROKE MIATTI HOSPITALIZÁCIÓ EURÓPA EGYES ÁLLAMAIBAN

Az új megbetegedések száma a HMAP alapján a 4/1000 fő/év értéket a férfiak esetében az 55 év feletti korosztályokban, nők esetében csak 65 év felett éri el.

A betegforgalmi adatok és a HMAP incidencia adatok különbségének értelmezésekor figyelembe kell venni, hogy a stroke ellátást végző osztályok jelentős részén nem folyik korai rehabilitáció, így a betegek az első néhány nap után áthelyezésre vagy hazabocsátásra kerülnek, így jellemzően egy stroke beteghez több kórházi felvétel tartozik, illetve a finanszírozási célú adatok esetében felmerül, hogy egyes átmeneti agyi keringési zavarok is stroke-ként kerülnek jelentésre.

Ugyan a magyarországi stroke halandóságban immáron évtizedek óta kedvező trend érvényesül, a stroke miatti betegségteher még mindig sokkal magasabb hazánkban, mint a fejlett nyugat-európai országokban. A stroke megelőzés, akut ellátás és rehabilitáció továbbra is az egészségpolitikai prioritások között kell szerepeljen.

5 ANALITIKUS ETIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

5.1 Kohorsz vizsgálatok

A deskriptív vizsgálatok információt szolgáltatnak a betegségek és a kockázati tényezők elterjedtségéről, az előfordulásuk időbeli trendjéről. 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.

A kohorsz vizsgálatok lényege, hogy a vizsgált, feltételezett kockázati tényezőnek való eltérő mértékű kitettséggel (expozíció) jellemzett csoportokban összehasonlítják a vizsgált megbetegedések incidenciáját. Annak érdekében, hogy hitelesen meg lehessen ítélni, hogy az eltérő megbetegedés kockázat a feltételezett kockázati tényezőnek való eltérő mértékű kitettségnek tulajdonítható-e, a zavaró tényezőkre korrigálni szükséges.

5.1.1.1 A vérnyomás és a stroke kockázat J-alakú kapcsolata kezelt hipertóniás betegekben (Vokó et al. 1999b)

A klinikai kísérletek meggyőző bizonyítékokat szolgáltattak arra vonatkozóan, hogy az antihipertenzív terápia idős hipertóniás betegekben is jelentősen csökkenti a stroke kockázatát (Coope és Warrender 1986, Dahlöf et al. 1991, MRC Working Party 1992, SHEP Cooperative Research Group 1991, Staessen et al. 1997). Ugyan történtek vizsgálatok az optimális vérnyomás célérték meghatározására, még mindig kérdéses volt, hogy a stroke kockázata folyamatosan csökken-e a vérnyomás csökkentésével az idős hipertóniás betegekben (Hansson 1994, Hansson et al. 1998, Kaplan 1998).

Egy prospektív kohorsz vizsgálatban vizsgáltuk a kezelt hipertóniás és az antihipertenzív kezelésben nem részesülő idős betegekben, hogy milyen a stroke kockázatának és a vérnyomásnak a kapcsolata. A kutatást a Rotterdam vizsgálat keretében végeztük. 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 (Hofman et al. 1991).

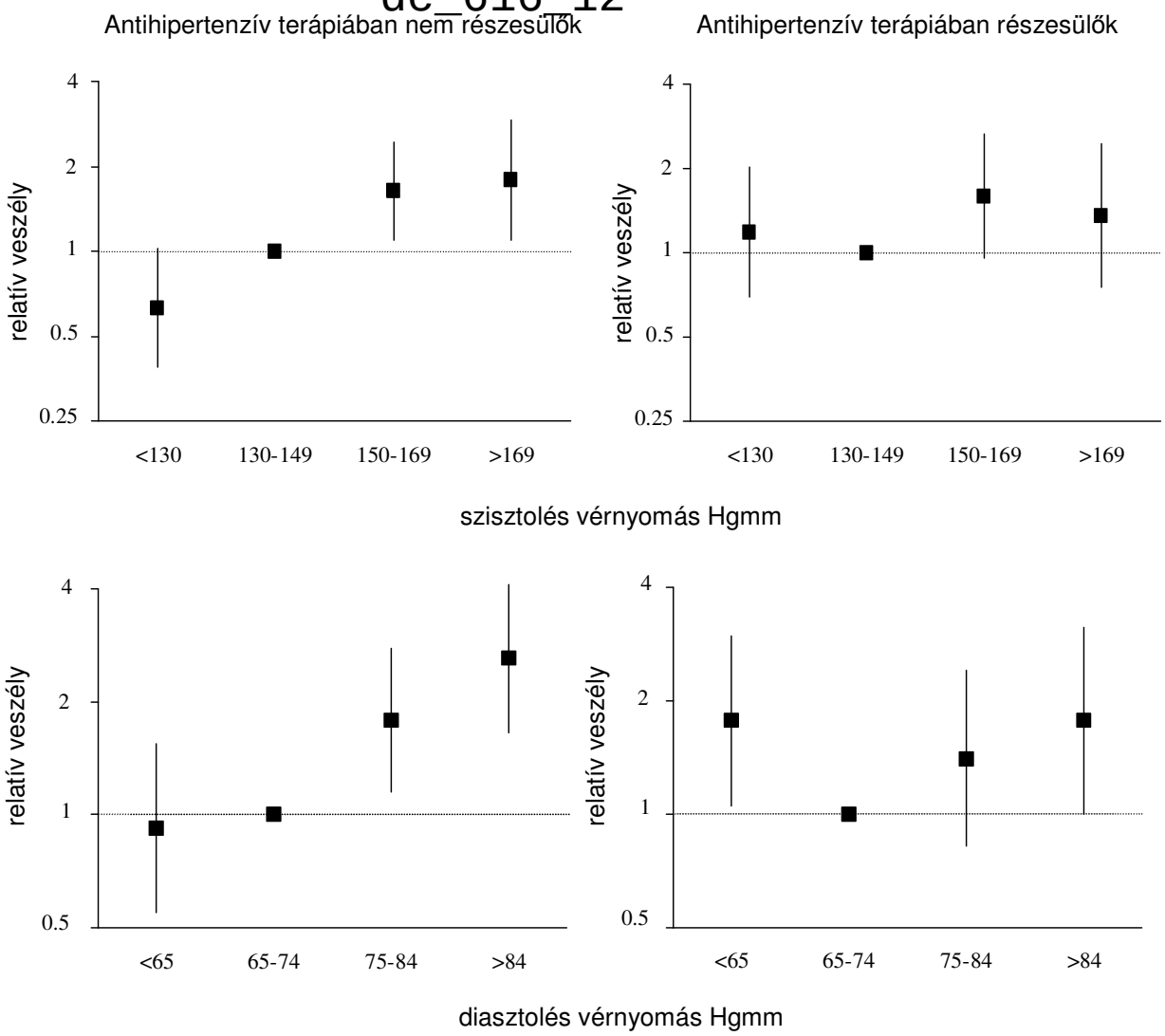
A vizsgálatban a meghívottak közül 7983 személy vett részt (részvételi arány 78%). Közülük 7725-nek nem volt korábban stroke-ja, és közülük 6927 vett részt a kiindulási vizsgálatokon, beleértve a vérnyomásmérést is.

A vizsgálatba lépést követően a kimeneteli eseményeket a háziorvosi rendszerekkel összekötött elektronikus orvosi információs rendszerben monitorozzák. Ezen kívül a halálozási adatokat az önkormányzattól kéthavonta kapott adatok alapján folyamatosan frissítik. A Rotterdam vizsgálatban vizsgált kimeneteli események bekövetkeztekor a kutatók meginterjúvolják a háziorvost, illetve átnézik a teljes orvosi dokumentációt. Minden jelentett stroke esemény dokumentációját átnézte egy neurológus is. Ez az elemzés az 1996. december 31-ig bekövetkezett stroke-okra terjed ki. A követés eddig az időpontig 6287 személy esetében volt teljes (91%).

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. A magas szisztolés és az alacsony diasztolés vérnyomással járó súlyos atherosclerosis zavaró hatásának csökkentése érdekében 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, amelyből 7,2% primer intracerebrális vérzés, 73,7% pedig ischemiás stroke volt. A maradék 19,1%-ot a rendelkezésre álló információk alapján nem tudtuk specifikálni.

Az antihipertenzív kezelésben nem részesülő személyek körében a stroke kockázata folyamatosan növekedett a szisztolés, illetve a diasztolés vérnyomás magasabb értékeivel (7. ábra). Az antihipertenzív terápiában részesülő betegek körében a stroke kockázat és a vérnyomás értékek között J-alakú kapcsolat állt fenn. A diasztolés vérnyomás legalacsonyabb kategóriájában az emelkedett stroke kockázat statisztikailag szignifikáns volt. Az izolált szisztolés hipertóniában szenvedők, illetve a szívinfarktust elszenvedők vagy koszorúér revaszkularizációban részesültek kizárása érdemben nem befolyásolta az eredményeket.



7. ábra. A VÉRNYOMÁS ÉS A STROKE KOCKÁZAT KÖZÖTTI KAPCSOLAT AZ ANTIHIPERTENZÍV TERÁPIA ALKALMAZÁSA SZERINT. A 130-149 HGMM A REFERENCIA KATEGÓRIA, A RELATÍV VESZÉLY ÉRTÉKEI LOGARITMIKUS SKÁLÁN VANNAK ÁBRÁZOLVA

A hipertónia betegség és az izolált szisztolés hipertónia a stroke jól ismert, jelentős kockázati tényezői idősekben (O'Donell et al. 1997). Az alacsony szisztolés, illetve diasztolés vérnyomású kezelt hipertóniás betegek körében észlelt emelkedett stroke kockázat arra utalhat, hogy az „annál jobb, minél alacsonyabb a vérnyomás" nem az optimális hipertónia kezelési stratégia az idősekben. Hasonló eredményt korábban két másik kohorsz vizsgálatban is találtak, de az eredmények nem voltak statisztikailag szignifikánsak (Manolio et al. 1996, Selmer 1992). A Hypertension Optimal Treatment klinikai kísérlet a kardiovaszkuláris megbetegedések és a halálozás kapcsolatát vizsgálta a kezelési célértékkel. A legalacsonyabb stroke kockázatot a 80 Hgmm-nél alacsonyabb átlagos diasztolés vérnyomású csoportban és a 142,2 Hgmm-es átlagos szisztolés vérnyomású csoportban találták. Ugyanakkor a vizsgálatnak nem volt elég statisztikai ereje, hogy a 130 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés és

a 75 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés vérnyomás és a stroke kapcsolatát vizsgálja (Kaplan 1998).

Egy lehetséges magyarázat a J-alakú kapcsolatra, hogy hipertóniás betegekben az autoregulációs küszöb feljebb tolódik (Strandgaard és Paulson 1989), és emiatt az alacsonyabb vérnyomás értékeknél fellépő ischemiára az agy érzékenyebbé válik (Strandgaard 1991).

5.1.2 A kockázati tényező változásának, mint meghatározó tényezőnek a vizsgálata

A kohorsz vizsgálatok sokszínűségének egyik oka a meghatározó tényezők különböző aspektusának vizsgálata. Egy feltételezett kockázati tényező ugyanis többféleképpen jellemezhető. Így például a jellemző lehet a mértéke egy adott időpillanatban (pl. a koleszterin szint a követés kezdetén), az összes expozíció mértéke (pl. az elszívott cigaretta összes mennyisége csomagévben mérve), az expozíció mértéke a betegség kialakulását megelőzően eltérő időpontokban (pl. az azbeszt expozíció mértéke egy adott időpontot megelőzően 20 évvel, 10 évvel vagy 5 évvel). Az adott vizsgálat kutatási kérdései szabják meg, hogy az expozíciónak mely jellemzői relevánsak a kutatás szempontjából.

Módszertanilag jelentős kihívás egy betegség kapcsolatának vizsgálata egy feltételezett kockázati tényező változásával. A problémát 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 (Bland és Altman 1994a, b). 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. Megfelelő vizsgálati elrendezéssel és elemzési módszertannal a hiba korrigálható.

5.1.2.1 A vérnyomás változás kapcsolata a stroke, a szívelégtelenség és a koszorúér intervenció kockázatával stabil anginában szenvedő betegekben (Lubsen et al. 2007)

Egy klinikai kísérlet vizsgálati populációjában vizsgáltuk, hogy a vérnyomás csökkenése milyen kapcsolatban áll egyes keringési megbetegedésekkel, kezelt, stabil anginában szenvedő betegekben.

Elemzésünket az ACTION-kísérlet (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) adatállományán végeztük (Poole-Wilson et al. 2004). A kísérlet eredeti célja a nifedipine GITS (gastro-intestinal therapeutic system) hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata volt a krónikus stabil anginában szenvedő, de szívelégtelenségtől mentes betegekben.

Ugyan a kísérletet a nem arra tervezték, hogy magának a vérnyomás csökkenésnek a hatását vizsgálja, egy új módszertan kifejlesztésével azonban ezt is közvetlenül vizsgálni tudtuk.

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. Ezt követően a résztvevők 2 hét, 6 hét illetve 6 hónap múlva, illetve ezt követően félévente a járóbeteg szakrendelőben követési utóvizsgálaton vettek részt. A vizitek között telefonon tartották velük a kapcsolatot.

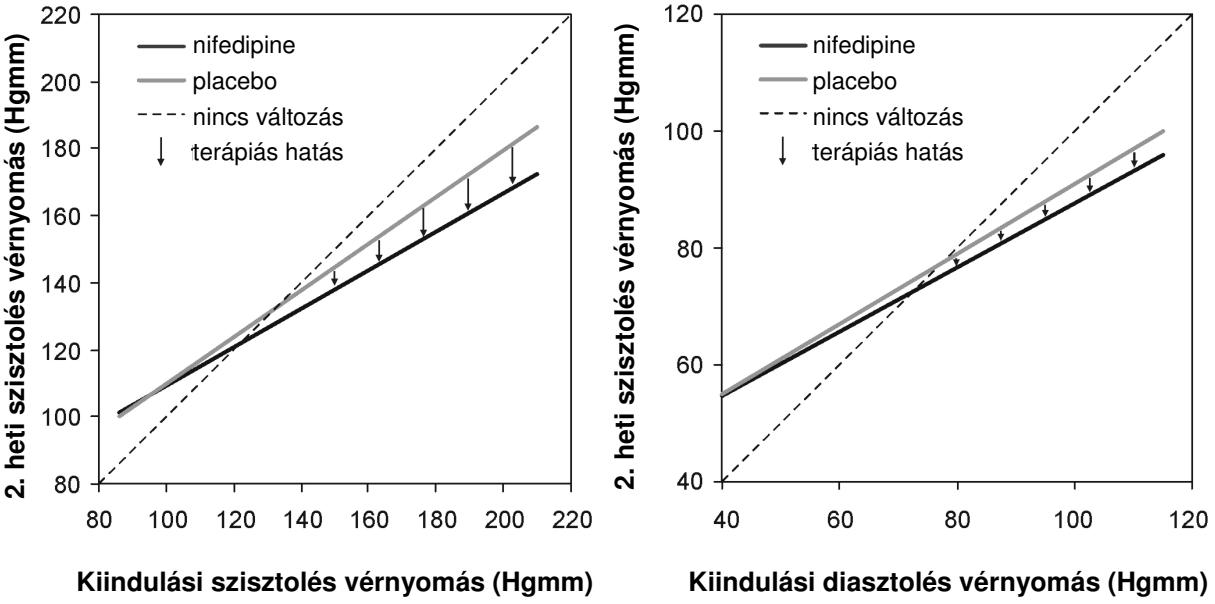
A vizsgált kimenetelek halálozás, szívinfarktus, súlyos stroke, refrakter angina, tünetképző szívelégtelenség és perifériás revaszkularizáció voltak.

A 7665 randomizált résztvevőből 29-et kizártunk ebből az elemzésből, mert már a kiinduláskor is használt kálcium-antagonistát, 14-et, mert a kimenetel a 2. hét előtt bekövetkezett – ebben az elemzésünkben a követési megfigyelés ezután kezdődött (lásd később) –, 2-t, mert a 2. heti vérnyomás értéke hiányzott, és további 93-at, mert már a második héten sem alkalmazták azt a terápiát, amely csoportba besorolták őket. Így az elemzésünk 7287 emberre terjedt ki (3610 nifedipine és 3677 placebo).

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 8. ábra szürke egyenesi mutatják a második héten várt vérnyomás (az adott kiindulási vérnyomásértékkel bírók átlaga a második héten) és az első héten mért vérnyomás kapcsolatát a placebo csoportban. Látható, hogy az egyenes nem az átlóban fut, a szélsőségesen magas kiindulási vérnyomás értekkel bírók átlagos vérnyomása a második hétre csökkent, a szélsőségesen alacsony kiindulási vérnyomásértékkel bírók átlagos vérnyomása pedig nőtt a 2. hétre. A nifedipine csoport átlagos vérnyomását a kiindulási érték függvényében a fekete vonalak mutatják. Látható, hogy 110Hgmm-es szisztolés, illetve 50Hgmm-es diasztolés vérnyomás felett detektálható a vérnyomáscsökkentő hatás.



8. ábra. VÁRHATÓ VÉRNYOMÁS ÉRTÉKEK A MÁSODIK HÉTEN A KIINDULÁSI VÉRNYOMÁS ÉRTÉK ALAPJÁN KEZELÉSI CSOPORTONKÉNT

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 (6. táblázat). A korrigált vérnyomáscsökkenés azonban a halálozás, a súlyos stroke, és a tünetképző szívelégtelenség esetén is statisztikailag szignifikánsan csökkentette a kimenetel veszélyét. Ugyan nem volt szignifikáns a becsült veszélyhányados, de a pontbecslés és a konfidencia intervallum arra utal, hogy elég nagy valószínűséggel a szívinfarktus és a perifériás revaszkularizáció veszélyét is csökkenti a vérnyomás csökkenése.

A hatás mértéke igen jelentős, például 20 Hgmm csökkenés esetén a becsült relatív mortalitás csökkenés (1-0,94[4]) * 100% = 22%.

6. táblázat. A VÉRNYOMÁSCSÖKKENÉS HATÁSA A KIMENETELEK VESZÉLYÉRE

	5 Hgmm-es csökkenéshez tartozó veszélyhányados (95-os KI)	
Kimenetel	**Korrigált csökkenés**	**Tényleges csökkenés**
Halál	0,94 (0,91–0,96)*	0,97 (0,95–1,00)
Súlyos stroke	0,92 (0,88–0,97)*	0,99 (0,94–1,04)
Bármilyen stroke vagy TIA	0,97 (0,94–1,00)	1,02 (0,99–1,05)
Szívinfarktus	0,97 (0,94–1,01)	1,00 (0,97–1,03)
Perifériás revaszkularizáció	0,96 (0,92–1,00)	1,00 (0,96–1,04)
Tünetképző szívelégtelenség	0,91 (0,86–0,95)*	0,95 (0,90–0,99)*
Refrakter angina	1,03 (0,99–1,07)	1,02 (0,99–1,06)
Koszorúér festés	0,99 (0,97–1,01)	0,99 (0,98–1,00)
PCI	0,99 (0,97–1,02)	0,99 (0,97–1,01)
Bypass műtét	0,99 (0,96–1,01)	0,99 (0,97–1,02)

KI: konfidencia intervallum, TIA: transient ischemic attack, PCI: perkután koronária intervenció
* A konfidencia intervallum felső határa nem fedi át az 1-es értéket, az eredmény 5%-os szinten statisztikailag szignifikáns.

Az ACTION kísérletet nem arra tervezték, hogy megvizsgálja, hogy a vérnyomáscsökkenés szükséges-e ahhoz, hogy a nifedipine terápia csökkenteni tudja a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást. Ehhez az kellett volna, hogy egy bevezető szakaszban minden beteg részesüljön nifedipine kezelésben, hogy meg lehessen állapítani, hogy ki reagál a kezelésre és ki nem, majd ezt követően kellett volna a betegeket randomizálni placebo, illetve aktív kezelési csoportokba. Ezután egyszerű rétegzett elemzéssel lehetett volna vizsgálni, hogy a vérnyomáscsökkentés szükséges feltétele-e a kardiovaszkuláris végpontokon elért hatásnak. A randomizálást megelőző bevezető kezelési szakasz hiányában az első két hét vérnyomás változása alapján határoztuk meg a kezelés következtében bekövetkezett vérnyomásváltozást oly módon, hogy a placebo csoportban mért adatok segítségével becsültük az átlaghoz való regresszió hatását, és a kezelt csoportban mért változásokat korrigáltuk ezzel annak érdekében, hogy korrigált becslést kapjuk a terápiás

hatásra. Az eredményeink azt mutatták, hogy a vérnyomás átlaghoz való regresszióra korrigált csökkenése jelentősen csökkentette a stroke és a szívelégtelenség kockázatát, kisebb mértékben a szívinfarktusét és nem volt hatása a koszorúér revaszkularizációra.

5.2 Eset-kontroll vizsgálatok

A krónikus nem-fertőző megbetegedések etiológiáját kutató kohorsz vizsgálatok jellemzően jelentős infrastruktúrát, erőforrásokat és időt igényelnek. Ezekben a sokszor több évtizedes kutatási projektekben számos kockázati tényező és több megbetegedés kapcsolatát lehet vizsgálni. Ezek a vizsgálatok nagyon jelentős mértékben járultak hozzá a krónikus nem-fertőző megbetegedések etiológiájának megismeréséhez, és a megelőzési stratégiák kidolgozásához, gondoljunk csak a Framingham-vizsgálatra (Levy és Brink 2005). E vizsgálati forma erőforrásigénye meglehetősen korlátozza az alkalmazhatóságukat a kevésbé fejlett országokban, így Magyarországon is. A vizsgálati elrendezésből fakadó további korlát, hogy a kevésbé gyakori megbetegedések etiológiájának vizsgálatára nem alkalmas, mert kellő számú megbetegedés előfordulásához hatalmas vizsgálati populációkon kellene megfigyeléseket tenni.

Egy megbetegedés etiológiájának kutatására alkalmas alternatív vizsgálati forma az eset-kontroll vizsgálat. Az eset-kontroll vizsgálatokban a megbetegedésben szenvedők és a kontroll személyek körében hasonlítják össze a különböző, múltbeli expozíciók gyakoriságát és ebből következtetnek az expozíció és a megbetegedések közötti kapcsolat erősségére. Az eset-kontroll vizsgálatok lényegében felfoghatók olyan vizsgálatként, amelyeket egy hipotetikus kohorszban végeznek. A megbetegedettek (esetek) ugyanúgy bekerülnek a vizsgálati populációba, de a hipotetikus kohorsz többi tagjai közül nem mindenki kerül be a vizsgálatba, csak egy mintájuk (kontroll csoport). Ennek megfelelően ezek a vizsgálatok lényegesen kevesebb személy bevonását igénylik, mint a kohorsz vizsgálatok.

5.2.1.1 Az életmód, mint a társadalmi-gazdasági helyzet és a krónikus májbetegség közötti kapcsolat mediátora (Petrovski et al. 2011)

A vizsgáltunkban arra kerestünk választ, hogy a társadalmi-gazdasági helyzet és a krónikus májbetegség kockázata között fennálló kapcsolat milyen közbülső kockázati tényezőkön keresztül valósul meg (Singh és Hoyert 2000).

Eset-kontroll vizsgálatot végeztünk a HMAP kutatási infrastruktúráján (Széles et al. 2003). Négy megyéből (Hajdú-Bihar, Győr-Moson-Sopron, Szabolcs-Szatmár-Bereg, Zala) 287 krónikus májbetegségben szenvedő betegeket (eset csoport) és 892 kontrollt vontunk be a vizsgálatba. A vizsgálat forráspopulációját a résztvevő 55 háziorvos körzetébe tartozó, 45-64 éves férfiak alkották. 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 alkalmazott diagnosztikus kritériumok szerint a krónikus májbetegség diagnózisa akkor állt fenn, ha a beteg rendelkezett az alábbiak közül legalább két fizikális tünettel: pók naevus, ascites, tenyéri vagy talpi erythema, sárgaság, megnagyobbodott, lekerekített vagy noduláris szélű tömött tapintatú máj; illetve legalább egy pozitív labor tünettel az alábbiak közül: emelkedett aszpartát-aminotranszferáz (AST), alanin-aminotranszferáz (ALT), gamma-glutamil-transzpeptidáz (GGT), alkalikus foszfatáz, bilirubin vagy csökkent szérum albumin. A kontrollokat véletlenszerűen választottuk ki a forráspopulációból. Az eset-verifikációs vizsgálatokat körükben 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 (Miettinen 1985).

A társadalmi-gazdasági helyzetre (családi állapot, iskolázottság, anyagi helyzet) és az életmódra (testmozgás, alkoholfogyasztási és dohányzási szokások) vonatkozó információt önkitöltős kérdőív segítségével szereztük be. Azokat a résztvevőket soroltuk a nagyivók kategóriájába, akik a kérdezést megelőző héten több mint 14 egység alkoholt, vagy a hét bármelyik napján több mint 5 egység alkoholt fogyasztottak. A mértékletes ivók fogyasztottak alkoholt a kérdezést megelőző héten, de nem annyit, hogy nagyivóknak minősültek volna, az alkalmi alkoholfogyasztók a kérdezést megelőző héten nem fogyasztottak alkoholt, de korábban igen, az absztinensek sohasem fogyasztottak alkoholos italokat (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism 1999). Erős dohányosok közé soroltuk azokat, akik naponta legalább 20 szál cigarettát elszívtak, rendszeres dohányosok közé azokat, akik naponta, de ennél kevesebbet dohányoztak. Alkalmi dohányosoknak tartottuk azokat, akik nem minden nap dohányoztak, leszokottaknak azokat, akik

abbahagyták a dohányzást és nem-dohányzóknak azokat, akik soha nem dohányoztak. A testmozgást megfelelőként osztályoztuk, ha valaki a kérdezést megelőző héten legalább 150 percig végzett gyaloglást, közepes vagy intenzív testmozgást; nem megfelelőnek, ha végzett testmozgást, de nem tartozott a megfelelő kategóriába, és inaktívnak, ha egyáltalán nem végzett testmozgást.

A résztvevő háziorvosi körzetekben potenciális betegként 692 személyt azonosítottunk. Közülük 407-en egyeztek bele a részvételbe, de csak 187-en feleltek meg a diagnosztikus kritériumoknak. A forráspopulációból 1181 személyt választottunk ki véletlenszerűen kontrollnak, közülük 892-en egyeztek bele a részvételbe. Közülük 100-an az esetverifikációs vizsgálatok alapján az eset csoportba is bekerültek.

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 (7. táblázat). 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 (7. táblázat).

7. táblázat. A KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉG KAPCSOLATA AZ ÉLETMÓDBELI ÉS A TÁRSADALMI-GAZDASÁGI TÉNYEZŐKKEL

Kockázati tényező	Esetek (N=287)	Kontrollok (N=892)	Nyers EH (95% KI)
Kor	55,0 (0,3)	53,8 (0,2)	1,5 (1,2-1,9)*
Alkoholfogyasztás			
Absztinens	34 (13,5)	152 (18,3)	1,0 (referencia)
Alkalmi ivó	12 (4,8)	84 (10,1)	0,64 (0,31-1,3)
Mértékletes ivó	39 (15,5)	184 (22,2)	0,95 (0,57-1,6)
Nagyivó	167 (66,3)	410 (49,4)	1,8 (1,2-2,8)
Dohányzás			
Nem dohányzó	62 (22,0)	288 (32,8)	1,0 (referencia)
Leszokott	100 (35,5)	270 (30,8)	1,7 (1,2-2,5)
Alkalmi dohányos	10 (3,5)	28 (3,2)	1,7 (0,77-3,6)
Rendszeres dohányos	33 (11,7)	95 (10,8)	1,6 (1,0-2,6)
Erős dohányos	77 (27,3)	197 (22,4)	1,8 (1,2-2,7)
Testmozgás			
Inaktív	7 (3,4)	10 (1,5)	1,0 (referencia)
Nem megfelelő	15 (7,4)	45 (6,6)	0,48 (0,15-1,5)
Megfelelő	182 (89,2)	628 (91,9)	0,41 (0,16-1,1)
Családi állapot			
Házas vagy együtt él partnerével	216 (75,5)	747 (84,3)	1,0 (referencia)
Hajadon, nőtlen, elvált, külön él	58 (20,3)	116 (13,1)	1,7 (1,2-2,5)
Özvegy	12 (4,2)	23 (2,6)	1,8 (0,88-3,7)
Iskolázottság			
Legfeljebb általános iskola	86 (30,2)	205 (23,3)	1,0 (referencia)
Középiskola érettségi nélkül	139 (48,8)	387 (43,9)	0,86 (0,62-1,2)
Középiskola érettségivel	46 (16,1)	183 (20,8)	0,60 (0,40-0,90)
Felsőfokú végzettség	14 (4,9)	106 (12,0)	0,31 (0,17-0,58)
Vélt anyagi helyzet			
Jó / nagyon jó	28 (9,8)	122 (13,8)	1,0 (referencia)
Megfelelő	194 (67,6)	606 (68,5)	1,4 (0,90-2,2)
Rossz / nagyon rossz	65 (22,6)	157 (17,7)	1,8 (1,1-3,0)

EH: esélyhányados, KI: konfidencia intervallum, SD: standard deviáció (szórás)
* 10 évnyi korkülönbséghez tartozó
A számok az oszlopokban kategorikus változók esetében az adott csoportba tartozók száma (%), folytonos változók esetében átlag (szórás).

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 (8. táblázat).

8. táblázat. A TÁRSADALMI GAZDASÁGI TÉNYEZŐKNEK A VIZSGÁLT ÉLETMÓDBELI TÉNYEZŐKRE KORRIGÁLT HATÁSA A KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉG KOCKÁZATÁSA

Kockázati tényező	Korrigált EH (95%-os KI)
Családi állapot	
Házas vagy együtt él partnerével	1,0 (referencia)
Hajadon, nőtlen, elvált, külön él	1,9 (1,2-3,1)
Özvegy	1,6 (0,67-3,7)
Iskolázottság	
Legfeljebb általános iskola	1,0 (referencia)
Középiskola érettségi nélkül	0,94 (0,61-1,5)
Középiskola érettségivel	0,64 (0,37-1,1)
Felsőfokú végzettség	0,35 (0,16-0,77)
Vélt anyagi helyzet	
Jó / nagyon jó	1,0 (referencia)
Megfelelő	0,94 (0,53-1,7)
Rossz / nagyon rossz	0,98 (0,50-1,9)

EH: esélyhányados, KI: konfidencia intervallum

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 (Yu és Yuan 2004). Érdekes módon a vizsgált életmódbeli tényezők teljes mértékben közvetítették a kedvezőtlennek vélt anyagi helyzet hatását. Hasonló megfigyelésekre már volt példa. Az OLEF2003 felmérésben a vélt anyagi helyzet sokkal egyértelműbb és erőteljesebb kapcsolatban állt például a dohányzással, mint az iskolázottsággal. Egy közelmúltbeli hazai ifjúsági vizsgálatban a szerzők azt találták, hogy „a vélt társadalmi-gazdasági helyzet szignifikáns prediktora volt a fiatalok pszichoszociális egészségének és egészségi állapotának;…ugyanakkor a szülők gazdasági aktivitása és iskolázottsága csak nagyon kis hatással bírt a gyermekeik egészségére” (Piko és Fitzpatrick 2007).

Az eredményeink gyakorlati jelentőségét az adja, hogy a kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzetben lévők körében észlelt igen magas krónikus májbetegség kockázat nem magyarázható pusztán az alkoholfogyasztással, illetve a dohányzással. Az egyéb jelentős közvetítő tényezők azonosítása a megelőzés szempontjából is jelentőséggel bírhat.

6 DIAGNOSZTIKUS KUTATÁS

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.

6.1 Aktív és inaktív szisztémás lupus erythematosus-ban (SLE) szenvedő betegek immunkomplex vizsgálata multiplex antigén microarray módszerrel (Papp et al. 2012)

Az SLE diagnózisa számos kritérium teljesülését igényli, beleértve több laboratóriumi paramétert is (Hochberg 1997). Az antinukleáris antitestek (ANA) jelenléte a legjellemzőbb laboratóriumi lelet SLE-ben, amelyet egyéb szerológiai próbákkal együtt alkalmaznak a lupus diagnosztizálására. Ezek közül a kettősszálú DNS (dsDNS) elleni antitest nagyon specifikus SLE-re (Smeenk et al. 1990). A betegek egy részében azonban, különösen a remisszióban lévőkben hiányozhatnak ezek az autoantitestek. Azaz, annak ellenére, hogy számos SLE biomarker van használatban, továbbra is szükség van újakra, amelyek képesek javítani az SLE diagnosztikáját és monitorozását (Liu és Ahearn 2009).

A komplement rendszernek szerepe van az SLE kialakulásában és az autoantitestek hatásának közvetítésében is (Sturfelt és Truedsson 2005). Több vizsgálat is kimutatta a kóros antitestek ex vivo komplementkötő képessége és a betegség aktivitása közötti korrelációt (Beaulieu et al. 1979, Rothfield és Stollar 1967, Valle et al. 1985).

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 (Hochberg 1997). A betegség aktivitása alapján aktívakra (22 fő) és inaktívakra (39 fő) osztottuk őket. Aktív szakban

lévőnek minősítettünk egy betegeket, ha fennállt bármelyik alábbi tünete: polyarthritis, gyulladásos bőrtünet, serositis, aktív idegrendszeri vagy vese érintettség. A klinikai tünetek mellett a betegnek emelkedett vörösvértest süllyedése vagy láza kellett legyen. A microarray vizsgálatok mellett a mintákon a hagyományos laboratóriumi teszteket is elvégeztük (9. táblázat). A vizsgálatba 31 autoimmun betegségben nem szenvedő nem és kor szerint illesztett kontroll mintát vontunk be a „DRC" Gyógyszervizsgáló Központ biobankjából.

9. táblázat. A VIZSGÁLATI POPULÁCIÓ JELLEMZŐI

Jellemző	Kontroll	Aktív SLE	Inaktív SLE
Férfi/nő arány (n)	1:30 (31)	1:21 (22)	4:35 (39)
Kor (év)	47 (37-54)	41 (31-53)	49 (37-58)
Betegség fennállása (év)	0	5 (3-13)	6 (2-15)
Vesekárosodás (%)	0%	38%	0%
ANA (U/ml)	1,5 (1,4-2,1)	27,6 (16,5-275,0) [a]	15,5 (3,2-254,4) [a]
Anti-dsDNS (U/ml)	5,15 (3,9-6,5)	12,9 (4,9-41) [a]	8,2 (5,6-24,3) [a]
Anti-Sm (U/ml)	1,2 (1,0-1,6)	1,7 (1,3-2,6) [a]	1,3 (1,1-2,0)
Anti-β2GP (U/ml)	1,1 (0,9-1,6)	1,9 (1,1-5,5) [a]	1,8 (1,4-2,6) [a]
Szérum C3 (g/l)	1,4 (1,1-1,7)	1,0 (0,8-1,2) [a]	1,1 (1,0-1,3) [a]
Szérum C4 (g/l)	0,25 (0,19-0,34)	0,14 (0,08-0,17) [a,b]	0,17 (0,12-0,22) [a,b]

Folytonos változók esetén a számok a medián (interkvartilis tartomány).
a: statisztikailag szignifikáns különbség a kontroll csoporttól ($p<0,05$, Mann-Whitney U próba)
b: statisztikailag szignifikáns különbség a két SLE csoport között ($p<0,05$, Mann-Whitney U próba)
Anti-dsDNS: kettősszálú DNS antitest, β2GP: β2-glikoprotein, Anti-Sm: anti-Smith antitest

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 (10. táblázat).

Az immunkomplexek vizsgálata a munkacsoport által kifejlesztett antigén microarray módszerrel történt.

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 (Adams et al. 1994). A módszer a folytonos magyarázóváltozók (az egyes microarray szignál intenzitások) olyan többszörös lineáris kombinációit adja eredményül, amelyek a lehető legmagasabb többszörös korrelációt mutatják a csoportokkal.

Az elemzés eredményét kétdimenziós ábrán ábrázoltuk – lévén három csoportról van szó, és a kanonikus tengelyek száma a csoportok számánál eggyel kevesebb az elemzésben. Az egyik tengely lényegében a kontrollok és a betegek elválasztását célzó kanonikus függvény, a másik az aktív és inaktív SLE-ben szenvedőket elválasztani célzó kanonikus függvény. A módszer többváltozós jellegéből adódóan a két kanonikus függvény becslése egyszerre, nem egymástól függetlenül történik. Az ellipszoidok az eredményeket bemutató ábrán azt a régiót mutatják, ahova az egyes csoportok megfigyeléseinek 95%-a esett, feltéve, hogy a minta véletlenszerű, a változók eloszlása pedig normál eloszlás volt.

10. táblázat. A CVA ELEMZÉSBEN HASZNÁLT ANTIGÉNEK

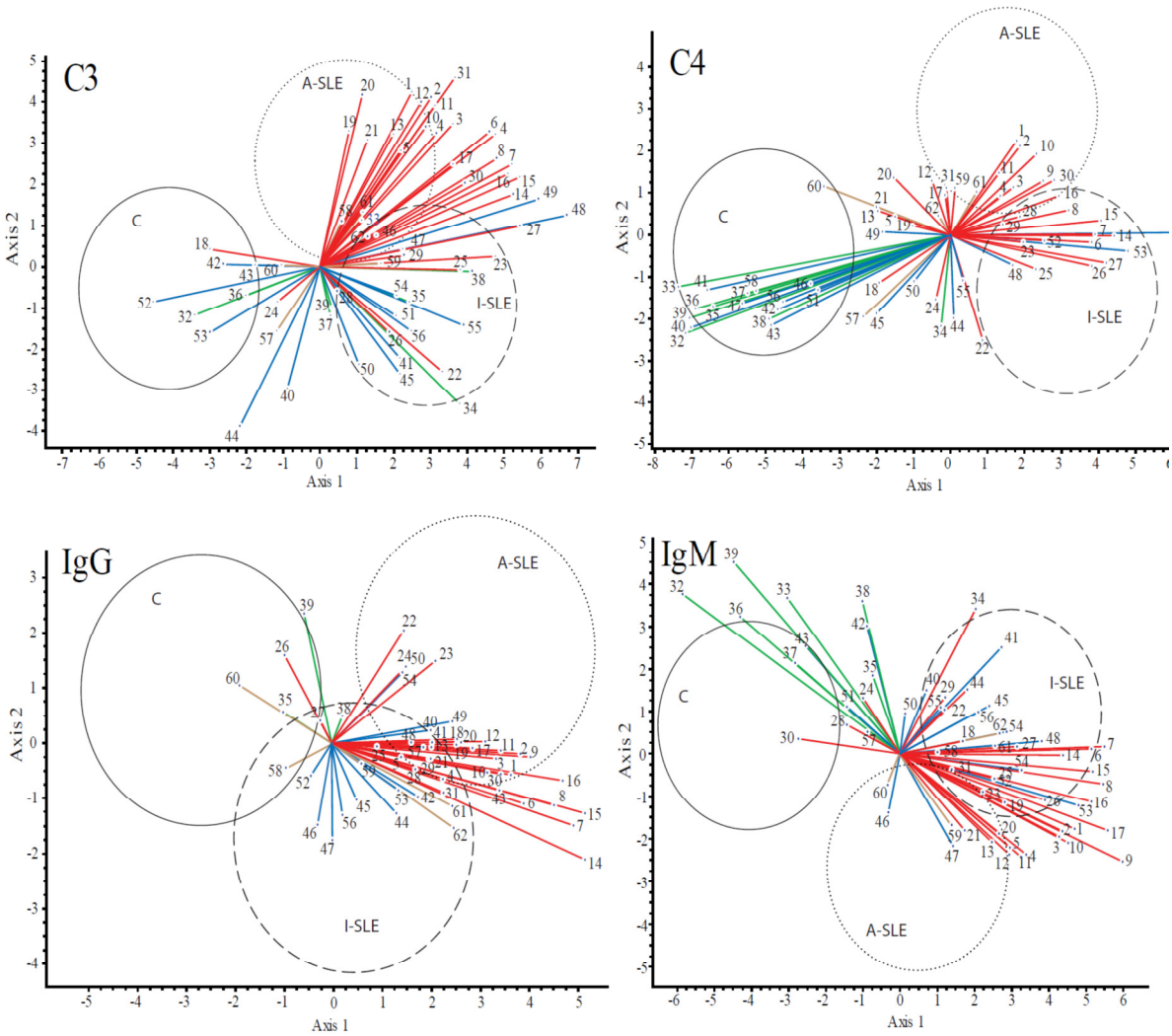
Antigén csoport	Szám	Antigén név
Nukleinsav (piros)	1-5	dsDNS
	6-9	ssDNS
	10-13	plazmid DNS
	14-17	RNS
	18-21	nukleoszóma
Mag fehérje (piros)	22-23	hiszton II-A
	24-25	hiszton III-SS
	26-27	Jo-1 antigén
	28-29	La (SSB)
	30-31	Ro (SSA)
Kollagén (zöld)	32-33	kollagén pI
	34-35	kollagén pIX
	36-37	kollagén pVI
	38-39	kollagén sI
Komplement (kék)	40-41	C1q
	42-43	C3
	44-45	faktor H
	46-47	faktor I
	48-49	faktor P
	50-51	faktor B
	52-54	C4
	55-56	vitronektin
Lipid (barna)	57-58	foszfatidil-szerin
	59-60	foszfatidil-etanolamin
	61-62	kardiolipin

Az antigéneket 2 vagy több hígításban alkalmaztuk a különböző epitóp sűrűségek tanulmányozása érdekében. Egy antigénhez tartozó nagyobb számok a hígítási sor lépéseit mutatják. A színek a 9. ábra színeit jelölik.
dsDNS: kettősszálú DNS, ssDNS: egyszálú DNS, SSA: Sjögren A antigén, SSB: Sjögren B antigén

A többváltozós elemzés mellett kétváltozós osztályozási teljesítménygörbe (receiving operating characteristics, ROC) elemzést is végeztünk az egyes mérések két csoport közötti diszkriminatív erejének jellemzésére (Hanley és McNeil 1982).

A két SLE csoportot legjobban a nukleáris antigének tudták elválasztani a kontroll csoporttól mind a négy immunkomplex komponens esetén (9. ábra). A C3 depozíció mind az aktív, mind az inaktív csoportban nagyon jellegzetes, míg a kontrollcsoportban nem vagy alig fordul elő. Az eredmény a kóros IgG-hez hasonlóan specifikus. Annak ellenére, hogy a teljes C4 koncentráció csökkent a betegekben (9. táblázat), a kontroll csoporthoz viszonyított C4 depozíció emelkedett volt az ssDNS és a plazmid DNS, valamint az RNS esetében, és nem különbözött a dsDNS esetén. A kontroll csoport versus aktív SLE kontrasztban a nukleinsavak közül az RNS ellenes IgG antitestek bírtak a legerősebb diszkriminatív képességgel (az ROC görbe alatti terület (AUC) 0,93) (10. ábra). A kontroll csoportot az inaktív SLE-től leginkább a plazmid DNS elleni IgM tudta elkülöníteni (ROC alatti AUC 0,9).

A nukleinsavak mellett a magfehérjék is az SLE autoantitestek célpontjai. Ugyan döntően a citoplazmában fordul elő és a myositisben célpont, az elemzésbe mégis bevontuk a Jo-1 antigént (hisztidil-tRNS-szintetáz), mert a sejtmagban is előfordul és az ellene termelt autoantitesteket már leírták SLE-ben. Néhány résztvevőben anti-hiszton II-A and III-SS IgG antitestek is előfordultak a vizsgálatunkban, de egyik vizsgálati csoportra sem volt jellemzőbb, mint a többire. A megnövekedett C3 depozíció hiszton IIa és III-SS esetén jellemző volt az inaktív SLE csoportban (9. ábra). A Jo-1 antigénhez kapcsolódó IgM kötődés és a C3, C4 depozíció, bár nem túl magas intenzitással, de jellemző volt az SLE-ben szenvedő betegekre, az IgG kötődés mindhárom csoportban hasonló mértékben fordult elő. Az SLE betegekben az SSA és SSB fehérjékhez való IgG kötődés emelkedett, az IgM kötődés nem. Ez együtt járt az emelkedett C3 és C4 depozícióval. Az ROC elemzés eredménye alapján a magfehérjék messze nem bírtak olyan diszkriminatív erővel, mint a nukleinsavak (10. ábra).

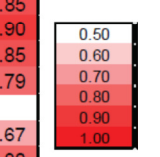


9. ábra. A TÖBBSZÖRÖS KANONIKUS KORRELÁCIÓS ELEMZÉS EREDMÉNYE

A C3, C4, IgG és IgM kötődési adatokat használtuk a kanonikus terek létrehozására. A teret az 1-es és 2-es axis hozza létre. A három vizsgálati csoport (kontroll, aktív-SLE, inaktív-SLE) koordinátáit 95%-os megbízhatósággal egy-egy ellipszoid veszi körbe. A vektorok a változók (antigének) korrelációját jelölik a tengelyekkel. A vektorok hossza és iránya mutatja, hogy egy-egy antigén milyen hatással bír a csoportok elkülönítésében. Így például a C3 kötődés ábrarészleten a 8. antigén vektora elválasztja az aktív és az inaktív SLE csoportokat a kontroll csoporttól, de nem választja el egymástól a két SLE csoportot. Az antigén csoportok színkódoltak: maganyagok (nukleinsavak és fehérjék) pirosak, kollagének zöldek, komplementek kékek, lipidek barnák. Az antigén lista a 10. táblázatban látható.
C: kontroll, A-SLE: aktív SLE, I-SLE: inaktív SLE

SLE-ben szenvedő betegekben foszfolipidek és β-2-glikoprotein ellen is kialakulhatnak autoantitestek, ami antifoszfolipid szindróma formájában jelenhet meg. A vizsgálatunkban emelkedett kardiolipin ellenes IgG és IgM autoantitest kötődést találtunk (9. ábra). A C4 depozíció mind a három lipid esetében csökkent mindkét SLE csoportban.

	C3			C4			IgG			IgM		
	A-SLE vs I-SLE	C vs A-SLE	C vs I-SLE	A-SLE vs I-SLE	C vs A-SLE	C vs I-SLE	A-SLE vs I-SLE	C vs A-SLE	C vs I-SLE	A-SLE vs I-SLE	C vs A-SLE	C vs I-SLE
dsDNS (3)		0.72	0.80					0.77	0.68	0.64	0.73	0.87
ssDNS (7)		0.74	0.82		0.73	0.82		0.84	0.85	0.67	0.72	0.85
plazmid DNS (10)		0.66	0.73		0.68	0.74		0.73	0.64		0.77	0.90
RNS (15)		0.75	0.87		0.74	0.89		0.93	0.84	0.66	0.70	0.85
kromatin (20)					0.75	0.79		0.70		0.66	0.64	0.79
hiszton II-A (22)	0.68		0.66	0.74	0.74					0.69		
hiszton III-SS (25)			0.67	0.66		0.71						0.67
Jo-1 antigén (26)	0.65		0.63	0.65	0.67	0.79			0.64	0.63	0.65	0.80
La (SSB) (29)			0.63			0.73	0.64	0.70				
Ro (SSA) (30)		0.68	0.64		0.73	0.64		0.77	0.67			0.64
kollagén pI (32)				0.70	0.95	0.93					0.92	0.83
kollagén pIX (34)	0.68		0.67	0.66	0.72					0.76		0.66
kollagén pVI (36)					0.93	0.92					0.88	0.78
kollagén sI (39)					0.97	0.96	0.68		0.68	0.70	0.88	0.73
C1q (41)					0.88	0.88						0.63
C3 (43)				0.65	0.91	0.86		0.81	0.70		0.68	
faktor H (45)	0.69		0.69	0.64	0.83	0.71						0.66
faktor I (47)					0.86	0.83						
faktor P (48)		0.74	0.86			0.64					0.66	0.76
faktor B (51)					0.84	0.82						
C4 (53)		0.66	0.63		0.81	0.84					0.79	0.77
vitronektin (56)					0.87	0.84						
f-szerin (57)	0.65	0.70		0.70	0.83	0.68						
f-etanolamin (60)					0.68	0.76						
kardiolipin (62)					0.76	0.66		0.65	0.77	0.67		0.73



10. ábra. AZ ANTITEST KÖTŐDÉSEK ÉS A KOMPLEMENT DEPOZITUMOK DISZKRIMINATÍV KÉPESSÉGE

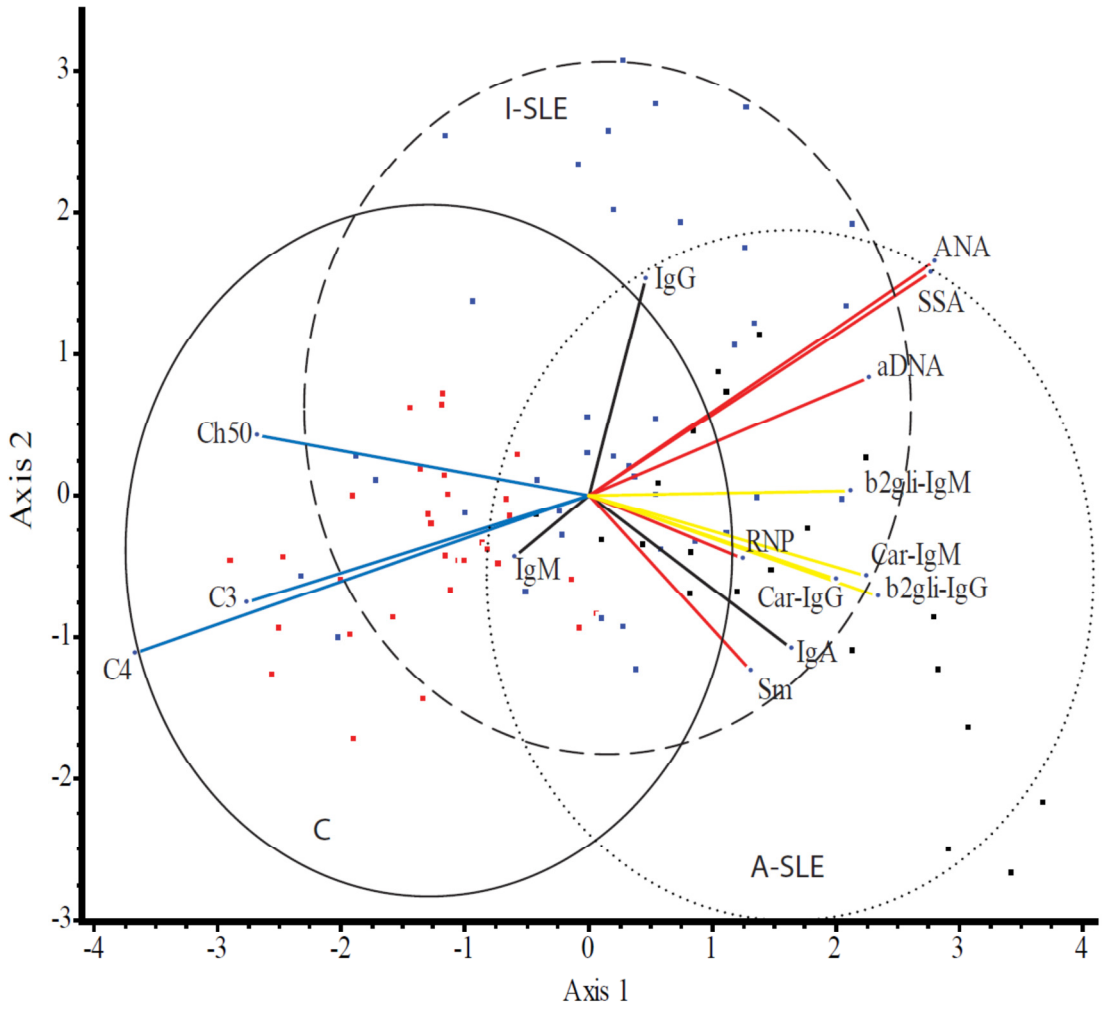
A táblázat az oszlopok alján jelzett csoportpárok elkülönítésére végzett ROC elemzések ROC görbealatti területeinek a méretét jelölik. A 0,5 érték annak felel meg, ha egy jellemző egyáltalán nem tudja a két csoportba tartozókat elkülöníteni, az 1-es érték annak, ha tökéletesen el tudja őket különíteni. A táblázat csak azokat az értékeket tartalmazza, amelyek statisztikailag szignifikánsan ($p<0,05$) különböztek 0,5-től. Azokat az antigén dilúciós pontokat tüntettük fel, amelyek esetén a ROC görbe alatti terület egy adott antigén esetében a legnagyobb volt.
C: kontroll, A-SLE: aktív SLE, I-SLE: inaktív SLE, dsDNS. kettősszálú DNS, ssDNS: egyszálú DNS, f-szerin: foszfatidil-szerin, f-etanolamin: foszfatidil-etanolamin

A vizsgálatunk nem erősítette meg a kollagén ellenes IgG kötődés korábban leírt emelkedését az SLE-ben szenvedő betegekben. Ehelyett csökkent IgM kötődést és C4 depozíciót találtunk (9. ábra). Ez jelentős erővel bírt a betegcsoportok és a kontroll csoport elkülönítésében (10. ábra).

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 csökkent C3 és C4 depozíció az SLE

csoportokban a többi komplement faktor esetén (faktor H, faktor I, faktor B, vitronektin) konzisztens volt a csökkent szérum C4 koncentrációval.

A CVA elemzést elvégeztük a hagyományos klinikai tesztekkel is. Ezek nem voltak képesek a microarray-hez hasonló mértékben elválasztani a 3 vizsgálati csoportot (11. ábra).



11. ábra. A HAGYOMÁNYOS LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK TÖBBSZÖRÖS KANONIKUS KORRELÁCIÓS ELEMZÉSE

A hagyományos ELISA és nefelometriás vizsgálatok CVA elemzésének eredménye.
C: kontroll, A-SLE: aktív SLE, I-SLE: inaktív SLE, Ch50: „klasszikus" komplement aktivitás funkcionális tesztje, ANA: antinukleáris antitest, SSA: Sjögren A antigén, RNP: ribonukleoprotein, Sm: Smith fehérjék, b2gli-IgG: β2-glikoprotein-IgG, b2gli-IgM: β2-glikoprotein-IgM, Car-IgG: kardiolipin-IgG, Car-IgM: kardiolipin-IgM,

A vizsgálatunkban mind az immunglobulinok (IgG, IgM), mind a komplement fehérjék (C4, C3) képesek voltak diszkriminálni a kontrollok és a betegek között és az aktív illetve inaktív betegcsoport között. Az IgG esetében a kontrollok és a betegcsoportok között kisebb a szétválás, mint az IgM és a C3 esetén. A legerőteljesebb az elválasztás a C4 fehérje esetén.

Azaz az antigén microarray vizsgálatokból származó C4 depozíciós adatok javíthatják az immunglobulinokra alapozott SLE diagnosztikát.

7 PROGNOSZTIKUS VIZSGÁLATOK

7.1 Intervenciós vizsgálatok

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

Az intervenciós kutatás, az etiológiai kutatáshoz hasonlóan oksági kutatás. A korábbiakban tárgyalt diagnosztikus kutatás ezekkel szemben prediktív kutatás, amelynek célja, hogy a diagnosztikus indikátorok kombinációi segítségével minél megbízhatóbban lehessen becsülni egy betegség fennállási valószínűségét. Az etiológiai és az intervenciós kutatásokban ezzel szemben egy kitüntetett tényező – az etiológiai kutatásban az expozíció, az intervenciós kutatásban a beavatkozás – egyéb tényezőktől független kapcsolata a kérdés az egészséggel kapcsolatos jelenséggel, a betegség kialakulásával, illetve a kimenetellel.

7.1.1 Intervenciós kísérletek

Az intervenciós kutatás módszertani nehézségeit az adja, hogy a kimenetel a beavatkozáson túl függ a betegség természetes lefolyásától, a vizsgált beavatkozáshoz kapcsolódó egyéb tényezőktől, illetve a kimenetel megfigyelőjének szubjektivitásától. A legjelentősebb kihívást az indikáció okozta zavaró hatás jelenti. Ennek lényege, hogy az orvosi gyakorlatban a várható prognózis maga is meghatározza a terápiás döntést, így az eltérő kezelésben részesülők prognózisa a beavatkozások hatásosságától függetlenül is eltérőek. A probléma legmegbízhatóbb kezelését a véletlen besorolást alkalmazó (randomizáció) kísérletek jelentik.

7.1.1.1 Palatinális implantátum és hagyományos, intraorális dentális horgonylat összehasonlító értékelése a premoláris extrakcióval járó kétfázisú fogszabályozó kezelés során serdülőkben (Borsos et al. 2012)

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 a horgonylatot (12. ábra). A kontroll csoportban hagyományos, a

fogakhoz rögzített dentális horgonylatot (DH csoport) alkalmaztunk (12. ábra). Ebbe a csoportba szintén 15 páciens került átlagéletkoruk 14,3 év volt.

A beválasztási kritériumok az alábbiak voltak:

- olyan dentoalveolaris diszproporció, melynek rendezése felső első kisőrlők extrakciója nélkül nem lehetséges,
- maximális posterior horgonylati indikáció a felső állcsontban,
- serdülőkori növekedés azon szakasza, amikor a csontnövekedés sebessége a lassuló szakaszba jutott,
- megfelelő palatinális csont morfológia a tervezett implantáció helyén.

12. ábra. PALATINÁLIS IMPLANTÁTUMHOZ (PI) RÖGZÍTETT ELHORGONYZÁS, ILLETVE DENTÁLIS HORGONYLAT

PI: palatinális implantátum, DH: dentális horgonylat

A csontba épített orthodonciai implantátumok rigid stabilitást biztosítanak a beteg együttműködésétől függetlenül, így a XX. század utolsó évtizedétől kezdve népszerűbbek a fogszabályozásban (Moon et al. 2010). A vizsgálat célkitűzése az volt, hogy összehasonlítsuk a palatinális implantátumhoz történő és a hagyományos, intraorális dentális horgonyzás eredményességét serdülőkben, a maximális 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 hipotézisünk az volt, hogy fix horgony alkalmazása esetén az extrakciós rés biztosította helyet jobban ki lehet használni a szemfog és a metsző fogak retrakciójára, mert a moláris horgonyzás esetében a rés egy részét a moláris fog előre mozdulása foglalja el. 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 szemfog vezetés időtartamában statisztikailag nem szignifikáns különbség (p=0,5) volt a két csoport között: 9 hónap volt a PI csoportban és 7 hónap a DH csoportban. A front retrakció átlagos ideje 5,5 hónap volt a PI csoportban, és majd 9 hónap a DH csoportban (p=0,02). Összességében a teljes kezelés időtartama valamelyest rövidebb volt a PI csoportban (860 nap versus 1002 nap), a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns (p=0,2).

A szemfogvezetés alatt a két csoportban nem volt szignifikáns eltérés a felső első moláris mesiális elmozdulásában (1,46 mm a DH csoportban és 1,57 mm a PI csoportban, p=0,5). A front retrakció alatt a DH csoportban az átlagos elmozdulás lényegesen nagyobb volt, mint a PI csoportban (1,26 mm versus 0,59 mm, p=0,04). A kezelés teljes időtartama alatt ugyanakkor a két csoportban a felső első moláris elmozdulása alig különbözött (4,28 mm a DH csoportban és 4,19 mm a PI csoportban, p=0,5).

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. A kezelés időtartama valamelyest rövidebb volt a PI csoportban. A vizsgálati eredményeink arra utalnak, hogy a moláris dentális horgonylat kellő stabilitást mutat már ebben a korban, a palatinális implantátum nem jár jelentős előnyökkel.

7.1.2 Megfigyeléses intervenciós vizsgálatok

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. Előnye a protokoll szerinti elemzéshez képest, hogy konzervatív becslést ad, azaz legalább a torzítás irányát lehet tudni.

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 becslése a korábban említett hitelességi problémán túl további komoly módszertani kihívást is 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. Mindezek komoly elemzés-módszertani kérdéseket vetnek fel.

7.1.2.1 A gyógyszeres másodlagos megelőzés hosszú távú hatásossága stabil anginában (Vokó et al, 2011b)

A kutatásunkban megvizsgáltuk, hogy a stabil anginában szenvedő betegek esetében milyen mértékben alkalmazzák az irányelvekben (Fox et al. 2006) javasolt gyógyszeres terápiákat, és ezek milyen eredményesek a halálozás és a kardiovaszkuláris események megelőzésében.

Elemzésünket az ACTION-kísérlet adatállományán végeztük (Poole-Wilson et al. 2004). A kísérlet eredeti célja a nifedipine GITS (gastro-intestinal therapeutic system) 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.). Így az eredeti elrendezés alkalmas arra, hogy egy megfigyeléses kohorsz vizsgálatban elemezzük az egyes terápiák eredményességét.

A vizsgált terápiák a béta-blokkolók, kálcium-antagonisták, lipidcsökkentő szerek, antiotenzin-konvertáz enzim inhibitorok (ACEI), angiotenzin receptor blokkolók (ARB), aszpirin és egyéb trombocita aggregáció gátlók, K-vitamin antagonisták, perkután koronária intervenció (PCI), by-pass műtét (CABG) voltak. A kiinduláskor és a követés alatt alkalmazott

kezelések esetén az indikáció, a napi dózis, az alkalmazási mód, a kezelés kezdete és vége rögzítésre kerültek. Minden résztvevő esetén kiszámítottuk, hogy a követési idő hányad részében alkalmazott egy-egy kezelést.

A halálozás és a keringési események összetett végpont (halálozás, szívinfarktus, stroke vagy szívelégtelenség) incidenciáját két módon számítottuk. Abban az esetben, amikor csak a kiinduláskor alkalmazott terápiákat vettük figyelembe, akkor az egyes kimenetelek incidencia arányszámának számlálójába az adott eseményt elszenvedett, az adott terápiát a kiinduláskor alkalmazó résztvevők száma került, a nevezőjébe pedig az azon személyekre jutó teljes kockázatnak kitett megfigyelési mennyiség (személy-idő), akik a kiinduláskor alkalmazták a terápiát. Azaz ez a számítási mód „besorolás szerinti", nincs tekintettel a követés során aktuálisan alkalmazott terápiára. Ahhoz, hogy ezt figyelembe vegyük, a mutató számlálójába azon események száma került, amelyek olyan személyekben következtek be, akik az esemény bekövetkeztekor alkalmazták a kérdéses terápiát, a nevezőbe pedig a kockázatnak kitett megfigyelési mennyiség (személy-idő) a tényleges gyógyszerhasználat szerint. Azaz egy-egy páciens az adott gyógyszert szedők és nem szedők incidenciájának nevezőjéhez is hozzájárulhatott, attól függően, hogy az adott gyógyszert mikor kezdte el szedni, illetve mikor hagyta abba, vagy kezdte újra. A CBAG és a PCI terápiában részesülők esetén a beavatkozást követő teljes követési időt az adott terápiás csoport megfigyelési mennyiségéhez soroltuk. A terápiák alkalmazás időtartamának a vizsgálati csoportok (nifedipine vs. placebo) szerinti eltéréseit két-mintás t-próbával hasonlítottuk össze.

Először az elemzést a kiinduláskor alkalmazott kezelések szerint végeztük el. Többszörös Cox-regressziót alkalmaztunk a korrigált veszélyhányadosok becslésére. 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.

Ezt követően G-becslést végeztünk annak érdekében, hogy az egyes terápiák hatását az időtől függő kovariánsként tudjuk vizsgálni (Mark és Robins 1993). Az elemzéshez az *stgest*

alkalmazást használtuk (STATA10.1) (Sterne és Tilling 2002). A fent említett 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 G-becslés során becsült paraméter az oksági túlélési idő hányados. Annak érdekében, hogy veszélyhányadosokat is tudjunk becsülni, Weibull túlélési modellt feltételeztünk. Így Weibull-modellt illesztettünk ugyanazokkal a kovariánsokkal, mint amelyeket a G-becslésnél alkalmaztunk. A Weibull-modell szolgáltatta alakparaméter és a G-becslés szolgáltatta túlélési idő hányadosok segítségével becsültünk veszélyhányadosokat (Mark és Robins 1993). A számításhoz a *gesttowb* (STATA10.1) alkalmazást használtuk (Sterne és Tilling 2002).

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.

Az ACTION kísérlet a terveknek megfelelően került megvalósításra. A randomizált 7665 személy közül 79% (n = 6084) volt férfi és 46% (n = 3548) volt 65 évnél idősebb. Szívinfarktus szerepelt az anamnézisében a résztvevők 51%-ának (n = 3898), 92%-uk (n = 7,070) panaszolt anginás rohamokat. 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 az elemzésbe.

A kiinduláskor, illetve a követés alatt alkalmazott terápiák gyakoriságát a 11. táblázat mutatja. K-vitamin antagonistát a résztvevők 4%-a (n = 305) alkalmazott a vizsgálat kezdetekor. A követési idő alatt a vizsgálati csoportokban hasonló mértékig alkalmaztak béta-blokkolókat, lipidcsökkentőket, trombocita aggregáció gátlókat. A nifedipine csoportba tartozók szignifikánsan kevésbé alkalmaztak ACEI és ARB szereket (átlag a követési idő 27% vs. 33%-a, p<0,001). A táblázatban szereplő mind a négy gyógyszercsoportot egyidejűleg átlagosan a követési idő 14%-ban alkalmazták a nifedipine csoportban lévők és 18%-ban a placebo csoportban lévők (p<0,001)

11. táblázat. A PREVENTÍV GYÓGYSZERES KEZELÉS ÉS KOMBINÁCIÓINAK ALKALMAZÁSA A VIZSGÁLAT KEZDETÉN, ILLETVE KÖVETÉSI IDŐ ALATT A 7665 STABIL ANGINÁBAN SZENVEDŐ BETEGBEN

Béta-blokkoló	Lipid-csökkentő	ACEI vagy ARB	Aggregáció gátló	N (%) kiinduláskor alkalmazta	A követési idő átlagos %-a, amikor alkalmazták		P
					Nifedipine	Placebo	
Egyik sem				67 (0,9%)	1,2%	1,2%	0,9
X				147 (1,9%)	1,7%	1,8%	0,7
	X			88 (1,1%)	1,5%	1,1%	0,1
		X		21 (0,3%)	0,3%	0,4%	0,3
			X	357 (4,7%)	4,1%	3,9%	0,6
Egyik gyógyszercsoport				613 (8,0%)	7,6%	7,2%	0,5
X	X			277 (3,6%)	3,8%	3,4%	0,3
X		X		49 (0,6%)	0,7%	0,7%	1,0
X			X	1357 (18%)	13%	12%	0,6
	X	X		36 (0,5%)	0,6%	0,7%	0,5
	X		X	571 (7,4%)	9,1%	7,6%	0,01
		X	X	137 (1,8%)	1,9%	2,0%	0,8
Bármely két gyógyszercsoport				2427 (32%)	29%	27%	0,02
X	X	X		84 (1,1%)	1,5%	1,9%	0,1
X	X		X	3062 (40%)	39%	35%	<0,001
X		X	X	332 (4,3%)	3,7%	4,8%	0,005
	X	X	X	289 (3,8%)	4,3%	5,1%	0,05
Bármely három gyógyszercsoport				3767 (49%)	48%	47%	0,2
Mind a négy gyógyszercsoport				791 (10%)	14%	18%	<0,001
Összesen				6099 (80%)	77%	78%	0,28
	Összesen			5198 (68%)	74%	73%	0,35
		Összesen		1739 (23%)	27%	33%	<0,001
			Összesen	6896 (90%)	89%	89%	0,96

ACEI: angiotenzin-konvertáz enzim inhibitor, ARB: angiotenzin receptor blokkoló

A kiinduláskor alkalmazott terápiák közül csak a lipidcsökkentők és a trombocita aggregáció gátlók csökkentették a mortalitást statisztikailag szignifikáns mértékben (a korrigált veszélyhányados (VH) 95%-os konfidencia intervalluma (KI) nem tartalmazza az 1-et) (12. táblázat). A K-vitamin antagonisták használata szignifikánsan és jelentős mértékben növelte

a mortalitást (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 (12. táblázat). A K-vitamin antagonisták ez esetben is mortalitás növekedéssel jártak (VH = 1,19; 95%-os KI 1,02-1,37).

By-pass műtéten a vizsgálat elindulása előtt 1749 (23%) résztvevő esett át, a követési idő alatt pedig 584 (azok 10%-a, akiknek korábban nem szerepelt az elemzésében). A kiinduláskor az anamnézisben szereplő CABG nem volt kapcsolatban a mortalitással. Amennyiben a követési idő alatt végzett műtéteket is figyelembe vettük, akkor 9%-os mortalitás csökkenést becsültünk. Perkután koronária intervención a vizsgálat elindulása előtt 1956 (26%) résztvevő esett át, a követési idő alatt pedig további 455 (azok 8%-a, akiknek korábban nem szerepelt az anamnézisében). A PCI mindkét elemzésben jelentősen csökkentette a mortalitást (12. táblázat).

12. táblázat. A KEZELÉSEK HATÁSA A MORTALITÁSRA

	Kezelés kiinduláskor			A kezelés, mint időben változó jellemző			
	Kezeltek (%)	**Haláleset (incidencia/100 sz-é)**	**Korrigált* VH (95-os KI)**	**Követési idő %-a**	**Haláleset (incidencia/100 sz-é)**	**Túlélési idő hányados† (95%-os KI)**	**Korrigált† VH (95%-os KI)**
Béta-blokkoló							
Igen	5950 (80%)	463 (1,57)	1,07 (0,87, 1,30)	77,7	377 (1,31)	0,99 (0,93, 1,08)	1,01 (0,91, 1,09)
Nem	1529 (20%)	124 (1,66)	referencia kategória		210 (2,55)	referencia kategória	referencia kategória
Lipidcsökkentő							
Igen	5074 (68%)	342 (1,35)	0,78 (0,66, 0,92)	74,5	274 (1,00)	1,60 (1,45,1,72)	0,54 (0,49, 0,62)
Nem	2405 (32%)	245 (2,11)	referencia kategória		313 (3,32)		referencia kategória
ACEI vagy ARB							
Igen	1694 (23%)	142 (1,73)	0,99 (0,81, 1,20)	30,1	176 (1,58)	1,17 (1,09, 1,25)	0,82 (0,75, 0,89)
Nem	5785 (77%)	445 (1,55)	referencia kategória		411 (1,59)	referencia kategória	referencia kategória
Aggregáció gátló							
Igen	6715 (90%)	495 (1,49)	0,75 (0,60, 0,94)	89,2	378 (1,15)	1,76 (1,67, 1,98)	0,49 (0,42, ,0,53)
Nem	764 (10%)	92 (2,51)	referencia kategória		209 (5,23)	referencia kategória	referencia kategória
K-vitamin antagonista							
Igen	294 (4%)	45 (3,15)	1,38 (1,00, 1,90)‡	5,4	73 (3,66)	0,87 (0,77, 0,99)‡	1,19 (1,02, 1,37)‡
Nem	7185 (96%)	542 (1,53)	referencia kategória		514 (1,47)	referencia kategória	referencia kategória
Kálcium-antagonista							
Igen	3740 (50%)	305 (1,65)	1,09 (0,93, 1,28)	44,8	163 (0,98)	1,06 (1,02, 1,12)	0,93 (0,87, 0,98)
Nem	3739 (50%)	282 (1,53)	referencia kategória		424 (2,08)	referencia kategória	referencia kategória
CABG							
Igen	1749 (23%)	150 (1,72)	1,00 (0,78, 1,27)	27,6	192 (1,88)	1,08 (1,02, 1,18)	0,91 (0,82, 0,98)
Nem	5730 (77%)	437 (1,55)	referencia kategória		395 (1,48)	referencia kategória	referencia kategória
PCI							
Igen	1956 (26%)	95 (0,97)	0,67 (0,52, 0,85)	29,6	123 (1,13)	1,23 (1,21, 1,34)	0,74 (0,69, 0,78)
Nem	5523 (74%)	492 (1,81)	referencia kategória		464 (1,78)	referencia kategória	referencia kategória

sz-é: személy-év, VH: veszélyhányados, KI: konfidencia intervallum, ACEI: angiotenzin-konvertáz enzim inhibitor, ARB: angiotenzin receptor blokkoló, CABG: by-pass műtét, PCI: perkután koronária intervenció

* Korrigálva a korra, nemre, az anamnézisben szívinfarktusra, szívelégtelenségre, stroke-ra, az anginás rohamok gyakoriságára, a koronarogramon a szignifikáns léziók számára, dohányzásra, a kiindulási szérum összkoleszterin és kreatinin szintre, a vérnyomásra, diabetes mellitusra, valamint a bal kamra ejekciós frakcióra

† Korrigálva a korra, nemre, az anamnézisben szívinfarktusra, szívelégtelenségre, stroke-ra, az anginás rohamok gyakoriságára, a koronarogramon a szignifikáns léziók számára, dohányzásra, a szérum összkoleszterin és kreatinin szintre, a vérnyomásra, diabetes mellitusra, valamint a bal kamra ejekciós frakcióra a kiinduláskor, illetve időben változó módon a vérnyomásra, a kórházi felvételt igénylő anginás rohamra, szívinfarktusra, szívelégtelenségre, stroke-ra, valamint szérum összkoleszterin szintre. A gyógyszerhasználatot is időben változó változóként kezeltük, amely folyamatosan változhatott. Az intervenciós kezeléseket időben egyszer változó változókként kezeltük.

‡ A fentieken kívül a kiindulási értékre és időben változó módon korrigálva pitvar fibrillációra és irreguláris pulzusra.

A kombinált kimenetel (halálozás, szívinfarktus, stroke vagy szívelégtelenség) veszélyét a béta-blokkolók alkalmazása a kiinduláskor szignifikánsan növelte (VH = 1,15), ugyanakkor a lipidcsökkentő gyógyszerek alkalmazása csökkentette (VH = 0,84) (13. táblázat). 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). A by-pass műtét semelyik elemzésben nem állt szignifikáns kapcsolatban az összetett kimenetel veszélyével. A PCI, mint időben változó jellemző, 8%-kal csökkentette az összetett kimenetel veszélyét (13. táblázat).

13. táblázat. A KEZELÉSEK HATÁSA A HALÁLOZÁS, SZÍVINFARKTUS, SZÍVELÉGTELENSÉG VAGY STROKE ÖSSZETETT KIMENETEL VESZÉLYÉRE

	Kezelés kiinduláskor			A kezelés, mint időben változó jellemző			
	Kezeltek (%)	**Haláleset (incidencia/100 sz-é)**	**Korrigált* VH (95-os KI)**	**Követési idő %-a**	**Haláleset (incidencia/100 sz-é)**	**Túlélési idő hányados† (95%-os KI)**	**Korrigált† VH (95%-os KI)**
Béta-blokkoló							
Igen	5950 (80%)	962 (3,41)	1,15 (1,00, 1,33)	77,6	889 (3,24)	0,94 (0,89, 0,98)	1,07 (1,03, 1,14)
Nem	1529 (20%)	234 (3,26)	referencia kategória		307 (3,87)	referencia kategória	referencia kategória
Lipidcsökkentő							
Igen	5074 (68%)	746 (3,07)	0,84 (0,74, 0,94)	74,4	742 (2,82)	1,33 (1,26-1,37)	0,73 (0,70; 0,78)
Nem	2405 (32%)	450 (4,07)	referencia kategória		454 (5,01)	referencia kategória	referencia kategória
ACEI vagy ARB							
Igen	1694 (23%)	293 (3,74)	0,97 (0,85, 1,12)	29,1	384 (3,73)	1,13 (1,08, 1,19)	0,88 (0,83, 0,92)
Nem	5785 (77%)	903 (3,28)	referencia kategória		812 (3,24)	referencia kategória	referencia kategória
Aggregáció gátló							
Igen	6715 (90%)	1056 (3,32)	0,99 (0,83, 1,18)	89,3	942 (2,98)	1,23 (1,10, 1,26)	0,80 (0,78, 0,90)
Nem	764 (10%)	140 (3,97)	referencia kategória		254 (6,70)	referencia kategória	referencia kategória
K-vitamin antagonista							
Igen	294 (4%)	67 (4,90)	1,01 (0,78, 1,30)‡	5,1	103 (5,77)	1,04 (0,90, 1,12)	0,96 (0,88, 1,12)‡
Nem	7185 (96%)	1129 (3,32)	referencia kategória		1093 (3,26)	referencia kategória	referencia kategória
Kálcium-antagonista							
Igen	3740 (50%)	587 (3,31)	0,95 (0,85, 1,07)	45,2	448 (2,80)	1,05 (1,01, 1,09)	0,95 (0,91, 0,99)
Nem	3739 (50%)	609 (3,45)	referencia kategória		748 (3,86)	referencia kategória	referencia kategória
CABG							
Igen	1749 (23%)	332 (4,01)	1,07 (0,90, 1,26)	26,8	393 (4,04)	1,02 (0,97, 1,05)	0,98 (0,95, 1,04)
Nem	5730 (77%)	864 (3,19)	referencia kategória		813 (3,14)	referencia kategória	referencia kategória
PCI							
Igen	1956 (26%)	261 (2,79)	0,92 (0,79, 1,07)	29,0	300 (2,92)	1,08 (1,05, 1,13)	0,92 (0,87, 0,95)
Nem	5523 (74%)	935 (3,60)	referencia kategória		896 (3,57)	referencia kategória	referencia kategória

sz-é: személy-év, VH: veszélyhányados, KI: konfidencia intervallum, ACEI: angiotenzin-konvertáz enzim inhibitor, ARB: angiotenzin receptor blokkoló, CABG: by-pass műtét, PCI: perkután koronária intervenció

* Korrigálva a korra, nemre, az anamnézisben szívinfarktusra, szívelégtelenségre, stroke-ra, az anginás rohamok gyakoriságára, a koronarogramon a szignifikáns léziók számára, dohányzásra, a kiindulási szérum összkoleszterin és kreatinin szintre, a vérnyomásra, diabetes mellitusra, valamint a bal kamra ejekciós frakcióra

† Korrigálva a korra, nemre, az anamnézisben szívinfarktusra, szívelégtelenségre, stroke-ra, az anginás rohamok gyakoriságára, a koronarogramon a szignifikáns léziók számára, dohányzásra, a szérum összkoleszterin és kreatinin szintre, a vérnyomásra, diabetes mellitusra, valamint a bal kamra ejekciós frakcióra a kiinduláskor, illetve időben változó módon a vérnyomásra, a kórházi felvételt igénylő anginás rohamra, valamint szérum összkoleszterin szintre. A gyógyszerhasználatot is időben változó változóként kezeltük, amely folyamatosan változhatott. Az intervenciós kezeléseket időben egyszer változó változókként kezeltük.

‡ A fentieken kívül a kiindulási értékre és időben változó módon korrigálva pitvar fibrillációra és irreguláris pulzusra.

Az egyes terápiák kölcsönösen független korrigált hatását időben változó jellemzőként elemezve a 14. táblázat mutatja. Az ACEI és ARB gyógyszerek, a kálcium-antagonisták, a lipidcsökkentők, a trombocita aggregáció gátlók, illetve a K-vitamin antagonistáknak egymástól független, szignifikáns hatásuk volt a mortalitásra és az összetett kimenetelre is. A kombinált kimenetel veszélyét a béta-blokkoló alkalmazása növelte, a halálozás esetén ez az emelkedés statisztikailag nem volt szignifikáns.

A by-pass műtét statisztikailag szignifikánsan, 16%-kal csökkentette a mortalitást, de a kombinált kimenetel veszélyét nem. Ezzel szemben a PCI a kombinált kimenetel veszélyét is jelentősen és szignifikánsan csökkentette (VH = 0,75).

Az ACTION kísérlet adatállományát felhasználó kohorsz vizsgálatunk volt az első, amely megfelelő elemzési módszertant alkalmazva igazolta, hogy a mindennapi gyakorlatban történő alkalmazásban az ACEI és ARB, a lipidcsökkentő és a trombocita aggregáció gátló gyógyszerek annyira eredményesek a kardiovaszkuláris események megelőzésében stabil anginában szenvedő betegekben, ahogy azt a randomizált klinikai kísérletek eredményei alapján várnánk. A kálcium-antagonisták, a PCI és kisebb mértékben a CABG is eredményesnek bizonyult, noha ezt a klinikai kísérletek korábban nem igazolták egyértelműen.

Az elvégzett elemzés módszertani kihívását az jelenti, hogy amikor az időben változó gyógyszerhasználat eredményességét kívánjuk becsülni, akkor az adott pillanatot megelőző egészségi állapotra korrigálni kell, hiszen az zavaró tényező, mert az indikáció alapjául szolgál (minél betegebb valaki, annál inkább indikáltak egyes terápiák). A jövőbeni egészségi állapotra viszont nem szabad korrigálni, mert az a kimenetelhez vezető oksági lánc eleme (azaz előrejelzi a kimenetelt). A hagyományos többszörös regressziós elemzések (mint például a Cox-regresszió) nem alkalmasak ennek a módszertani kihívásnak a kezelésére, az általunk alkalmazott G-becslés azonban igen (Mark és Robins 1993).

14. táblázat. AZ EGYES TERÁPIÁK FÜGGETLEN HATÁSA A KIMENETELEKRE

	Halálozás		Halálozás, AMI, stroke, szívelégtelenség	
	Túlélési idő hányados* (95%-os KI)	**Veszélyhányados* (95%-os KI)**	**Túlélési idő hányados† (95%-os KI)**	**Veszélyhányados† (95%-os KI)**
Béta-blokkoló	0,96 (0,89, 1,01)	1,06 (0,98, 1,16)	0,92 (0,89, 0,96)	1,09 (1,05, 1,15)
Lipidcsökkentő	1,53 (1,42, 1,61)	0,58 (0,54, 0,64)	1,29 (1,25, 1,36)	0,76 (0,71, 0,78)
ACEI vagy ARB	1,10 (1,00, 1,18)	0,89 (0,81, 1,00)	1,10 (1,06, 1,17)	0,90 (0,84, 0,94)
Aggregáció gátló	1,73 (1,55, 1,99)	0,49 (0,41, 0,57)	1,12 (1,06, 1,26)	0,88 (0,77, 0,94)
K-vitamin antagonista‡	1,12 (1,02, 1,37)	0,87 (0,67, 0,97)	1,12 (1,04, 1,37)	0,88 (0,71, 0,96)
Kálcium-antagonista	1,06 (1,02, 1,12)	0,92 (0,87, 0,98)	1,05 (1,02, 1,09)	0,95 (0,91, 0,98)
CABG	1,15 (1,04, 1,22)	0,84 (0,77, 0,95)	1,02 (0,97, 1,06)	0,98 (0,94, 1,04)
PCI	1,25 (1,18, 1,31)	0,75 (0,71, 0,81)	1,08 (1,03, 1,11)	0,92 (0,89, 0,97)

VH: veszélyhányados, KI: konfidencia intervallum, AMI: akut miokardiális infarktus, ACEI: angiotenzin-konvertáz enzim inhibitor, ARB: angiotenzin receptor blokkoló, CABG: by-pass műtét, PCI: perkután koronária intervenció

* Korrigálva a korra, nemre, az anamnézisben szívinfarktusra, szívelégtelenségre, stroke-ra, az anginás rohamok gyakoriságára, a koronarogramon a szignifikáns léziók számára, dohányzásra, a kiindulási szérum összkoleszterin és kreatinin szintre, a vérnyomásra, diabetes mellitusra, valamint a bal kamra ejekciós frakcióra. Az intervenciós kezeléseket időben egyszer változó változókként kezeltük. Az egyes terápiák egymásra is korrigálva, mind a kiinduláskor alkalmazottra, mind időben változó módon.

† Korrigálva a korra, nemre, az anamnézisben szívinfarktusra, szívelégtelenségre, stroke-ra, az anginás rohamok gyakoriságára, a koronarogramon a szignifikáns léziók számára, dohányzásra, a szérum összkoleszterin és kreatinin szintre, a vérnyomásra, diabetes mellitusra, valamint a bal kamra ejekciós frakcióra a kiinduláskor, illetve időben változó módon a vérnyomásra, a kórházi felvételt igénylő anginás rohamra, valamint szérum összkoleszterin szintre. A gyógyszerhasználatot is időben változó változóként kezeltük, amely folyamatosan változhatott. Az intervenciós kezeléseket időben egyszer változó változókként kezeltük. Az egyes terápiák egymásra is korrigálva, mind a kiinduláskor alkalmazottra, mind időben változó módon.

‡ A fentieken kívül a kiindulási értékre és időben változó módon korrigálva pitvar fibrillációra és irreguláris pulzusra.

Amennyiben a kiinduláskor alkalmazott kezelést vettük csak figyelembe (értsd besorolás szerinti elemzés), akkor sokkal kevésbé sikerült kimutatnunk a terápiák eredményességét, csak a trombocita aggregáció gátló és a lipidcsökkentő kezelés csökkentette a mortalitást, és csak az utóbbinak volt szignifikáns hatása az összetett végpont veszélyére. Az eredményeink arra utalnak, hogy a követési idő alatt történt terápiaváltások vezetnek ehhez a dilúciós hatáshoz.

Egy megfigyeléses vizsgálatban mindig megmarad az esélye, hogy nem történt teljes korrekció az indikáció okozta zavaró hatásra, azaz ezek a vizsgálatok nem helyettesíthetik a randomizált klinikai kísérleteket (Miettinen 1983). Ugyanakkor az eredményeink felhívják a figyelmet a megfelelő módszertannal végzett megfigyeléses intervenciós vizsgálatok szükségességére, annak érdekében, hogy a klinikai kísérletekben a besorolás szerinti elemzéssel becsült hatásosság mellett a terápiák napi gyakorlatban való alkalmazása esetén elérhető eredményességéről is hiteles becslésekkel rendelkezhessünk.

7.2 Prognosztikus függvények

Az intervenciós kutatások oksági kutatási kérdése mellett – egy adott terápia mennyiben képes befolyásolni a prognózist –, a prognózis témakörében egy prediktív jellegű kérdés is adódik: tekintve a páciens betegségét, annak egyes jellemzőit, illetve egyéb releváns páciens jellemzőket, milyen prognózisra számíthat. Ismeretelméleti szempontból ez a kutatási kérdés a diagnosztikus kutatás kérdésével rokon. Az etiológiai és az intervenciós kutatással ellentétben nem az a kérdés, hogy egy-egy tényezőnek milyen erős a független kapcsolata a kimenetellel, hanem az, hogy az úgynevezett prognosztikus indikátorok összességének a segítségével minél jobb becslést lehessen adni az egyes kimenetelek bekövetkezésének a valószínűségére. Hasonlóan ahhoz, ahogy a diagnosztikus függvények igyekeznek a diagnosztikus indikátorok segítségével minél jobb becslést adni egy-egy betegség fennállásának a valószínűségére.

A prognosztikus függvényekkel kapcsolatos kutatásnak alapvetően két szakasza van. Egyrészt létre kell hozni a függvényt, másrészt hitelesíteni kell, lehetőség szerint egy másik betegpopulációban. Ez utóbbi azért szükséges, mert ezeknek a függvényeknek a hitelességére az egyik legnagyobb veszélyt az jelenti – különösen akkor, ha a vizsgálat nagyságához képest túl sok prognosztikus indikátort vizsgálnak –, hogy abban a vizsgálati

populációban, amelyben létrehozzák őket kiváló predikcióra képesek, de nem általános összefüggéseket írnak le, más betegpopulációkban esetleg nem működnek megfelelően.

7.2.1 Prognosztikus függvények létrehozása és belső hitelesítése

7.2.1.1 Kockázati függvény a halálozás, szívinfarktus, stroke bekövetkeztének becslésére krónikus stabil anginában szenvedő betegekben (Clayton et al. 2005)

Ugyan a stabil anginában szenvedő betegeknek a mortalitása nem túl magas, a szívinfarktus és a stroke kockázata jelentős (Yusuf et al. 2000, Fox 2003, Poole-Wilson et al. 2004). E betegek kezelésében, gondozásában a kezelőorvos számos lehetőséggel élhet. Az egészségesebb életmódra történő váltás mellett számos gyógyszeres kezelés, illetve a koronarográfia és a revaszkularizáció is alternatíva (O'Toole és Grech 2003). Mivel a szóbajövő terápiák abszolút haszna az elkerülendő események abszolút kockázat is múlik, így mind a beteg, mind a klinikus számára alapvetően fontos kérdés, hogy milyen a várható prognózisa a betegnek. Különösen fontos ez a kérdés, amikor olyan terápiák bevezetését mérlegelik, amelyeknek a kockázata is jelentős.

A prognosztikus (kockázati) függvények létrehozása sok beteg többéves követésére épülő, a prognosztikus tényezők széles körére kiterjedő adatbázis meglétét igényli. A klinikai kísérletek adatállományai ilyenek, noha ezeket ritkán alkalmazzák prognosztikus függvények létrehozására, mert e vizsgálatoknak nem ez az elsődleges kutatási célkitűzésük (Pocock et al. 2001).

Elemzésünket az ACTION-kísérlet adatállományán végeztük (Poole-Wilson et al. 2004). A kísérlet eredeti célja a nifedipine GITS (gastro-intestinal therapeutic system) 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 résztvevőket átlagosan 4,94 évig követtük.

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 kategorikus változókat indikátor változókkal képviseltük a modellben. A kvantitatív változók esetében először megvizsgáltuk a linearitást, majd amennyiben szükséges volt, akkor meghatároztuk a határértékeket. Így például a kor esetében a 60 év lett a határérték. A 60 évnél fiatalabbak a kor szerint ugyanabba a kockázati kategóriába tartoztak, mert 60 év alatt a kor nem befolyásolta érdemben a kimenetel veszélyét. 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 nifedipine kezelést nem vettük figyelembe, mert erre a kombinált végpontra nem volt hatása (VH = 1,01; 95%-os KI 0,90-1,14) (Poole-Wilson et al. 2004). Mindenegyes résztvevőnek kiszámoltuk a kockázati súlyszámát oly módon, hogy az egyes együtthatókat megszoroztuk az adott páciens változójának értékével és a végén az egyes tagokat összeadtuk.

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 (Harrell et al. 1984). Mindenegyes bootstrap mintán (összesen 100 db) újraillesztettük a modellt és azt az eredeti mintán teszteltük. Az eredmények nem utaltak arra, hogy az eredeti modell túlságosan optimista, túlillesztett lett volna.

Összesen 7311 személy esetén rendelkeztünk az összes vizsgált potenciális prediktorról információval. A 15. táblázat mutatja a 16 változót, amelyek a végső modellben maradtak, a Cox-modellből származó hozzájuk tartozó együtthatóval és standardizált regressziós együtthatóval, valamint a kockázati súlyszámhoz való hozzájárulásukat. Összesen 1063 résztvevő esetén következett be szívinfarktus vagy stroke, illetve halál.

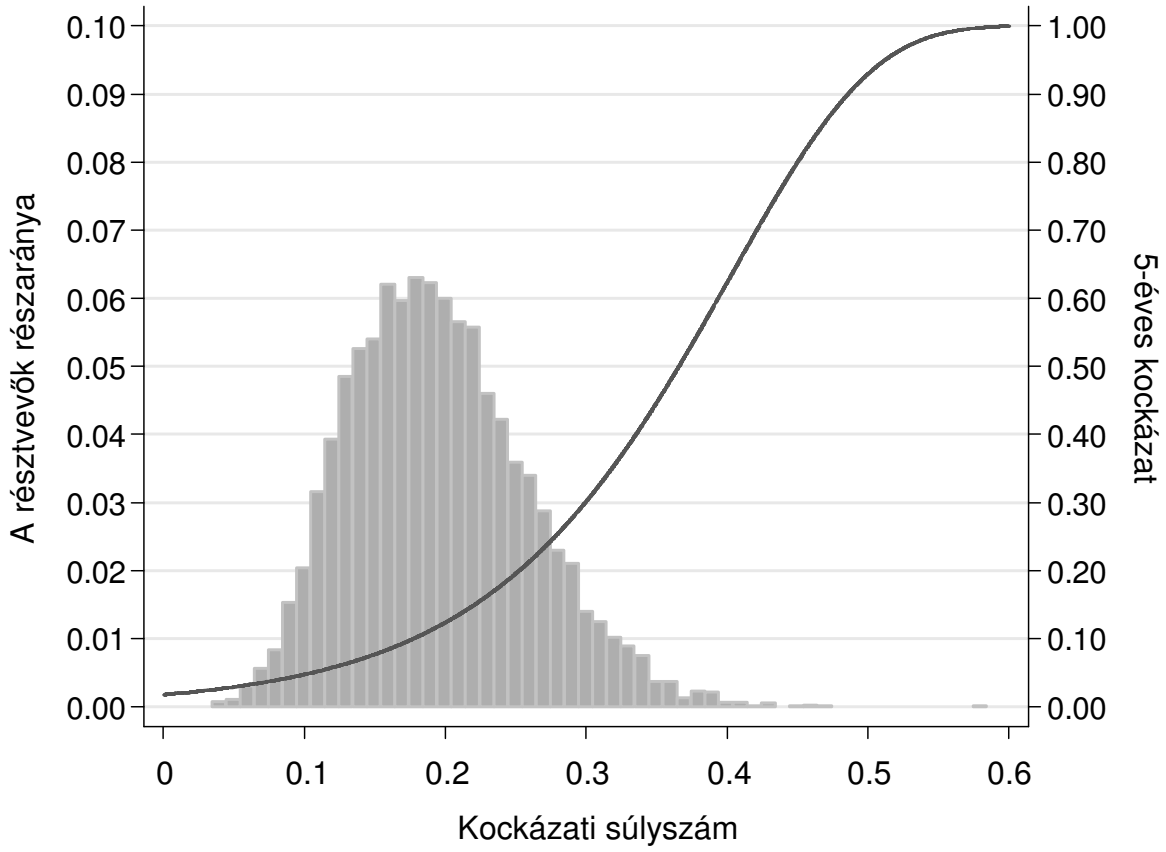
A kor volt a legerőteljesebb prediktor (VH = 1,73 minden 10 év korkülönbség esetén 60 év felett). A férfi nem nem volt szignifikáns prediktor a végső modellben (VH=1,17, $p=0,06$), de a korábbi ismeretek miatt benntartottuk a modellben. Az anamnesztikus adatok közül a diabetes és a stroke voltak a legfontosabb determinánsok.

15. táblázat. A PROGNOSZTIKUS MODELL

		Halál, AMI vagy stroke (n=1063)	Esemény-mentes (n=6248)	Standardizált együttható*	Együttható	Hozzájárulás a kockázati súlyszámhoz
Kor (év)	Átlag (SD)	66,5 (9,5)	63,0 (9,2)		-	0, ha kor≤60 év
				10,77	0,55	10 évenként add hozzá, ha >60
Ejekciós frakció (%)	Átlag (SD)	46,7 (6,6)	48,6 (6,3)	-	-	0, ha ≥60%
				6,47	0,17	5%-konként add hozzá, ha <60
Dohányzás	Soha	260 (24%)	1784 (29%)	-	-	0
	Abbahagyta	560 (53%)	3417 (55%)	1,54	0,12	add hozzá, ha ebbe tartozik
	Jelenleg is	243 (23%)	1047 (17%)	6,12	0,60	add hozzá, ha ebbe tartozik
Fehérvérsejt szám (giga/L)	Átlag (SD)	7,4 (2,5)	7,0 (1,8)	-	-	0, ha ≤5 giga/L
				6,07	0,068	giga/L-enként add hozzá, ha >5
Diabetes	Nincs diabetes	848 (80%)	5393 (86%)	-	-	0
	Nem-ID diabetes	167 (16%)	727 (12%)	1,06	0,13	add hozzá, ha ebbe tartozik
	ID diabetes	48 (5%)	128 (2%)	5,61	0,85	add hozzá, ha ebbe tartozik
Vércukor a nem diabetesekben (mg/dL)†	Átlag (SD)	103 (26)	99 (20)	-	-	0, ha ≤100 mg/dL
				4,68	0,072	10 mg/dL-enként add hozzá, ha >100
Vércukor a nem inzulin dependens diabetesekben (mg/dl)†	Átlag (SD)	189 (79)	168 (65)	-	-	0, ha ≤100mg/dL
				3,36	0,032	10 mg/dL-enként add hozzá, ha >100
Kreatinin (mg/dL)‡	Átlag (SD)	1,14 (0,25)	1,08 (0,21)	-	-	0, ha ≤1,15 mg/L
				4,27	0,078	0,1 mg/dL-enként add hozzá, ha >1,15
Anamnézisben stroke	Nem	50 (5%)	116 (2%)	3,59	0,53	add hozzá, ha igen
Angina gyakoriság	<1/hét	364 (34%)	1750 (28%)	3,42	0,22	add hozzá, ≥1 hét
Korábbi angiográfia§	Soha	350 (33%)	1842 (29%)	1,50	0,11	add hozzá, ha ebbe tartozik
	0-2 ér betegség	421 (40%)	3069 (49%)	-	-	0, ha ebbe tartozik
	≥3 ér betegség	292 (27%)	1337 (21%)	3,23	0,25	add hozzá, ha ebbe tartozik
Lipidcsökkentő terápia	Nem	406 (38%)	1950 (31%)	3,20	0,21	add hozzá, ha nem részesül benne
QT intervallum	<430 msec	238 (22%)	1096 (18%)	3,05	0,23	add hozzá, ha ≥430msec
Szisztolés vérnyomás	<155 Hgmm	275 (26%)	1097 (18%)	2,84	0,21	add hozzá, ha ≥ 155 Hgmm
Az antianginás gyógyszerek száma	0	8 (1%)	53 (1%)	2,76	0,13	mindenegyes antianginás szer esetén
	1	268 (25%)	1953 (31%)			add hozzá egyszer
	2	626 (59%)	3487 (56%)			
	3	161 (15%)	755 (12%)			
Anamnézisben szívinfarktus	Nem	597 (56%)	3118 (50%)	2,16	0,14	add hozzá, ha igen
Nem	Nő	863 (81%)	4944 (79%)	1,87	0,16	add hozzá, ha férfi

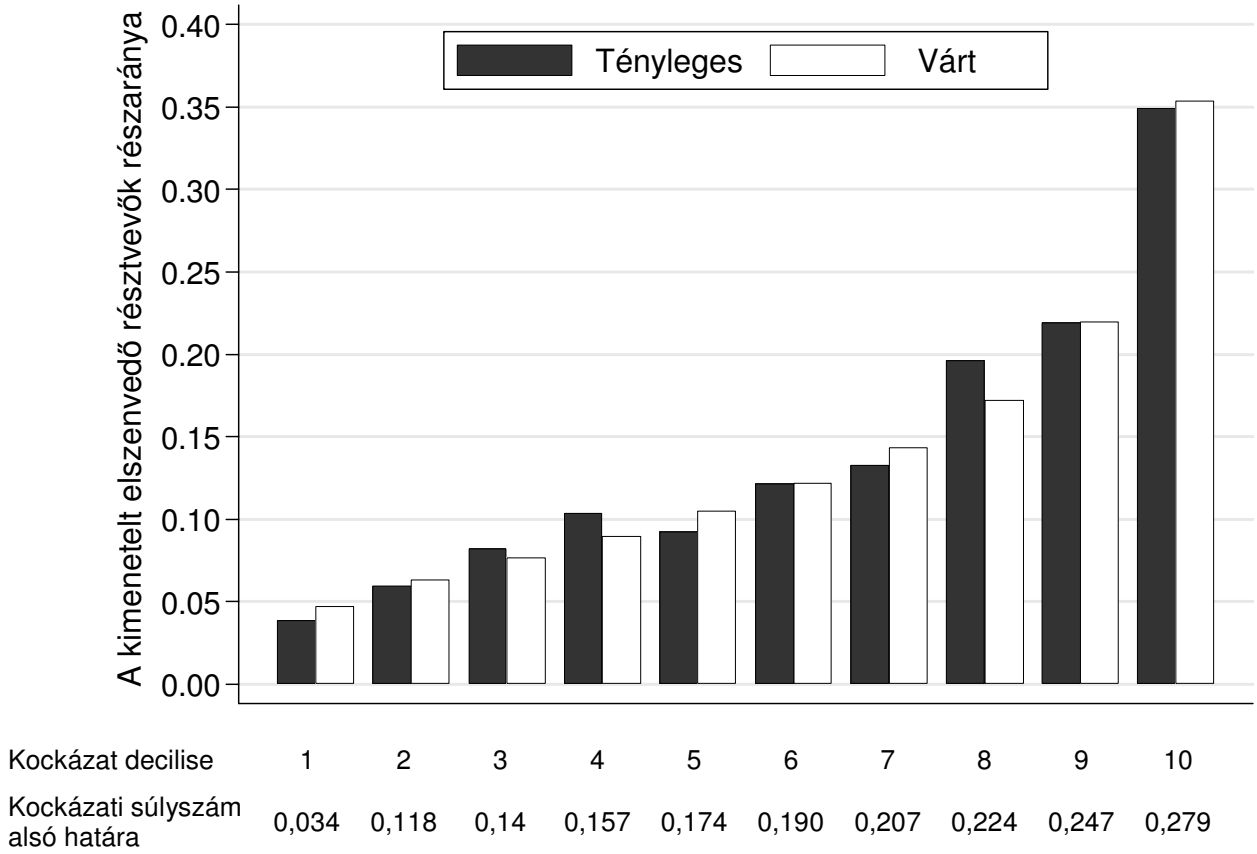
ID: inzulin dependens
*Az együttható osztva a standard errorjával. A nagyobb értékek szignifikánsabb kapcsolatot jeleznek. Az 1,96; 2,58; 3,29; és a 3,89 értékek felelnek meg a p=0,05; p=0,01; p=0,001; és a p=0,0001 értékeknek.
† ×0,0555 a mmol/l-re történő konverzió
‡ ×88,4 a µmol/l-re történő konverzió
§ A szignifikáns lézióval bíró nagy koronáriák száma. A bal főtörzs lézió esetén 2 számítva.

A 13. ábra mutatja a kockázati súlyszám eloszlását a vizsgálati populációban és a vizsgált kimenetel kockázatát a súlyszám függvényében.



13. ábra. A KOCKÁZATI SÚLYSZÁM ELOSZLÁSA ÉS A SZÍVINFARKTUS, STROKE VAGY HALÁLOZÁS ÖSSZETETT KIMENETEL BECSÜLT ÖT ÉVES KOCKÁZATA A KOCKÁZATI SÚLYSZÁM FÜGGVÉNYÉBEN

A kalibráció vizsgálatának eredménye látható a 14. ábraábrán. 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.



14. ábra. A VÁRT ÉS A TÉNYLEGES KIMENETELEK ÖTÉVES GYAKORISÁGA A BECSÜLT KOCKÁZAT DECILISEIBEN

A vizsgálatunk megerősített, hogy a krónikus stabil anginában szenvedő betegek többségének relatíve jó a prognózisa (Yusuf et al. 2000, Fox 2003). Ugyanakkor a legfontosabb eredményünk, hogy a betegek csoportján belül a prognózist tekintve igen nagy variabilitást találtunk. Az eltérő prognózisú betegek csoportjai egy egyszerűen kiszámítható kockázati súlyszámmal jól elkülöníthetők. A becsült kockázat legmagasabb decilisébe tartozók kockázata közel tízszerese volt a legalacsonyabb decilisbe tartozókénak. A létrehozott függvénynek a klinikai jelentősége, hogy segítségével a magas kockázatú betegek kiválaszthatóak. Tekintettel arra, hogy a revaszkularizáció csak a magas kockázatú betegekben jár egészségnyereséggel (O'Toole és Grech 2003), ily módon a költséges és kockázatos beavatkozás azokra korlátozható, akik számára haszonnal jár.

7.2.2 Prognosztikus függvények külső hitelesítése

Az előző fejezetben bemutatott prognosztikus függvény teljesítményét belső hitelesítés révén tudtuk ellenőrizni. A gyakorlati használat előtt kívánatos, hogy ezeket a függvényeket külsőleg, azaz más populációban is hitelesítsék.

A hitelesítés alapvetően két tulajdonság ellenőrzését igényli. Kalibráció alatt azt értjük, hogy a kimeneteli események függvény által előrejelzett gyakorisága mennyire egyezik meg a tényleges gyakoriságokkal. Általában a becsült kockázat kvantiliseiben (leggyakrabban deciliseiben) vetik össze a tényleges és a várt gyakoriságokat. A másik tulajdonság a diszkriminatív képesség, azaz annak a képessége, hogy a függvény mennyire képes szétválasztani azokat, akiknél a vizsgált időszakon belül be fog következni az esemény azoktól, akik körében nem. A diszkriminatív képességet leggyakrabban az ROC-görbe alatti terület nagyságával jellemzik (Hanley és McNeil 1982).

7.2.2.1 A Framingham és a Cardiovascular Health Study (CHS) stroke kockázati függvények hitelesítése Európában (Vokó et al. 2004)

A legismertebb stroke kockázati függvény a Framingham vizsgálatból származik (Wolf et al. 1991). A függvény mára klasszikussá vált kockázati tényezőket tartalmaz: kor, nem, dohányzás, szisztolés vérnyomás, antihipertenzív terápia, diabetes mellitus, pitvarfibrilláció, bal kamra hipertrófia. Később a CHS vizsgálatból is közöltek egy stroke kockázati függvényt (Lumley et al. 2002). Ezek a függvények a CHS vizsgálati populációjában meglehetősen jól tudták azonosítani a stroke szempontjából magas kockázatú személyeket.

A megfelelőn hitelesített kockázati függvények hasznosíthatóak a napi gyakorlatban, egyéni szinten alkalmazhatók a páciensek motiválására a kockázati magatartás megváltoztatása érdekében, egyes terápiák célcsoportját alkotó magas kockázatúak kiválasztására, illetve populációs léptékben népegészségügyi előrejelzésre.

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. A vizsgálat elsősorban a krónikus neurogeriátriai, keringési, mozgásszervi és szemészeti betegségek etiológiájának kutatására irányul (Hofman

et al. 1991). A kiindulási adatok felvételére, amely egy kérdőíves interjúból, illetve két vizsgálatsorozatból állt, a kutatási központban 1990 és 1993 között került sor. Összesen 7983 személy vett részt (részvételi arány 78%) a vizsgálatban. Közülük 7129-en vettek részt a kiindulási vizsgálatokon is, 6710 személynek nem volt stroke-ja a vizsgálatot megelőzően. Közülük 6512 személy rendelkezett minimum ötéves követési idővel, vagy szenvedett el rövidebb időn belül stroke-ot. Ugyan a hiányzó adatok aránya a prognosztikus függvényekben szereplő jellemzők egyike esetében sem érte el a 10%-ot, minden adattal, ami a két függvényben szerepel csak 3862 személy rendelkezett. Ők képezték ennek az elemzésnek a vizsgálati populációját.

A vizsgálatba lépést követően a kimeneteli eseményeket a háziorvosi rendszerekkel összekötött elektronikus orvosi információs rendszerben monitorozzák. Ezen kívül a halálozási adatokat az önkormányzattól kéthavonta kapott adatok alapján folyamatosan frissítik. A Rotterdam vizsgálatban vizsgált kimeneteli események bekövetkeztekor a kutatók meginterjúvolják a háziorvost, illetve átnézik a teljes orvosi dokumentációt. Minden jelentett stroke esemény dokumentációját átnézte egy neurológus is, aki definitív, valószínű, illetve lehetséges stroke eseményként kategorizálta azokat. Definitívnek tekintette azokat az eseményeket, amelyek esetében a diagnózis klinikai tüneteken és képalkotó eljáráson is alapult. Valószínű stroke-ként határozta meg, ha nem készült CT vagy MRI, de a klinikai tünetek tipikusak voltak. Fatális stroke esetén a kardiális okot ki kellett zárni, ahhoz, hogy az eseményt valószínű stroke-ként sorolják be. A lehetséges stroke esetében a tünetek kevésbé tipikusak voltak, nem készült CT vagy MRI, illetve fatális stroke esetén a kardiális okot nem lehetett kizárni. 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 Framingham, a CHS és a Rotterdam vizsgálatban a függvényekben szereplő kockázati tényezők definíciója hasonló volt (Lumley et al. 2002, Hofman et al. 1991, Fried et al. 1991, Kannel et al. 1969, Kannel és Feinleib 1972, Wilson et al. 1986, Dannenberg et al. 1988, Ho et al. 1993). A Framingham vizsgálatban nem szerint rétegzett elemzést végeztek, így két külön függvény hoztak létre a nőkre és a férfiakra vonatkozóan. A CHS-függvényben a nemre vonatkozóan interakciós kifejezések fordulnak elő, amiatt, hogy egyes prediktorok szerepe eltérő a nők és a férfiak esetében. A dohányzás kategóriái, a jelenleg dohányzók és jelenleg

nemdohányzók voltak, az utóbbi magában foglalta a leszokottakat. A diabetes mellitus definíciója az antidiabetikus gyógyszerek alkalmazása, illetve a 11 mmol/L-nél magasabb szérum glükóz érték volt. Csökkent glükóz toleranciának tekintették a 7,8-11 mmol közötti szérum glükóz értéket (Stolk et al. 1997). A vérnyomást ülő helyzetben a jobb felkaron mértük. Az egy alkalommal kétszer egymás után mért vérnyomás átlagát használtuk az elemzésben. A kiindulási interjú során, amelyre a résztvevők otthonában került sor, megkérték őket, hogy mutassák be az összes rendszeresen alkalmazott gyógyszerüket. Az alkalmazott gyógyszerek neve és dózisa rögzítésre került. Ez alapján került meghatározásra a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek használata. A pitvarfibrilláció, illetve a bal kamra hipertrófia meglétét az EKG alapján ítéltük meg. A keringési betegségek definíciója az alábbiakat foglalta magába: perifériás verőérbetegség, angina pectoris, koszorúér revaszkularizáció, szívinfarktus, szívelégtelenség. Az angina pectoris és a perifériás verőérbetegség meglétét a Rose-kérdőív segítségével ítéltük meg (Rose et al. 1982). A szívelégtelenség meghatározása két lépcsőben történt. Először a nyugalomban vagy terhelésre jelentkező légszomj, a boka ödéma és a krepitáció megléte került meghatározásra. Ha ezek közül legalább kettő fennállt keringési betegségre utaló bizonyítékokkal együtt és a légszomjnak nem valamilyen krónikus obstruktív tüdőbetegség volt az oka, akkor a vizsgálóorvos standardizált kérdéseket tett fel az alkalmazott kardiovaszkuláris gyógyszerek indikációjára vonatkozóan. Amennyiben a két tünet mellett a beteg szívelégtelenség miatt szedett diuretikumot, glikozidot vagy ACEI készítményt, akkor szívelégtelenségben szenvedőnek tekintettük. A CHS-függvényben az egyik prediktor a 15-láb sétálási idő volt. Mivel erről nem volt adat a Rotterdam vizsgálatban, így azok esetén, akik arra a kérdésre, hogy képesek-e a lakásukon kívül sétálni azt válaszolták, hogy csak nagyon nehezen vagy egyáltalán nem, 20 másodperces sétálási időt írtunk be, mert ez volt a CHS vizsgálatban a maximum érték. A többiek esetében 5 másodpercet imputáltunk, mert a CHS-függvény szerzői ezt javasolták erre az esetre (Lumley et al. 2002).

Minden résztvevő esetén kiszámoltuk az ötéves becsült stroke kockázatát a kockázati profiljának megfelelően a két függvény alapján. Mind a két hitelesített függvény Cox-modell, amely egy szemiparametrikus modell, a becsült kockázat értéke csak a nem parametrizált alap túlélési függvény ismeretében számítható ki. Az ehhez szükséges adatokat a Framingham-függvény közleményében közölték, a CHS-függvény közleményében nem. Ugyanakkor a CHS-függvényre épülő web-alapú Java alkalmazás segítségével kiszámítható

volt a szükséges adat. 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 (Harrell et al. 1996). Összevetettük a becsült kockázat deciliseiben a függvények által becsült ötéves kockázatot az ötéves kumulatív incidenciával (Hosmer és Lemeshow, 1989), illetve összevettettük a tényleges és a várt esetszámokat. Ezt követően a diszkriminatív képességet ROC elemzéssel vizsgáltuk (Harrell et al. 1996, Hanley és McNeil 1982).

A vizsgálati populációnk jellemzői nagyon hasonlóak voltak a Framingham vizsgálatéhoz (Wolf et al. 1991), 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 (Lumley et al. 2002).

16. táblázat. A FRAMINGHAM STROKE KOCKÁZATI FÜGGVÉNY KALIBRÁCIÓJA

Becsült ötéves kockázat (%) decilise	Várt esetszám	Tényleges esetszám	Ötéves kumulatív incidencia
0,0 – 1,07	3	3	0,78
1,08 – 1,56	5	3	0,78
1,57 – 2,08	7	3	0,78
2,09 – 2,61	9	7	1,81
2,62 – 3,25	11	11	2,85
3,26 – 4,14	14	17	4,39
4,15 – 5,29	18	26	6,74
5,30 – 7,04	24	14	3,63
7,05 – 10,40	33	31	8,03
10,41 –	74	56	14,51

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. A 16. táblázat és a 17. táblázat mutatja, hogy mind a két függvény elég jól kalibrált, kivéve a legmagasabb kockázatúakat, ahol a várt és a tényleges esetszámokban nagy az eltérés, a Framingham-függvény esetében már a 8. decilistől kezdve.

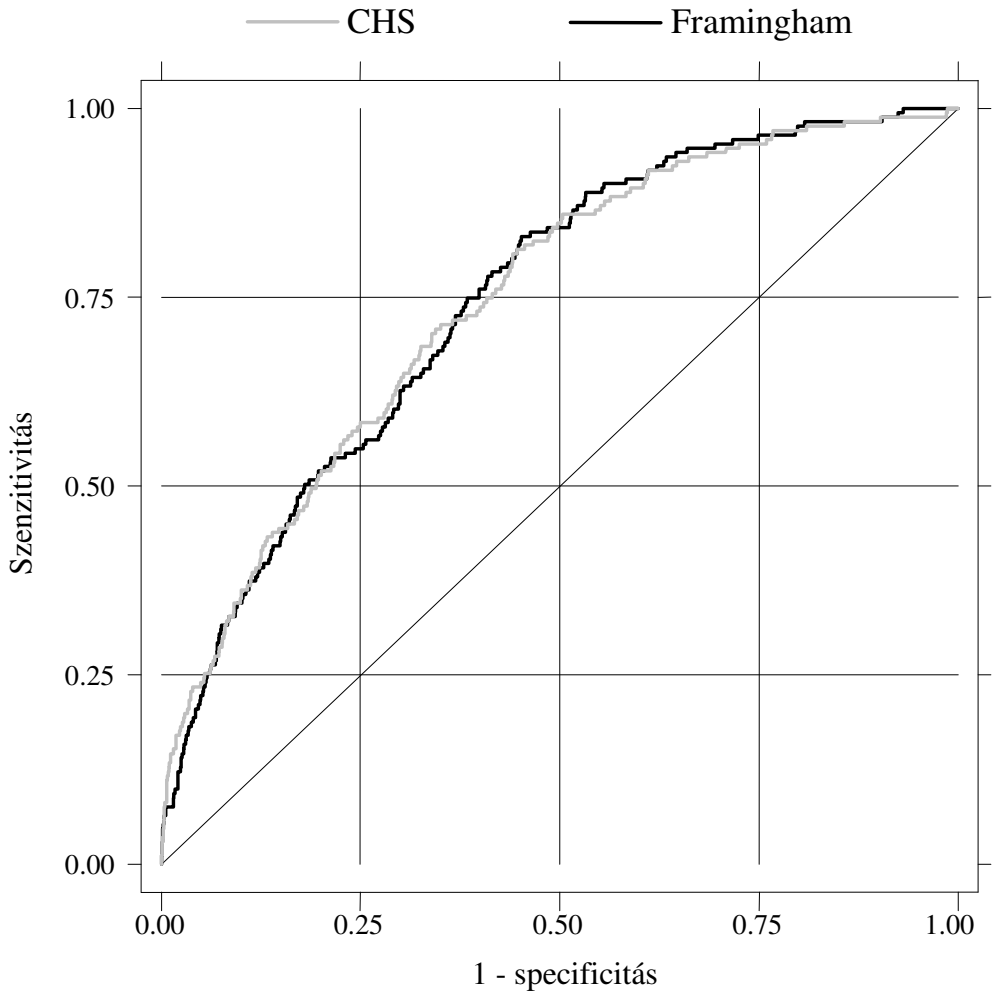
17. táblázat. A CHS STROKE KOCKÁZATI FÜGGVÉNY KALIBRÁCIÓJA

Becsült ötéves kockázat (%) decilise	Várt esetszám	Tényleges esetszám	Ötéves kumulatív incidencia
0,0 – 1,14	4	3	0,78
1,15 – 1,59	5	2	0,52
1,60 – 2,00	7	5	1,30
2,01 – 2,42	9	9	2,33
2,43 – 2,94	10	11	2,85
2,95 – 3,67	13	17	4,39
3,68 – 4,58	16	20	5,18
4,59 – 6,34	21	20	5,18
6,35 – 10,59	31	28	7,25
10,60 –	92	56	14,51

CHS: Cardiovascular Health Study

Az ROC-görbe alatti terület mind a két függvény esetén 0,75 (95%-os KI 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 (15. ábra). A görbét kiegészítendő, az egyes pozitivitási küszöbértékhez tartozó szenzitivitás és specificitás értékeket a 18. táblázat mutatja be. Amennyiben 80%-os szenzitivitást akarunk elérni, akkor a specificitás mindkét függvény esetében 56%-ék, a küszöbértékek 3,65 illetve 3,24%-os becsült ötéves kockázat a Framingham-, illetve a CHS-függvény esetében. Ebben az esetben az öt éven belül stroke-ot elszenvedők 80%-t, illetve a stroke-ot el nem szenvedők 44%-át helyesen azonosítják a függvények.

15. ábra. A KÉT KOCKÁZATI FÜGGVÉNY ROC-GÖRBÉJE



ROC: receiving operating characteristics, CHS: Cardiovascular Health Study

18. táblázat. A FRAMINGHAM ÉS A CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY STROKE KOCKÁZATI FÜGGVÉNYEK ÁLTAL BECSÜLT ÖTÉVES KOCKÁZAT EGYES HATÁRÉRTÉKEIHEZ TARTOZÓ SZENZITIVITÁS ÉS SPECIFICITÁS ÉRTÉKEK

	Specificitás (%)		Küszöbérték (%)*	
Szenzitivitás (%)	Framingham	CHS	Framingham	CHS
30	93	92	11,78	11,63
50	82	82	7,32	6,29
70	64	66	4,43	4,06
80	56	56	3,65	3,24
90	45	41	2,80	2,42
95	34	36	2,23	2,19

CHS: Cardiovascular Health Study

*A becsült kockázatnak az az értéke, ami felett valaki magas kockázatúnak számít. A szenzitivitás a magas kockázatúak között azok részaránya, akik öt éven belül stroke-ot kaptak, a specificitás pedig az alacsony kockázatúaknak azon részaránya, akik öt éven belül nem kaptak stroke-ot.

Összességében a két függvény jól becsülte a várható stroke gyakoriságot azok körében, akik ötéves stroke kockázata alacsonyabb volt, mint 5%. Ennél magasabb kockázatúak körében mindkét függvény felülbecsülte a kockázatokat. A becsült kockázatnak a tartománya mindkét függvény esetében igen széles volt, és egyformán tudták diszkriminálni a különböző mértékű kockázattal rendelkezőket. A Framingham-függvény felülkalibráltságára egyik magyarázat lehet, hogy a létrehozása és a hitelesítése között eltelt időszakban a magas kockázatúak körében széleskörűen terjedt el azon preventív gyógyszeres és sebészi beavatkozások alkalmazása, amelyek hatékonyan csökkentették a kockázatot. A CHS-függény esetén ez a magyarázat nem jön szóba, mert a függvény létrehozásához alapot szolgáltató stroke események ugyanabban az időszakban következtek be, mint amelyek a hitelesítési vizsgálatban. Mivel a Framingham vizsgálatban a TIA is szerepelt a kimeneteli események között, így ez is oka lehet a felülkalibráltságnak. Érdekes módon ez azonban nem jelentkezett az alacsony és közepes kockázati kategóriákban és nem mutatkozott nagy különbség a két függvény kalibrációjában annak ellenére, hogy a CHS vizsgálatban a TIA nem szerepelt a kimenetelek között. A két függvény hasonló diszkriminatív képességét ez a kérdés érdemben nem érinti, mert a TIA és a stroke kockázati tényezői, és ezek etiológiai szerepe lényegében megegyezik (Whisnant et al. 1999).

A Framingham-függvénynek az eredetihez képest kissé módosított változatát is közölték, de azt nem tudtuk hitelesíteni, mert nem közöltek minden szükséges információt róla, amely a külső hitelesítéshez szükséges lenne (D'Agostino et al. 1994).

Mivel a kockázati függvények legfontosabb gyakorlati alkalmazása a magas kockázatúak azonosítása, így a klinikum szempontjából a függvények diszkriminatív képessége a legfontosabb jellemzőjük. Az, hogy egy 0,75-ös ROC görbe alatti terület a klinikai használhatóság szempontjából megfelelő diszkriminatív képességet jelent-e, a használat aktuális körülményeitől, céljától függ. Például, ha egy háziorvos szeretné a magas kockázatú hipertóniás betegeit intenzifikált antihipertenzív kezelésben részesíteni, akkor 70%-os szenzitivitással járó küszöbértéket választva, hajlandó lehet elfogadni az alacsony specificitást (66, illetve 64%) annak érdekében, hogy a magas stroke kockázatnak kitett betegeinek nagy része bekerüljön a programba. Ugyanakkor, ha a függvényt például carotis ultrahang szűrés előtti előszűrésre akarják használni, akkor az adott határértékhez tartozó alacsony specificitásból fakadó sok „felesleges" vizsgálat nagymértékben ronthatja a költség-hatékonyságot. Ebben az esetben 11%-os ötéves stroke kockázat pozitivitási küszöbértéket

vállalva, a specificitás 90% fölé emelkedik, és a következő 5 évben stroke-ot elszenvedő betegek 30%-a még így is bekerülne az ultrahang szűrésre.

A Framingham-függvényt és a CHS-függvényt korábban magában a CHS-vizsgálatban hitelesítették (Lumley et al. 2002). A két függvény diszkriminatív képessége a vizsgálatunk eredményével lényegében azonos volt (a ROC-görbe alatti terület mindkét függvény esetében 0,74). A Copenhagen City Heart Study-ban a kutatók a saját adataikra illesztették a Framingham-függvényt és vizsgálták az együtthatók eltéréseit, de nem vizsgálták a függvény prediktív képességét (Truelsen et al. 1994). A CHS-függvényt a vizsgálatunkat megelőzőleg külsőleg nem hitelesítették.

8 AZ EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI HASZNOSÍTÁSÁNAK TÁMOGATÁSA

8.1 Az originális vizsgálatok kvantitatív szemléje (Meta-analízis)

„Az alkalmazott orvosi kutatás tudományos eredményei óriási mennyiségben és eltérő minőségben születnek. A bizonyítékon alapuló orvoslás korszakában az eredményeknek a korábbiakhoz képest lényegesen gyorsabban kell beépülniük a gyakorlati orvoslás tudásbázisába. Ehhez elengedhetetlen a kutatási eredmények („bizonyítékok”) rendszeres és kritikus értékelése, összegzése. Az összegzésnek többféle módja lehet. Az eredeti vizsgálati eredmények jellemzően kvantitatívak, ezért az elmúlt évtizedekben megnövekedett az igény, hogy ezeket az eredményeket kvantitatív formájukban lehessen hitelesen és hatékonyan összesíteni. A meta-analízis az azonos kutatási kérdést hasonló módszertannal vizsgáló vizsgálatok eredményeinek kvantitatív összegzése. Többnyire az eredeti közlemények kritikus elemzésén és a közölt eredmények statisztikai szintézisén alapul. A meta-analízis a vizsgálatok vizsgálata. A meta-analízisek döntő többsége az eredeti vizsgálatok eredményeinek az összevonásán alapul. Nem az eredeti vizsgálatok individuális adatainak újraelemzésén, hiszen ezek többnyire nem elérhetőek. Ez utóbbit is meta-analízisnek szokás nevezni, de módszertanilag ez inkább a több centrumban bonyolított vizsgálat elemzéséhez áll közel, nem pedig az ebben a fejezetben bemutatásra kerülő elemzési módszerekhez.

A vizsgálatok eredményeinek szisztematikus összegzése azért is szükséges, mert a hasonló kérdést vizsgáló kutatások sokszor önmagukban nem konklúzívak vagy eredményeik ellentmondóak” (Vokó 2011c).

8.1.1 A XIIIVal34Leu variáns csökkenti a koszorúér betegség kockázatát (Vokó et al. 2007)

A XIII. faktor A alegységének (FaktorXIII-A) öt gyakori polimorfizmusa ismert, ezek közül az egyik a Val34Leu polimorfizmus, amely a peptiden 3 aminosavnyira helyezkedik el a trombin hasítási helyétől (Mikkola et al. 1994). Ez a mutáció az aktivációs peptid gyorsabb felszabadulását eredményezi, következményesen a fibrin monomerek között a keresztkötések gyorsabb kialakulásával jár (Ariens et al. 2000, Wartiovaara et al. 2000). A mutációnak a vénás és az artériás trombózisokkal való kapcsolatáról számos ellentmondásos

eredmény látott napvilágot. A vizsgálatunk célja az volt, hogy a XIIIVal34Leu polimorfizmus és a koszorúér betegség kapcsolatát vizsgáló kutatások meta-analízisét elvégezzük.

A 2006. szeptember 15-ig a MEDLINE-on (National Library of Medicine, Bethesda, Maryland) megjelent közleményekre az alábbi szintaxissal kerestünk: “Factor XIII AND (Val34Leu or Leu34 or polymorphism)”. Összesen 210 közleményt találtunk. Ezek közül két szerző egymástól függetlenül válogatta ki azokat a közleményeket, amelyek a XIIIVal34Leu polimorfizmus és a koszorúér betegség kapcsolatát vizsgáló kutatásokból származtak (Aleksic et al. 2002, Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group 2003, Bereczky et al. 2007, Boekhold et al. 2006, Butt et al. 2003, Canavy et al. 2000, Corral et al. 2000, Doggen et al. 2003, Franco et al. 2000, Gemmati et al. 2001, Hancer et al. 2006, Kakko et al. 2002, Kohler et al. 1998, Marin et al. 2002, Oderberg et al. 2006, Reiner et al. 2002 és 2003, Roldan et al. 2003, Warner et al. 2001, Wartiovaara et al. 1999). A két független válogatás egy levéltől eltekintve azonos közleményekből állt (Marin et al. 2002). A levélben bemutatott eredmények megegyeztek egy későbbi in extenso közleményben megjelent adatokkal (Roldan et al. 2003), így a levelet kizártuk az elemzésbe bevonandó közlemények közül. Azokat a vizsgálatokat választottuk be az elemzésbe, amelyekben a koszorúér betegség definíciója korábbi szívinfarktus vagy angiogrammal igazolt koszorúér betegség volt. Egy vizsgálat nem felelt meg ennek a feltételnek, ezért ezt kizártuk az elemzésből (Boekhold et al. 2006). Egy további vizsgálat azért került kizárásra, mert a vizsgált megbetegedés instabil angina vagy szívinfarktus volt (Oderberg et al. 2006).

Egy kivételével mindegyik vizsgálat eset-kontroll elrendezésű volt. A esetek és a kontrollok körében előforduló genotípus gyakoriságok alapján kiszámítottuk a nyers esélyhányadosokat (EH). A referencia kategória a vad Val/Val genotípus volt. A The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study eset-kohorsz elrendezésű volt (Aleksic et al. 2002). A becsült veszélyhányadosokat korrigálták a kardiovaszkuláris kockázati tényezőkre. Csak a genotípusokra vonatkozó veszélyhányadosokat becsülték, a Leu allélokra vonatkozókat nem, ezért ez utóbbi elemzésből ezt a vizsgálatot kénytelenek voltunk kihagyni. Egy másik vizsgálatból nem tudtuk a genotípusokra vonatkozó kapcsolati mutatókat kivonni, csak a Leu allél hordozókra (heterozigóták és homozigóták összevontan) (Corral et al. 2000). Így ezt a vizsgálatot a genotípusokra vonatkozó elemzésből kellett kihagynunk.

Mivel a vizsgálatspecifikus esélyhányadosok tartománya igen széles volt, és a heterogenitás próba eredménye is szignifikáns volt (p=0,001) (30), ezért véletlenszerű hatás meta-analízist,

empirikus Bayes-modellt alkalmaztunk a vizsgálatspecifikus mutatók összevonására (Sutton et al. 2006). Az elemzéshez a STATA „*meta*” beépülő modulját használtuk (Stata Technical Bulletin Reprints: Volume 7 1998a). A közlési torzítás vizsgálatára pedig a „*metabias*” modult alkalmaztuk (Stata Technical Bulletin Reprints: Volume 7 1998b).

Az elemzésbe bevont 16 vizsgálat jellemzőit a 19. táblázat mutatja. 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.

Az egyes vizsgálatok eredményei jelentős heterogenitást mutattak. A vizsgálatspecifikus esélyhányadosok tartománya 0,31-től 1,11-ig terjedt.

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 (16. ábra). 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 KI 0,70-0,92) volt.

A közlési torzítást vizsgáló Egger-próba statisztikailag szignifikáns volt (p=0,002). Ennek megfelelőn azon kis vizsgálatok, amelyek a Leu allél hordozás esetleges kedvezőtlen hatását mutatták volna, jórészt hiányoznak az irodalomból.

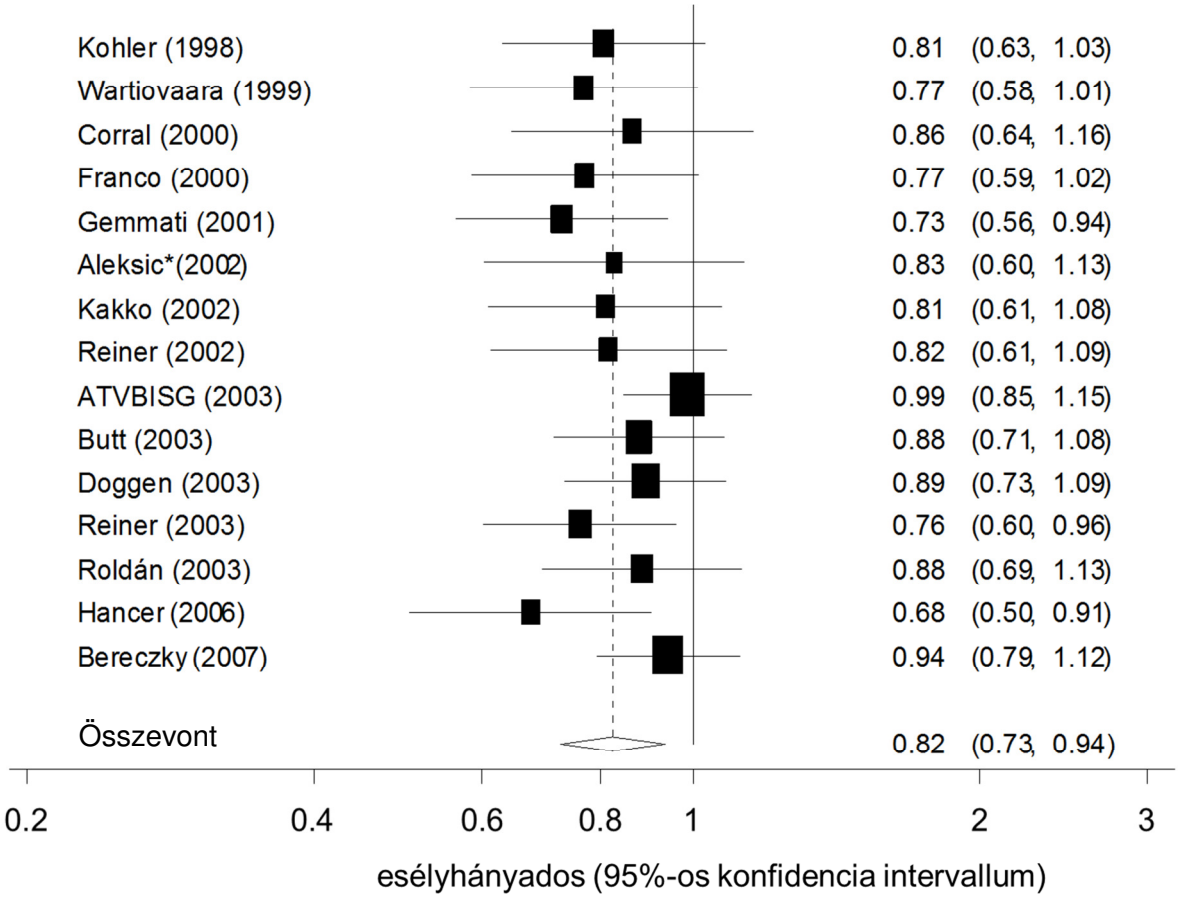
Az eredményeink összességében arra utalnak, hogy a XIII. faktor Val34Leu variánsa kismértékben csökkenti a koszorúér betegség kockázatát a vad típushoz viszonyítva.

A közlemények alapján nem találtunk olyan meghatározó tényezőket, amelyekkel a vizsgált hatás heterogenitását egyértelműen magyarázni lehetett volna. Egy kockázati tényező kockázatnövelő képessége azonban az oksági komplement komponensek gyakoriságán is múlik (Rothman és Greenland 1998). Ennek megfelelően egy genetikai tényező hatása igen eltérő lehet különböző populációkban, ahol a releváns környezeti tényezők prevalenciája eltérő. Meg kell jegyezni, hogy a negatív eredményű vizsgálatok jelentős része, amelyekben a mutációnak nem volt kapcsolata a koszorúér betegség kockázatával, mediterrán országból származott (Olaszország, Spanyolország, Dél-Franciaország), amelyekben a környezeti kockázati tényezők prevalenciája alacsonyabb, mint más országokban, és így vélhetően további protektív hatást egy enyhén protektív tényező már nem tudott kifejteni (Canavy et al. 2000, Corral et al. 2000, Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group 2003). Ugyanakkor a képet árnyalja, hogy a magyar populációban sem lehetett szignifikáns protektív hatást mérni (Bereczky et al. 2007).

19. táblázat. AZ ELEMZÉSBE BEVONT VIZSGÁLATOK FŐBB JELLEMZŐI

Első szerző publikáció éve	Ország	Esetek (n)	Kontrollok (n)
Kohler, 1998	UK	legalább 50%-os stenosis az egyik koszorúéren (398*, 197-nek az anamnézisében AMI)	kor és nem szerint illesztett AMI- és anginamentes kontrollok háziorvosi regiszterből (196)
Wartiovaara, 1999	Finnország	boncolással igazolt AMI (68) és koszorúér stenosis ≥ 20 (58)	boncolási minta, AMI nélkül (218)
Canavy, 2000	Franciaország	AMI (201)	kor nem és TTI illesztett véradók (244)
Corral, 2000	Spanyolország	akut koszorúér esemény túlélők (101)	kor, nem, etnikum szerint illesztett, érbetegségmentes kontrollok (101)
Franco, 2000	Brazília	AMI és legalább 50%-os koszorúér stenosis (150)	kor nem és TTI illesztett véradók az esetek régiójából (150)
Gemmati, 2001	Olaszország	legalább 50%-os stenosis az egyik koszorúéren (240, közülük 120-nak az anamnézisében AMI)	kor, nem, lakóhely és kockázati tényezők szerint illesztett, érbetegségmentes kontrollok ugyanabból a kórházból, mint az esetek (240)
Aleksic, 2002	USA	új koszorúér beteg† (423)	minta az ARIC kohorszból (479)
Kakko, 2002	Finnország	nem fatális AMI (142)	kor és nem szerint illesztett, koszorúérbetegség-mentes, az esetek régiójából (142)
Reiner, 2002	USA	nők nem fatális AMI-val (68)	nők, kor szerint illesztett gyakorisági véletlen lakossági minta (345)
Doggen, 2003	Hollandia	férfiak, anamnézisükben AMI (560)	férfiak, kor szerint illesztett gyakorisági véletlen lakossági minta (646)
Reiner, 2003	USA	postmenopauzális nők nem fatális AMI-val (234)	nők, kor és hipertónia szerint illesztett lakossági minta (721)
ATVBISG, 2003	Olaszország	első AMI (1210)	kor, nem és földrajzi hely szerint illesztett kórházi személyzet (1210)
Butt, 2003	Kanada	AMI (500)	sürgősségi osztályra nem szívbetegség és nem trombotikus esemény miatt bekerült betegek (500)
Roldan, 2003	Spanyolország	nem fatális AMI (210)	keringési betegségtől mentes véradók, balesetet elszenvedett, vagy szemészeti betegek (585)
Hancer, 2006	Törökország	anamnézisben AMI (130)	trombotikus anamnézistől mentes egészséges személyek (forrásukat nem jelölték) (130)
Bereczky, 2007	Magyarország	legalább 50%-os stenosis az egyik koszorúéren (619), vagy anamnézisben AMI (341) (307-nek mindkettő)	lakossági véletlen minta (1146)

AMI: akut miokardiális infarktus, TTI: testtömeg-index, ARIC: The Atherosclerosis Risk in Community Study, ATVBISG: Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Italian Study Group
*csak a 398 beteg 75%-ának volt szignifikáns (≥50%) stenosis-a
†beleértve az AMI-t, hirtelen szívhalált és a koszorúér revaszkularizációt

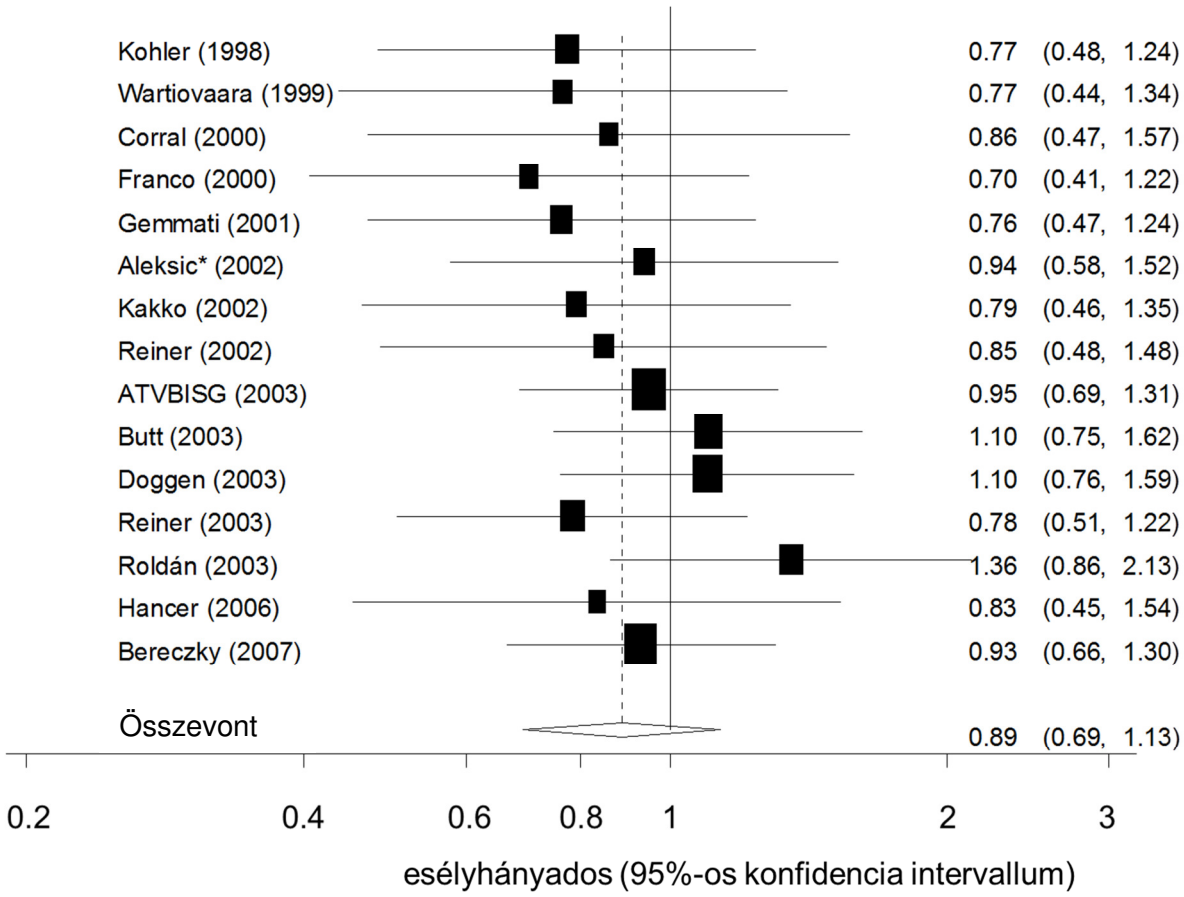


16. ábra. AZ FXIIIA GÉN LEU/VAL GENOTÍPUSÁNAK KAPCSOLATA A KOSZORÚÉR BETEGSÉGGEL A VAL/VAL GENOTÍPUSHOZ VISZONYÍTVA

A baloldalon az első szerző vezetékneve (közlés éve). A fekete négyszögek a relatív kockázatnak az egyes vizsgálatokból származó empirikus Bayes becslései. A négyszögek területe arányos a vizsgálatok pontosságával. A vízszintes vonalak az esélyhányadosok 95%-os konfidencia intervallumát jelzik. A kombinált esélyhányados értékét a fehér rombusz jelzi, illetve a szaggatott vonal. A folytonos vonal a nullhipotézisnek (nincs hatás) megfelelő esélyhányados értékét (1) jelöli.

* A relatív kockázat becslése incidencia arányszám hányados, nem esélyhányados.

Elképzelhető, hogy itt a jelentős környezeti tényezők magas prevalenciája és egyéb genetikai tényezők hatása miatt nem volt mérhető ennek a genetikai polimorfizmusnak a hatása (McKee és Zatonski 1998). Már korábban is felvetették, hogy a gén-környezet és gén-gén kölcsönhatások adhatnak esetleg magyarázatot a FXIII-A Val34Leu polimorfizmussal kapcsolatos ellentmondásos eredményekre (Lim et al. 2003, Kobbervig és Williams 2004). Így például kimutatták, hogy a FXIII-A Val34Leu polimorfizmus és a fibrinogén szint között interakció áll fenn (Boekholdt et al. 2006, Bereczky et al. 2007).

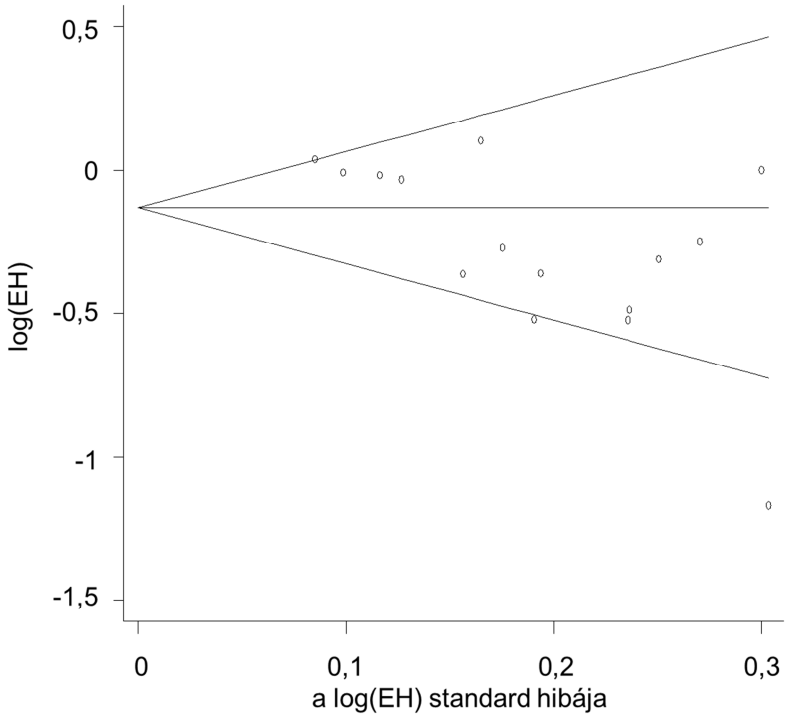


17. ábra. AZ FXIIIA GÉN LEU/LEU GENOTÍPUSÁNAK KAPCSOLATA A KOSZORÚÉR BETEGSÉGGEL A VAL/VAL GENOTÍPUSHOZ VISZONYÍTVA

A baloldalon az első szerző vezetékneve (közlés éve). A fekete négyszögek a relatív kockázatnak az egyes vizsgálatokból származó empirikus Bayes becslései. A négyszögek területe arányos a vizsgálatok pontosságával. A vízszintes vonalak az esélyhányadosok 95%-os konfidencia intervallumát jelzik. A kombinált esélyhányados értékét a fehér rombusz jelzi, illetve a szaggatott vonal. A folytonos vonal a nullhipotézisnek (nincs hatás) megfelelő esélyhányados értékét (1) jelöli.

* A relatív kockázat becslése incidencia arányszám hányados, nem esélyhányados.

Az összevont mutató becslésére Bayes-féle véletlen hatás modellt alkalmaztunk. Az eredmények értelmezésekor figyelembe kell venni, hogy ez az elemzési mód a hagyományos véletlenszerű hatás modellekhez képest csökkenti a szélsőséges eredményekkel bíró vizsgálatok hatását az összevont mutatóra.



18. ábra. A LEU ALLÉL HORDOZÓK ÉS A VAL/VAL GENOTÍPUS KOCKÁZATÁT ÖSSZEHASONLÍTÓ ELEMZÉS TÖLCSÉRDIAGRAMJA

Az elemzésünk felvetette a publikációs torzítás lehetőségét (18. ábra). A kis vizsgálatok jellemzően az összevont mutató eredménye körül szóródnak mindkét irányban. Az elemzésünkben azonban csak egy olyan kis vizsgálat volt, amelyben a vizsgálatspecifikus mutató értéke kedvezőtlenebb volt, mint az összevont mutató (Corral et al. 2000). Ha vannak még ilyen eredmények, csak nem kerültek publikálásra, akkor a polimorfizmus hatására vonatkozó eredményünk valamelyest túl optimista.

8.2 Egészség-gazdaságtani elemzések

Az epidemiológia alkalmazott tudomány. Eredményeit a klinikai orvoslásban és a népegészségügyben hasznosítják. Mind a klinikai orvoslásban, mind a népegészségügy területén alkalmazott technológiák, programok esetében haszonáldozati-költséggel kell számolni. Ha valamely technológiákra, programokra forrást áldoznak, akkor más technológiákra, programokra kevesebb erőforrás marad (Inotai et. al. 2009).

Az egészségügyben meglévő haszonáldozat-költségek miatt, ha egy adott terápiát közfinanszírozásban részesítünk, azzal csökken a más technológiákra allokálható erőforrások mennyisége. A társadalmi haszon maximalizációja ezért csak a leginkább költség-hatékony egészségügyi technológiák szubvencionálásával oldható meg. Mivel a gyógyszeres technológiák felhasználásának financiális terhei ezen belül komoly részarányt képviselnek, a gyógyszerek regisztrációjának eddigi hármas feltételrendszere – hatásosság, minőség, biztonságosság – mellett mára számos országban a költség-hatékonyság is a közfinanszírozói támogatás odaítélésének egyik feltételévé vált. Emellett a befogadási döntés kapcsán megvizsgálandó a finanszírozhatóság és az egyenlő hozzáférés biztosításának lehetősége; vagyis a költség-hatékonyság igazolása a gyógyszer támogatásának szükséges, de nem elégséges feltétele. Azon gyógyszerek támogatása, amelyek nem felelnek meg a fenti kritériumrendszernek, össztársadalmi szinten jóléti veszteséget okoz, hiszen egyéb, magasabb társadalmi hasznosságot eredményező terápiáktól veheti el a korlátozott erőforrásokat. A haszon-áldozati költség csökkentése érdekében a forrásallokációs egészség-politikai 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 (Pelletier 2011).

A költség-hatékonysági elemzések komperatív elemzések. Azt vizsgálják, hogy az egyes technológiák, programok mekkora egészség-nyereséggel járnak egymáshoz képest (vagy a nem beavatkozás képest), illetve mekkora többletköltség árán érik el ezt az egészségnyereség többletet. Amennyiben egy technológia, program a referenciához képest ugyanakkora költség árán egészségnyereséget állít elő, vagy ugyanakkora egészséget állít elő kisebb költséggel, akkor domináns stratégiáról beszélünk (Kaló et. al. 2009).

Az egészség-gazdaságtani modellek jellemzően az adott problémakör és a kérdéses technológiák szempontjából releváns egészségállapotokon keresztül modellezik hosszú távon az életutakat és a költségeket. Ezek alapján becslik a várható egészséget és költségeket az egyes technológiák, programok alkalmazása esetén. A modellezett életutakon szereplő egészségállapotok közötti kvantitatív kapcsolatokra vonatkozó információkat – egy adott időszak alatt bizonyos jellemzőkkel bíró személyek milyen valószínűséggel lépnek át egyik állapotból egy másikba – prognosztikus epidemiológiai vizsgálatok szolgáltatják. További inputot jelentenek azok a jellemzően keresztmetszeti epidemiológiai vizsgálatok, amelyekben az egyes egészségállapotokhoz tartozó életminőséget becslik.

Azaz az egészség-gazdaságtani elemzések az epidemiológiai kutatások szolgáltatta eredmények népegészségügyi, egészségpolitikai hasznosításának fontos eszközei.

8.2.1 A magyarországi méhnyakrák szűrés fejlesztési alternatíváinak költség-hatékonysági elemzése (Vokó et al. 2012b)

A szervezett méhnyakrák szűrés 2003-as bevezetése óta nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket. Ugyan az egyes adatforrások között van némi ellentmondás, a rendelkezésre álló információ alapján a 25-65 éves magyar nők átszűrtsége minden bizonnyal meghaladja a 60%-ot. Ez a szervezett szűrés bevezetésekor is hasonló volt, a program jelentős mértékben nem volt képes javítani az átszűrtséget (Boncz et al. 2007, Kovács et al. 2008).

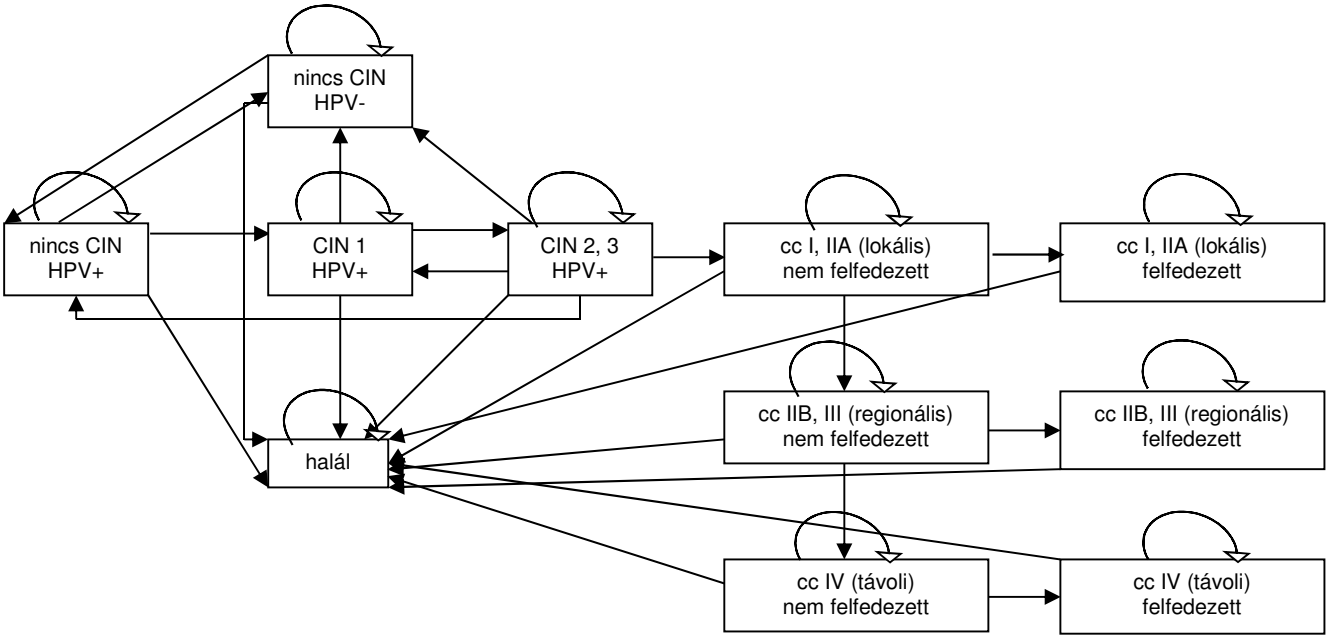
Az ÁNTSz, mint a népegészségügyi szűrések irányításáért és szervezésért felelős intézmény, észlelve a program hiányosságait, a szűrés fejlesztési stratégiájának keretében egy pilot programban védőnőket képzett ki a kenetvételre. Ők helyben, a településeken vették le a keneteket. A program azokat a hátrányos 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 (Chuck 2010, Mandelblatt et al. 2002, Siebert et al. 2006), vagy azért mert a publikált információ alapján nem lehetett újraépíteni a modellt, vagy mert nem volt alkalmas a magyarországi szűrési stratégiák jellemzésére.

Az elemzéshez egy korábban publikált modellt adaptáltunk, melynek során újraépítettük és módosítottuk (Goldhaber-Fiebert et al. 2007). Ahogy a többi modell, ez sem volt alkalmas arra, hogy egy az egyben átvegyük, de a központi, a betegségprogresszióra vonatkozó elemét némi egyszerűsítéssel hasznosítani tudtuk (19. ábra).



19. ábra. A MODELLBEN SZEREPLŐ ÁLLAPOTOK, ÉS AZ ÁLLAPOTOK KÖZÖTTI ÁTMENETEK

CIN: cervikális intraepiteliális neoplázia, cc: carcinoma, HPV: humán papilloma vírus

Az ábrán a téglalapok az egészség állapotokat, a nyilak az ezek közötti átmeneteket jelképezik. A modell működése során ezeken az egészségi állapoton futtat végig egy hipotetikus populációt, oly módon, hogy bemeneti információként meg kell határozni, hogy a populációban mekkora az egyes állapotok prevalenciája, majd az átmenetek valószínűségei alapján a modell kiszámítja időszakról időszakra (a Markov-modell terminológiájával ciklusról ciklusra), hogy a populáció hányad része milyen állapotban lesz. A ciklus hossza a modellben egy hónap. Minden ciklus végén kiszámolható, hogy a populáció hányad része van még életben. A modell 25-64 éves nők körében becsli a várható élettartamot és a minőséggel korrigált élettartamot a szűrésen való részvétel, a szűrés jellemzői és a terápia

eredményességének függvényében. A modell 5-éves életkori kohorszokból épül fel. Az epidemiológiai kutatások eredményeiből származó incidencia adatok alapján számítottuk ki az egyes állapotok közötti átmenetek velőszínűségeit egy ciklushosszra, azaz egy hónapra vonatkozóan (Goldhaber-Fiebert et al. www.pophealthmetrics.com). Így például egy 35-39 éves nő esetében a CIN 2, CIN 3, HPV+ állapotból a becsült incidencia arányszám a nem felfedezett cc I és IIA állapotba 0,022/személy-év. Az egyhónapos időszakra konstans incidenciát feltételezve az egyhónapos becsült kockázatot, amely az átmeneti valószínűség, az exponenciális túlélési modell alapján lehet becsülni:

$$\text{kockázat}_{(1\ \text{hónap})} = 1\text{-}e^{-0{,}022\cdot\left(\frac{1}{12}\right)} = 0{,}001832$$

Az egyes állapotok jelenlegi prevalencia adatait szakirodalmi adatok alapján becsültük (Nyári et al. 2006, Siebert et al. 2006, Smith et al. 2008). Az állapotokhoz tartozó életminőség súlyokat a 20. táblázat mutatja. A felfedezett állapotot a matematika modellben két állapotra bontottuk szét az eltérő életminőség miatt. Az „újonnan felfedezett állapot" a diagnózist követő 3 hónapa terjed ki, a „kezelt" pedig az ezt követőre.

20. táblázat. AZ EGYES DAGANATOS ÁLLAPOTOKHOZ TARTOZÓ ÉLETMINŐSÉG SÚLYOK

	Nem felfedezett	Újonnan felfedezett	Kezelt
CC I-IIA	1,0	0,68	0,95
CC IIB-III	0,95	0,56	0,75
CC IV	0,9	0,48	0,60

CC: carcinoma
* a korspecifikus életminőség súlyokat szoroztuk ezekkel a súlyokkal

A korspecifikus életminőség súlyokat az OLEF2000-ből vettük (Szende 2002a). A nem diagnosztizált és a kezelt állapotokhoz tartozó életminőség súlyok szakértői becslésen alapulnak, az újonnan diagnosztizált állapotokhoz tartozó életminőség súly adatok a szakirodalomból származnak (Goldhaber-Fiebert et al. www.pophealthmetrics.com).

A modell kalibrációjának ellenőrzésére összehasonlítottuk a modell által előrejelzett új megbetegedések és a Nemzeti Rákregiszterben 2007-ben jelentett új megbetegedések számát.

A modellben a különböző stádiumú betegek a tesztkarakterisztikáknak megfelelően különböző valószínűséggel kerülnek diagnosztizálásra (21. táblázat) (Goldhaber-Fiebert et al. 2007, Mandelblatt et al. 2002, Michell et al. 1998, Nanda et al. 2000, Pete et al. 1998).

21. táblázat. A DIAGNOSZTIKUS TESZTEK EREDMÉNYEINEK MEGOSZLÁSA A BETEGSÉG ÁLLAPOT ÉS AZ ALKALMAZOTT DIAGNOSZTIKUS ESZKÖZ

	Csak citológia					Citológia és kolposzkópia				
Teszt eredmény	**Normál**	**CIN 1**	**CIN 2,3**	**CC I**	**CC II-IV**	**Normál**	**CIN 1**	**CIN 2,3**	**CC I**	**CC II-IV**
P1-2	0,95	0,517	0,472	0,286	0	0,31	0,1	0,04	0,01	0
P3	0,04	0,448	0,493	0,286	0	0,621	0,45	0,48	0,04	0
P4-5	0,01	0,035	0,035	0,428	1	0,069	0,45	0,48	0,95	1

CC: carcinoma, P1-P5: Papanicolaou klasszifikáció

A hazai gyakorlatnak megfelelően P3-mas citológiai esetén a páciens valamilyen gyulladáscsökkentő terápiában részesült és 2 hét múlva megismételték a citológiát. Ha az ismét P3 vagy rosszabb lett, akkor konizációt javasoltak, csakúgy mint azoknak, akiknek az első citológiája P4 vagy P5 volt. Amennyiben az ismételt citológia P1 vagy P2 volt, akkor fél év elteltével ismételték a vizsgálatot. Amennyiben ez P2-nél rosszabb volt, akkor konizációt alkalmaztak.

A korai felfedezés hatását úgy modelleztük, hogy konizáció esetén az illető visszatért a kiinduló nincs CIN, HPV- állapotba. A daganatos kezelés eredményességét úgy modelleztük, hogy a kezelt betegekben megállt a betegség progressziója. Ez azonban nem jelenti a terápia 100%-os eredményességét, mert a kezelt betegek mortalitása magasabb, mint az azonos korú, de a betegségben nem szenvedő nőké.

Mind a minőséggel korrigált életév (QALY), mind a költségek esetén az elemzéskor érvényben lévő hazai irányelvnek megfelelően 5%-os diszkont rátát alkalmaztunk (Szende et al. 2002b).

A szűrés költségét protokoll szerint számoltuk: a járóbetegszakellátásban az eljáráshoz tartozó német pont értéket szoroztuk a német pont aktuális tarifájával. A kenetvétel, (kód: 14720), a citológiai vizsgálat (kód: 42700) a nőgyógyászati szűrővizsgálat (kód: 16631 és 42600) költségei 92, 1 596 és 1 521 Ft voltak. A helyi gyulladáscsökkentő ára 783, a konizáció költsége 187 731 Ft voltak. Ez utóbbit az „uterus-, adnex műtétek in situ carcinoma és nem malignus betegség miatt” 634B kódú HBCS alapján számoltuk. A méhnyakrák ellátás egészségügyi ellátásának stádiumspecifikus költségeit külön vizsgálatban becsültük.

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Kar Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján, illetve a Szent István Kórházban 2006-ban méhnyakrákkal kezelt betegek stádiumbeosztását a vonatkozó intézmények elküldték az Országos Egészségbiztosítási Pénztárnak (OEP). Az OEP a társadalombiztosítási azonosító jel alapján hozzárendelte a költségadatokat, amelyet aggregált formában a rendelkezésünkre bocsátott. A költségek

magukban foglalták az akut és a krónikus ellátás, a nagyértékű képalkotó eljárások, az otthoni ápolás és a gyógyszerek költségét (22. táblázat).

22. táblázat. HAVI DIREKT EGÉSZSÉGÜGYI KIADÁS (FT) STÁDIUMTÓL ÉS A DIAGNÓZISTÓL ELTELT IDŐ SZERINT

	A diagnózistól eltelt idő			
Stádium	**0-3 hónap**	**4-12 hónap**	**13-24 hónap**	**a 25. hónaptól**
CC I-IIa	145 260	27 135	19 845	12 420
CC IIb-III	145 260	44 415	42 525	35 505
CC IV	145 260	44 145	56 160	41 175

CC: carcinoma

A szűrés költségei között az utazási költségeket is figyelembe vettük, mert azt az OEP megtéríti. Az útiköltséget, csakúgy mint a többi input paramétert, a felhasználó állíthatja be, az alapbeállítás 1000 Ft volt. Amennyiben a szűrést helyben végzik, akkor az egy alkalommal végzett szűrővizsgálatok száma is beállítható (alapbeállítás 20), és az egy szűrővizsgálatra eső útiköltség 50 Ft, lévén a szűrővizsgálatot végző utazik. A szűrés szervezési költsége az ÁNTSz-től kapott adatok szerint 89 910 000 Ft/év. Ezen kívül direkt kommunikációra szűrésenként 200 forintot számítottunk fel. Az ÁNTSz-től kapott információk alapján a védőnők éves képzési költségét 10 000 000 millió forintra becsültük. Az indirekt költségekkel nem számoltunk.

A modell az input paraméterek különböző kombinációi által meghatározott forgatókönyveket tud modellezni. Beállítható a szűrési intervallum (2 vagy 3 év), az alkalmazott szűrési módszer: helyben citológia, vagy szakrendelőben citológia és kolposzkópia, illetve a részvételi arány korcsoportonként. 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.

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, hogy az eredményeink mennyire érzékenyek az input paraméterek bizonytalanságára, determinisztikus és probabilisztikus érzékenységi vizsgálatot is végeztünk. Megvizsgáltuk, hogy mennyire robusztusak az eredményeink az input paraméterek ±10%-os változtatására. A probabilisztikus érzékenységi elemzésben az input paramétereknek eloszlást határoztunk meg és 5000 Monte Carlo szimulációt végeztünk, amelyek során a paraméterek aktuális értékét ezekből az eloszlásokból húztuk véletlenszerűen. Az eredményeket elfogadási görbén ábrázoltuk.

A modell a fiatalabb korcsoportokban alulkalibrált volt, 44 éves kor felett azonban jól kalibrált, a jelenlegi szűrési program mellett becsült új megbetegedések száma jól közelítette a Nemzeti Rákregiszterben jelentett új megbetegedések számát (23. táblázat).

23. táblázat. A MODELL ÁLTAL BECSÜLT ÚJ MEGBETEGEDÉSEK ÉS A NEMZETI RÁKREGISZTERBEN JELENTETT MEGBETEGEDÉSEK SZÁMA 1 ÉV ALATT

Korcsoport (év)	Becsült esetszám	Regisztrált esetszám 2007-ben
25-34	15	108
35-44	69	220
45-54	218	278
55-64	241	218
25-64	543	824

Az eredmények értelmezésekor figyelembe kell venni, hogy méhnyakrák megbetegedés nemcsak a szűrésen részt nem vevők körében fordul elő.

A 24. táblázat mutatja a két forgatókönyvhöz tartozó QALY és költség becsült értékét. 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.

24. táblázat. A VIZSGÁLT FORGATÓKÖNYVEK KÖLTSÉG-HATÉKONYSÁGA

	1. forgatókönyv	2. forgatókönyv	Nincs szűrés
Költség (Ft) / fő	297	171 (123-222)	67
QALY / fő	11,1740	11,1725	11,167
Δköltség (Ft) / fő	31 050	14 040	referencia
ΔQALY / fő	0,00695	0,005463 744	referencia
ICER (Ft/QALY)	4 468 500	2 563 650	referencia

QALY: quality adjusted life year, ICER: inkrementális költség-hatékonysági hányados

A 25. táblázat mutatja a költség-hatékonyságának a kortól való függését. Látható, hogy még a költség-hatékonyabb 2. forgatókönyv esetében is csak 30 éves kortól kerül az ICER az informális költség-hatékonysági küszöb alá.

25. táblázat. A KÖLTSÉG-HATÉKONYSÁG ÖSSZEFÜGGÉSE AZ ÉLETKORRAL
(A NINCS SZŰRÉS ALTERNATÍVÁHOZ VISZONYÍTOTT ICER)

	ICER (Ft/QALY)	
kor (év)	**1. forgatókönyv**	**2. forgatókönyv**
25-29	15 790 815	8 747 865
30-34	9 947 745	5 120 415
35-39	5 251 230	2 979 855
40-44	4 210 245	2 423 520
45-49	3 520 395	2 034 585
50-54	3 304 800	1 925 910
55-59	3 343 140	1 963 440
60-64	3 459 780	2 048 625

ICER: inkrementális költség-hatékonysági hányados

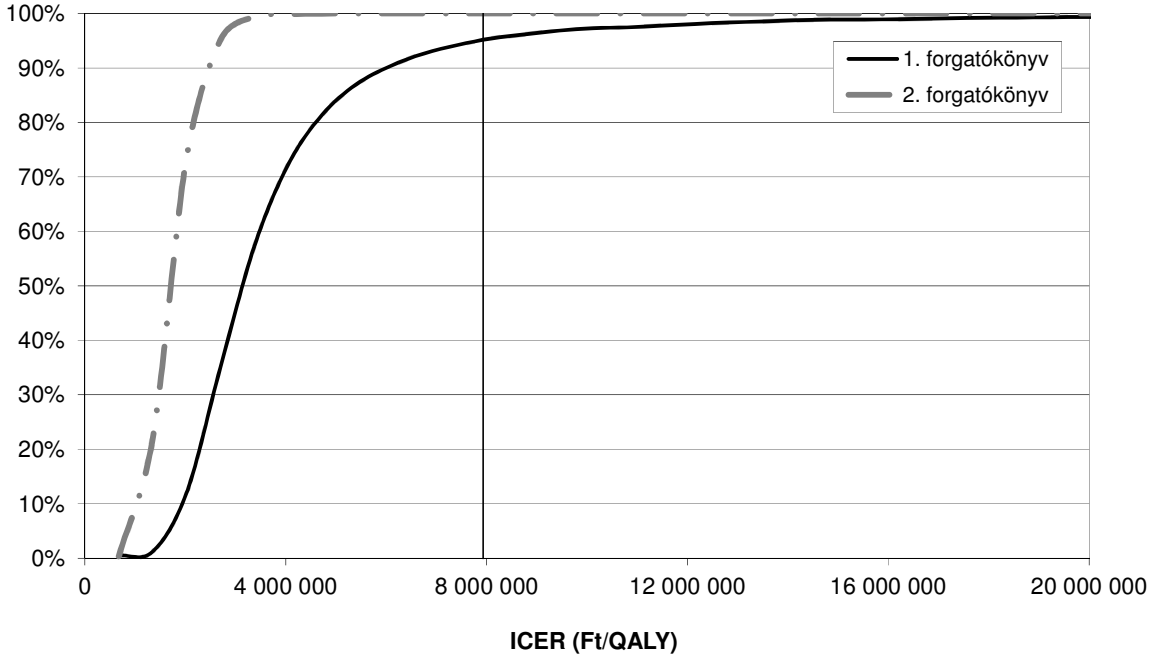
A diszkont ráta csökkentése és a szűrés későbbi életkorban történő bevezetése jelentősen csökkenti az ICER-t (26. táblázat). Ugyanakkor a szűrés gyakoriságának növelése jelentősen növeli az ICER-t, azaz csökkenti a költség-hatékonyságot.

26. táblázat. A LEGJELENTŐSEBB INPUT PARAMÉTEREK HATÁSA A KÖLTSÉG-HATÉKONYSÁGRA

	1. forgatókönyv			2. forgatókönyv		
	ΔQALY	Δköltség (Ft)	ICER (Ft/QALY)	ΔQALY	Δköltség (Ft)	ICER (Ft/QALY)
alap (24. táblázat)	0,00695	31 050	4 468 500	0,00546	14 040	2 563 650
3%-os diszkont ráta	0,00911	36 045	3 952 800	0,00718	16 200	2 247 210
szűrés 2 évente	0,008	48 735	6 090 390	0,00678	22 545	3 324 915
szűrés csak 35 évtől	0,00791	29 295	3 703 320	0,00618	13 500	2 172 825

QALY: quality adjusted life year, ICER: inkrementális költség-hatékonysági hányados

Az ICER 50%-os részvételi arányig erősen függött a részvételi aránytól. E felett már nem nagyon változott, elért egy aszimptótát. A determinisztikus érzékenységi vizsgálatban a legbefolyásosabb paraméterek a nem felfedezett I vagy IIA stádiumú daganat életminőség súlya volt. Ugyanakkor ennek 10%-os megváltoztatása sem változtatta meg az ICER-t csak mintegy 450 000 Ft/QALY-val. A probabilisztikus érzékenységi elemzésben minden eredmény a költség-hatékonysági sík észak-keleti kvadránsában helyezkedett el. A 2. forgatókönyv esetében a szimulációk 99,9%-ában az ICER 4 millió Ft/QALY alatt volt. Ugyanez az arány az 1. forgatókönyv esetében 72% volt (20. ábra).



20. ábra. A KÉT FORGATÓKÖNYV PROBABILISZTIKUS ÉRZÉKENYSÉGI ELEMZÉSÉNEK ELFOGADÁSI GÖRBÉJE

QALY: quality adjusted life years
A függőleges vonal az informális költség-hatékonysági küszöböt (2008-ban 7 932 000 Ft)

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. Fontos eredmény, hogy egyik stratégia sem hatékony 30 év alatt. Ennek oka, hogy nagyon csekély a ráfordított erőforrásokhoz képest az elérhető egészségnyereség. Ugyanakkor ennek az eredménynek az értelmezésekor figyelembe kell venni, hogy a fiatal korcsoportokban a modell alulkalibrált volt. Amennyiben a Nemzeti Rákregiszterben jelentett incidencia a ténylegesnek felel meg, akkor az elérhető egészségnyereség ebben a korcsoportban is nagyobb, azaz a modell költség-hatékony lehet a 25-29 éves korosztályban is.

Az eredményünk konzervatívnak tekinthető, mert azt feltételeztük, hogy mind a két stratégiával ugyanolyan mértékben lehet növelni a részvételi arányt. Az eddigi tapasztalatok alapján azonban a szűrésen korábban részt nem vevők körében a védőnői program magasabb részvételi arányt tud elérni.

Mint minden gazdasági modell, a miénk is ki van téve bizonytalanságoknak. Az egyik a modell struktúrájából származó bizonytalanság. Ezt igyekeztük azzal csökkenteni, hogy más modellekben kipróbált, megfelelő bizonyítékokkal alátámasztott struktúrát használtunk, amelyet a vizsgálati célunknak megfelelően tovább egyszerűsítettünk. A paraméterek bizonytalanságának hatását érzékenységi vizsgálatban vizsgáltuk, amely azt mutatta, hogy a következtetéseink robosztusak, a modellparaméterek viszonylag jelentős változtatása esetén sem változik az eredmény olyan jelentős mértékben, amely a végkövetkeztetéseket érdemben módosítaná.

A magyarországi méhnyakrákszűrési program költség-hatékonyságát már vizsgálták korábban (Boncz et al. 2003). Abban az elemzésben a szerzők azt feltételezték, hogy a 25-65 éves nők körében a méhnyakrák szűrésen való részvétel növelése a méhnyakrák halálozást 19,6-38,4%-kal tudná csökkenteni 10 év alatt. A kezelési költségeket nem stádiumfüggően számították, és azzal a feltételezéssel éltek, hogy a szűrésen való részvétel arányának növekedése nem növeli a kezelési költségeket, azaz csak a szűrés többletköltségét vették figyelembe. Az általuk becsült, egy megnyert életre jutó inkrementális költség 16,6-33,8 millió forint. Egy brit vizsgálat alapján úgy becsülték, hogy egy elkerült halál 23 életév nyereséggel jár (Richert-Boe és Humphrey 1992). Így egy életévet a becslésük alapján 0,7-1,5 millió forint többletköltség árán lehet megnyerni. Mivel a költség-hatékonysági mutató és a

költségek számítási módja megkérdőjelezhető, az Egészségügyi Minisztérium a fejlesztési terveit megalapozó, az Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnikai Intézettől megrendelt tanulmány részeként egészség-gazdaságtani modellen alapuló költség-hatékonysági vizsgálatot végeztetett el, amelyben a költségbecslés egyedi páciensek erőforrás felhasználáson alapul.

Magyarországon az opportunisztikus méhnyakrák szűrésnek jelentős hagyománya van. A szervezett népegészségügyi szűrésnek azokra kell irányulnia, akik egyébként nem veszik igénybe ezt a szolgáltatást. Az eredményeink azt mutatják, hogy a szolgáltatásnak a lakosság közelébe vitele egészség-gazdaságtani szempontból is racionális fejlesztési irány.

9 TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

1. táblázat. AZ ÁLTALÁNOS HALÁLOZÁS TERÜLETI KÜLÖNBSÉGEI SZABOLCS-SZATMÁR-BEREG MEGYÉBEN 1994-1996-BAN 8

2. táblázat. A 15-64 ÉVES FÉRFIAK ÉS NŐK HALÁLOZÁSÁNAK ELTÉRÉSEI AZ ORSZÁGOS ÁTLAGTÓL HALÁLOKI FŐCSOPORT SZERINT SZABOLCS-SZATMÁR-BEREG MEGYÉBEN 1994-1996-BAN 9

3. táblázat. Magas vérnyomás, cukorbetegség és a májzsugor korosztályonkénti és nemenkénti prevalenciája a programban részt vevő négy megyében, a szélsőértékek (%) közötti tartománnyal jellemezve 1998-ban 11

4. táblázat. AZ EGÉSZSÉGET MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK PREVALENCIÁJA (%) AZ ÁLTALÁNOS POPULÁCIÓBAN ÉS A TELEPSZERŰ KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT ÉLŐK KÖRÉBEN (OLEF2003; TELEPSZERŰ KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT ÉLŐK EGÉSZSÉGFELMÉRÉSE 2004) 15

5. táblázat. A STROKE PREVALENCIÁJA (%) (95%-OS KONFIDENCIA INTERVALLUM) AZ OLEF2000 ÉS AZ OLEF2003 EGÉSZSÉGFELMÉRÉSEK ALAPJÁN 22

6. táblázat. A VÉRNYOMÁSCSÖKKENÉS HATÁSA A KIMENETELEK VESZÉLYÉRE 30

7. táblázat. A KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉG KAPCSOLATA AZ ÉLETMÓDBELI ÉS A TÁRSADALMI-GAZDASÁGI TÉNYEZŐKKEL 34

8. táblázat. A TÁRSADALMI GAZDASÁGI TÉNYEZŐKNEK A VIZSGÁLT ÉLETMÓDBELI TÉNYEZŐKRE KORRIGÁLT HATÁSA A KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉG KOCKÁZATÁSA 35

9. táblázat. A VIZSGÁLATI POPULÁCIÓ JELLEMZŐI 37

10. táblázat. A CVA ELEMZÉSBEN HASZNÁLT ANTIGÉNEK 38

11. táblázat. A PREVENTÍV GYÓGYSZERES KEZELÉS ÉS KOMBINÁCIÓINAK ALKALMAZÁSA A VIZSGÁLAT KEZDETÉN, ILLETVE KÖVETÉSI IDŐ ALATT A 7665 STABIL ANGINÁBAN SZENVEDŐ BETEGBEN 50

12. táblázat. A KEZELÉSEK HATÁSA A MORTALITÁSRA 52

13. táblázat. A KEZELÉSEK HATÁSA A HALÁLOZÁS, SZÍVINFARKTUS, SZÍVELÉGTELENSÉG VAGY STROKE ÖSSZETETT KIMENETEL VESZÉLYÉRE 54

14. táblázat. AZ EGYES TERÁPIÁK FÜGGETLEN HATÁSA A KIMENETELEKRE 56

15. táblázat. A PROGNOSZTIKUS MODELL 60

16. táblázat. A FRAMINGHAM STROKE KOCKÁZATI FÜGGVÉNY KALIBRÁCIÓJA 66

17. táblázat. A CHS STROKE KOCKÁZATI FÜGGVÉNY KALIBRÁCIÓJA 67

18. táblázat. A FRAMINGHAM ÉS A CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY STROKE KOCKÁZATI FÜGGVÉNYEK ÁLTAL BECSÜLT ÖTÉVES KOCKÁZAT EGYES HATÁRÉRTÉKEIHEZ TARTOZÓ SZENZITIVITÁS ÉS SPECIFICITÁS ÉRTÉKEK 68

19. táblázat. AZ ELEMZÉSBE BEVONT VIZSGÁLATOK FŐBB JELLEMZŐI 74

20. táblázat. AZ EGYES DAGANATOS ÁLLAPOTOKHOZ TARTOZÓ ÉLETMINŐSÉG SÚLYOK 81

21. táblázat. A DIAGNOSZTIKUS TESZTEK EREDMÉNYEINEK MEGOSZLÁSA A BETEGSÉG ÁLLAPOT ÉS AZ ALKALMAZOTT DIAGNOSZTIKUS ESZKÖZ 82

22. táblázat. HAVI DIREKT EGÉSZSÉGÜGYI KIADÁS (FT) STÁDIUMTÓL ÉS A DIAGNÓZISTÓL ELTELT IDŐ SZERINT 83

23. táblázat. A MODELL ÁLTAL BECSÜLT ÚJ MEGBETEGEDÉSEK ÉS A NEMZETI RÁKREGISZTERBEN JELENTETT MEGBETEGEDÉSEK SZÁMA 1 ÉV ALATT 84

24. táblázat. A VIZSGÁLT FORGATÓKÖNYVEK KÖLTSÉG-HATÉKONYSÁGA 85

25. táblázat. A KÖLTSÉG-HATÉKONYSÁG ÖSSZEFÜGGÉSE AZ ÉLETKORRAL (A NINCS SZŰRÉS ALTERNATÍVÁHOZ VISZONYÍTOTT ICER) 85

26. táblázat. A LEGJELENTŐSEBB INPUT PARAMÉTEREK HATÁSA A KÖLTSÉG-HATÉKONYSÁGRA 86

10 ÁBRÁK JEGYZÉKE

1. ábra. A funkcionalitás csökkenés gyakorisága az általános populációban és a telepszerű körülmények között élő férfiak és nők körében (OLEF2003; telepszerű körülmények között élők egészségfelmérése 2004) 14
2. ábra. A centrális elhízás, a hipertónia, a metabolikus zavarok, valamint az MS prevalenciája korcsoportonként és nemenként az ATP III, az IDF, a Harmonizált I és Harmonizált II kritériumrendszerek szerint 18
3. ábra. Magyarországi stroke halandóság európai összehasonlításban 20
4. ábra. A stroke halálozás területi egyenlőtlenségei 2004-ben – empirikus Bayes simítással becsült kistérségenkénti értékek alapján illesztett domborfelület 21
5. ábra. A stroke prevalenciája 2005.12.31-én a Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtési Program alapján, a programban résztvevő megyékben 22
6. ábra. Az ischémiás stroke miatti hospitalizáció Európa egyes államaiban 23
7. ábra. A vérnyomás és a stroke kockázat közötti kapcsolat az antihipertenzív terápia alkalmazása szerint. A 130-149 Hgmm a referencia kategória, a relatív veszély értékei logaritmikus skálán vannak ábrázolva 26
8. ábra. Várható vérnyomás értékek a második héten a kiindulási vérnyomás érték alapján kezelési csoportonként 29
9. ábra. A többszörös kanonikus korrelációs elemzés eredménye 40
10. ábra. Az antitest kötődések és a komplement depozitumok diszkriminatív képessége 41
11. ábra. A hagyományos laboratóriumi vizsgálatok többszörös kanonikus korrelációs elemzése 42
12. ábra. Palatinális implantátumhoz (PI) rögzített elhorgonyzás, illetve dentális horgonylat . 45
13. ábra. A kockázati súlyszám eloszlása és a szívinfarktus, stroke vagy halálozás összetett kimenetel becsült öt éves kockázata a kockázati súlyszám függvényében 61
14. ábra. A várt és a tényleges kimenetelek ötéves gyakorisága a becsült kockázat deciliseiben ... 62
15. ábra. A két kockázati függvény ROC-görbéje 68
16. ábra. Az FXIIIA gén Leu/Val genotípusának kapcsolata a koszorúér betegséggel a Val/Val genotípushoz viszonyítva 75
17. ábra. Az FXIIIA gén Leu/Leu genotípusának kapcsolata a koszorúér betegséggel a Val/Val genotípushoz viszonyítva 76
18. ábra. A Leu allél hordozók és a Val/Val genotípus kockázatát összehasonlító elemzés tölcsérdiagramja 77
19. ábra. A modellben szereplő állapotok, és az állapotok közötti átmenetek 80
20. ábra. A két forgatókönyv probabilisztikus érzékenységi elemzésének elfogadási görbéje..... 86

11 IRODALMI HIVATKOZÁSOK

Adams SM, Ham KD, Beauchamp JJ. (1994) Application of canonical variate analysis in the evaluation and presentation of multivariate biological response data. *Environ Toxicol Chem* 13:1673-1683.

Adult Treatment Panel III. (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. *JAMA* 285:2486-2497.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059-1062.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640-1645.

Aleksic N, Ahn C, Wang YW, et al. (2002) Factor XIIIA Val34Leu polymorphism does not predict risk of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:348-352.

Ariens RA, Philippou H, Nagaswami C, et al. (2000) The factor XIII V34L polymorphism accelerates thrombin activation of factor XIII and affects cross-linked fibrin structure. *Blood* 96: 988–995.

Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group. (2003) No evidence of association between prothrombotic gene polymorphisms and the development of acute myocardial infarction at a young age. *Circulation* 107:1117-1122.

Athyros VG, Ganotakis ES, Bathianaki M, et al; MetS-Greece Collaborative Group. (2005) Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J Cardiol* 46:380-386.

Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, et al.; D.E.S.I.R. Study Group. (2003) The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabet Metab* 29:526-532.

Barkley GS. (2008) Factors influencing health behaviors in the National Health and Nutritional Examination Survey, III (NHANES III). *Soc Work Health Care* 46:57-79.

Beaulieu A, Quismorio FP, Jr., Friou GJ, Vayuvegula B, Mirick G. (1979) IgG antibodies to double-stranded DNA in systemic lupus erythematosus sera. Independent variation of complement fixing activity and total antibody content. *Arthritis Rheum* 22:565-570.

Bereczky Z, Balogh E, Katona E, et al. (2007) Modulation of the risk of coronary sclerosis/myocardial infarction by the interaction between factor XIII subunit A Val34Leu polymorphism and fibrinogen concentration in the high risk Hungarian population. *Thromb Res* 120:567-573.

Boekholdt SM, Sandhu MS, Wareham NJ, et al. (2006) Fibrinogen plasma levels modify the association between the factor XIII Val34Leu variant and risk of coronary artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *J Thromb Haemost* 4 2204-2209.

Boncz I, Sebestyén A, Pál M, Sándor J, Ember I. (2003) A méhnyakrákszűrések egészség-gazdaságtani elemzése. *Orvosi Hetilap* 144:713-717.

Boncz I, Sebestyén A, Ember I. (2007) Organized, nationwide cervical cancer screening programme in Hungary. *Gynecol Oncol* 106:272-273.

Boros J. (2005) *Egészségmagatartás*. In: Országos Egészségfelmérés 2003: Kutatási jelentés. Budapest, Országos Epidemiológiai Központ.

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.

Butt C, Zheng H, Randell E, et al. (2003) Combined carrier status of prothrombin 20210A and factor XIII-A Leu34 alleles as a strong risk factor for myocardial infarction: evidence of a gene-gene interaction. *Blood* 101:3037-3041.

Canavy I, Henry M, Morange PE, et al. (2000) Genetic polymorphisms and coronary artery disease in the south of France. *Thromb Haemost* 83:212-216.

Chuck A. (2010) Cost-effectiveness of 21 alternative cervical cancer screening strategies. *Value Health* 13:169-179.

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.

Coope J, Warrender TS. (1986) Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patient in primary care. *BMJ* 293:1145-1151.

Corral J, Gonzalez-Conejero R, Iniesta JA, et al. (2000) The FXIII Val34Leu polymorphism in venous and arterial thromboembolism. *Haematologica* 85:293-297.

Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekbom T, Wester PO. (1991) Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 338:1281-1285.

D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. (1994) Stroke risk profile: Adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 25:40-43.

Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. (1988) Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health* 78:676-679.

Doggen CJ, Reiner AP, Vos HL et al. (2003) Two factor XIII gene polymorphisms associated with a structural and functional defect and the risk of myocardial infarction in men. *J Thromb Haemost* 1:2056-2058.

European health for all database. Users' manual. (2003) Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. p 13.

European hospital morbidity database [offline database]. (2006) Copenhagen, WHO Regional Office for Europe.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. (2002) Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356-359.

Fox KM. (2003) Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 362:782-788.

Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. (2006) Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 27:1341–81.

Franco RF, Pazin-Filho A, Tavella MH, et al. (2000) Factor XIII val34leu and the risk of myocardial infarction. *Haematologica* 85:67-71.

Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. for the Cardiovascular Health Study Research Group. (1991) The cardiovascular health study: Design and rationale. *Ann Epidemiol* 1:263-276.

Gemmati D, Serino ML, Ongaro A, et al. (2001) A common mutation in the gene for coagulation factor XIII-A (Val34Leu): a risk factor for primary intracerebral hemorrhage is protective against atherothrombotic diseases. *Am J Hematol* 67:183-188.

Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Ortendahl J, et al. (2007) Modeling human papillomavirus and cervical cancer in the United States for analyses of screening and vaccination. *Popul Health Metr* 5:11.

Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Ortendahl J, et al. An individual-based stochastic microsimulation of human papillomavirus and cervical cancer in the United States. Supplemental technical information. Model structure, parameterization, calibration, evaluation, screening and vaccination strategies.
http://www.pophealthmetrics.com/content/5/1/11/additional/. [letöltve: 2009. március 3.].

Grundy SM. (2008) Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:629-636.

Hajioff S, McKee M. (2000) The health of the Roma people: a review of the published literature. *J Epidemiol Community Health* 54:864-869.

Hancer VS, Diz-Kucukkaya R, Bilge AK et al. (2006) The association between factor XIII Val34Leu polymorphism and early myocardial infarction. *Circ J* 70:239-242.

Hanley JA, McNeil BJ. (1982) The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143:29-36.

Hansson L. (1994) The BBB Study: the effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side effects, morbidity and mortality in "well-treated" hypertensive patients. Behandla Blodtryck Battre. *Blood Press* 3:248-254.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. for the HOT Study Group. (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351:1755-1762.

Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. (1984) Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med* 3:143-152.

Harrell FE, Lee KL, Mark DB. (1996) Multivariable prognostic models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 15:361-387.

Health for all database [offline database]. (2007) Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. http://www.euro.who.int/hfadb (letöltve 2007.02.20)

Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. (1993) The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22(4 suppl A):6A–13A.

Hochberg MC. (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725.

Hofman A, Grobbee DE, DeJong PTVM, van den Ouweland FA. (1991) Determinants of disease and disability in the elderly. The Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 7:403-422.

Hosmer DW, Lemeshow S. (1989) *Applied Logistic Regression*. New York, Wiley.

Inotai A, Kaló Z, Mészáros Á. (2009) Egészség-gazdaságtani modellek szerepe a döntéshozatal előkészítésében. Acta Pharmaceutica Hungarica. 2:63-69.

Kaló Z, Inotai A, Nagyjánosi L. (2009) *Egészség-gazdaságtani fogalomtár: Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése.* Budapest, Professional Publishing.

Kakko S, Elo T, Tapanainen JM, et al. (2002) Polymorphisms of genes affecting thrombosis and risk of myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 32:643-648.

Kannel WB, Gordon T, Offutt D. (1969) Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969;71:89-105.

Kannel WB, Feinleib M. (1972) Natural history of angina pectoris in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 29:154-163.

Kaplan N. (1998) J-curve not burned off by HOT study. *Lancet* 351:1748-1749.

Kiss C, Poor G, Donath J, et al. (2003) Prevalence of obesity in an elderly Hungarian population. *Eur J Epidemiol* 18:653-657.

Kobbervig C, Williams E. (2004) FXIII polymorphisms, fibrin clot structure and thrombotic risk. *Biophys Chem* 112:223-228.

Kohler HP, Stickland MH, Ossei-Gerning N, et al. (1998) Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infarction. *Thromb Haemost* 79:8-13.

Kósa K, Lénárt B, Ádány R. (2002) A magyarországi cigány lakosság egészségi állapota. *Orvosi Hetilap* 143:2419-2426.

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 97:853-859.

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

Kovács A, Döbrössy L, Budai A, et al. (2008) Cervical screening in Hungary: why does the “English model” work but the “Hungarian model” does not? *Eur J Gynaecol Oncol* 29:5-9.

Koupilová I, Epstein H, Holcík J, Hajioff S, McKee M. (2001) Health needs of the Roma population in the Czech and Slovak Republics. *Soc Sci Med* 53:1191-1204.

Levy D, Brink S. (2005). *A change of heart: how the Framingham Heart Study helped unravel the mysteries of cardiovascular disease.* New York, Knopf Doubleday Publishing Group.

Lim BC, Ariens RA, Carter AM, et al. (2003) Genetic regulation of fibrin structure and function: complex gene-environment interactions may modulate vascular risk. *Lancet* 361:1424-1431.

Liu CC, Ahearn JM. (2009) The search for lupus biomarkers. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23:507-523.

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.

Lumley T, Kronmal RA, Cushman M, Manolio TA, Goldstein S. (2002) A stroke prediction score in the elderly: Validation and Web-based application. *J Clin Epidemiol* 55:129-136.

Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, et al. (2002) Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst* 94:1469-1483.

Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O'Leary DH, Price TR, for the CHS Collaborative Research Group. (1996) Short-term predictors of incident stroke in adults. *Stroke* 27:1479-1486.

Marin F, Roldan V, Sogor F. (2002) Factor XIII Val34Leu polymorphism and premature myocardial infarction. (Spanish) *Rev Esp Cardiol* 55:1106-1107.

Mark SD, Robins JM. (1993) Estimating the causal effect of smoking cessation in the presence of confounding factors using a rank preserving structural failure time model. *Stat Med* 12:1605-1628.

Martinez MA, Puig JG, Mora M, et al.; MAPA (Monitorización Ambulatoria de la Presio´n Arterial) Working Group. (2008) Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MADRIC (MADrid RIesgo Cardiovascular) study. *Metabolism* 57:1232-1240.

Matei C, Pop I, Jurcut R, et al. (2008) Romanian multicentric study of the prevalence of metabolic syndrome – ROMES. *Hellenic J Cardiol* 49:303-309.

McKee M, Zatonski W. (1998) How the cardiovascular burden of illness is changing in eastern Europe. *Evid Based Cardiovasc Med* 2:39-41.

Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, et al. (2005) Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 15:250-254.

Miettinen OS. (1983) The need for randomization in the study of intended effects. *Stat Med* 2:267-271.

Miettinen OS. (1985) The "case-control" study: valid selection of subjects. *J Chronic Dis* 38:543-548.

Miettinen OS, Caro JJ. (1989) Medical research on a complaint: orientation and priorities. *Ann Med* 21:399-401.

Miettinen OS, Karp I. (2012). *Epidemiological research: an introduction.* Dordrecht, Springer.

Mikkola H, Syrjala M, Rasi V, et al. (1994) Deficiency in the A-subunit of coagulation factor XIII: two novel point mutations demonstrate different effects on transcript levels. *Blood* 84:517-525.

Milligan P, Njie A, Bennett S. (2004) Comparison of two cluster sampling methods for health surveys in developing countries. *Int J Epidemiol* 33:469-476.

Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, et al. (1998) Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 91:626-631.

Mokan M, Galajda P, Pridavkova D, et al. (2008) Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. *Diabetes Res Clin Pract* 81:238-242.

Moon CH, Park HK, Nam JS, Im JS, Baek SH. (2010) Relationship between vertical skeletal pattern and success rate of orthodontic mini-implants. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 138:51–57.

Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. (2009) Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ* 4:b606.

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

MRC Working Party. (1992) Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 304:405-412.

Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. (2000) Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 132:810-819.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. (1999) Are women more vulnerable on alcohol effects? *Alcohol Alert* 46.

Nyári T, Kalmár L, Nyári C, et al. (2006) Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of low-risk women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 126:246-249.

Odeberg J, Freitag M, Odeberg H, et al. (2006) Severity of acute coronary syndrome is predicted by interactions between fibrinogen concentrations and polymorphisms in the GPIIIa and FXIII genes. *J Thromb Haemost* 4:909-912.

O'Donell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al. (1997) Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 95:1132-1137.

O'Toole L, Grech ED. (2003) Chronic stable angina: treatment options. *BMJ* 326:1185-1188.

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.

Pelletier KR. (2011) A review and analysis of the clinical and cost-effectiveness studies of comprehensive health promotion and disease management programs at the worksite: update VIII 2008 to 2010. *J Occup Environ Med* 53:1310-1331.

Pete I, Tóth V, Bösze P. (1998) The value of colposcopy in screening cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 19:120-122.

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.

Piko BF, Fitzpatrick KM. (2007) Socioeconomic status, psychosocial health and health behaviours among Hungarian adolescents. *Eur J Public Health* 17:353-360.

Pitsavos C. (2008) The prevalence of the metabolic syndrome is high in Balkan countries. *Hellenic J Cardiol* 49:310-311.

Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. (2001) A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 323:75-81.

Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. (2004) Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 364:849e57.

Reiner AP, Frank MB, Schwartz SM, et al. (2002) Coagulation factor XIII polymorphisms and the risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women. *Br J Haematol* 116:376-382.

Reiner AP, Heckbert SR, Vos HL, et al. (2003) Genetic variants of coagulation factor XIII, postmenopausal estrogen therapy, and risk of nonfatal myocardial infarction. *Blood* 102:25-30.

Richert-Boe KE, Humphrey LL. (1992) Screening for cancers of the cervix and breast. *Arch Intern Med* 152:2405-2411.

Roldan V, Corral J, Marin F, et al. (2003) Role of factor XIII Val34Leu polymorphism in patients <45 years of age with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 91:1242-1245.

Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RL. (1982) *Cardiovascular Survey Methods*. Geneva, World Health Organization.

Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. 2nd ed. (1998) Philadelphia: Lipincott-Raven Publishers. pp 9-11.

Santos AC, Barros H. (2003) Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults. *Public Health* 117:430-437.

Saunderson TR, Langford IH. (1996) A study of the geographical distribution of suicide rates in England and Wales 1989-92 using empirical Bayes estimates. *Soc Sci Med* 43:489-502.

Selmer R. (1992) Blood Pressure and twenty-year mortality in the city of Bergen, Norway. *Am J Epidemiology* 136:428-440.

SHEP Cooperative Research Group. (1991) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in old persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 265:3255-3264.

Siebert U, Sroczynski G, Hillemanns P, et al. (2006) The German cervical cancer screening model: development and validation of a decisionanalytic model for cervical cancer screening in Germany. *Eur J Public Health* 16:185-192.

Singh GK, Hoyert DL. (2000) Social epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis mortality in the United States, 1935-1997: trends and differentials by ethnicity, socioeconomic status, and alcohol consumption. *Hum Biol* 72:801-820.

Smeenk R, Brinkman K, van den Brink H, et al. (1990) Antibodies to DNA in patients with systemic lupus erythematosus. Their role in the diagnosis, the follow-up and the pathogenesis of the disease. *Clin Rheumatol* 9:100-110.

Smith J, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. (2008) Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 43:S5-25.

Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. (1997) Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. *Lancet* 350:757-764.

Stata Technical Bulletin Reprints: Volume 7. (1998a) College Station, Texas, StataCorp LP. pp 100-108.

Stata Technical Bulletin Reprints: Volume 7. (1998b) College Station, Texas, StataCorp LP. pp 125-133.

Sterne JAC, Tilling K. (2002) G-estimation of causal effects, allowing for time-varying confounding. *Stata J* 2:164-182.

Stolk RP, Pols HAP, Lamberts SWJ, de Jong PTVM, Hofman A, Grobbee DE. (1997) Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and hyperinsulinaemia in an elderly population. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 145:24-32.

Strandgaard S, Paulson OB. (1989) Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Am J Hypertens* 2:486-492.

Strandgaard S. (1991) Cerebral blood flow in the elderly: impact of hypertension and antihypertensive treatment. *Cardiovasc Drugs Ther Suppl* 6:1217-1221.

Sturfelt G, Truedsson L. (2005) Complement and its breakdown products in SLE. *Rheumatology* 44:1227-1232.

Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, et al. (2006) *Methods for meta-analysis in medical research.* Chicester: John Wiley & Sons Ltd.

Szende Á. (2002a) *Életminőség*. In: Boros J, Németh R, Vitrai J, (szerk). Kutatási Jelentés. Országos Lakossági Egészségfelmérés 2000. Budapest, Országos Epidemiológiai Központ.

http://193.225.50.35/dokumentum/OLEF_2000/kjelentes_lakossag_egeszsege.pdf. [Letöltve: 2010. június 1].

Szende A, Mogyorósy Z, Muszbek N, et al. (2002b) Methodological guidelines for conducting economic evaluation of healthcare interventions in Hungary: a Hungarian proposal for methodology standards. *Eur J Health Econ* 3:196-206.

Széles Gy, Vokó Z, Jenei T, et al. (2003) Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program kidolgozása, elindítása és működtetése Magyarországon. A magas vérnyomás, cukorbetegség és májzsugor prevalenciája. *Orvosi Hetilap* 144:1521-1529.

Széles Gy, Vokó Z, Jenei T, et al. (2005) A preliminary evaluation of a health monitoring programme in Hungary. *Eu J Pub Health* 15:26-32.

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

Rothfield NF, Stollar BD. (1967) The relation of immunoglobulin class, pattern of anti-nuclear antibody, and complement-fixing antibodies to DNA in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 46:1785-1794.

Truelsen T, Lindenstrøm E, Boysen G. (1994) Comparison of probability of stroke between the Copenhagen City Heart Study and the Framingham Study. *Stroke* 25:802-807.

Valle RR, Eaton RB, Schnneider G, Schur PH. (1985) Complement activation by antibodies to DNA in systemic lupus erythematosus measured by enzyme immunoassay. *Clin Immunol Immunopathol* 34:345-354.

Vamos EP, Kopp MS, Keszei A, Novak M, Mucsi I. (2008) Prevalence of diabetes in a large, nationally representative population sample in Hungary. *Diabetes Res Clin Pract* 81:e5-8.

Vitrai J, Vokó Z. (2002) Egészségmonitorozás, egészségfelmérés. *Orvostovábbképző Szemle* 7:12-17.

Vokó Z, Vitrai J, Ursicz G, Lépes P. (1999a) Egészségmonitorozás Magyarországon a XXI. században. Mit, miért, hogyan? *Népegészségügy* 1:28-33.

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. (2011a) *Az egészségi állapot demográfiai és társadalmi-gazdasági meghatározó tényezői Magyarországon*. In: Európai lakossági egészségfelmérés, 2009: Tanulmányok I. A lakosság egészégi állapota. Budapest, KSH.

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

Vokó Z. *Metaanalízis*. In: Muszbek L, Bereczky Zs (szerk.). (2011c) A klinikai kutatások tervezése és kivitelezése: elméleti és módszertani alapok. Budapest, Medicina Könyvkiadó.

Vokó Z. *A betegágy melletti döntéselemzés kiskátéja – Avagy, hogyan hasznosítsuk a klinikai kutatási eredményeket az egyéni döntéshozatalban*. (2012a) Literatura Medica, Budapest.

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

Warner D, Mansfield MW, Grant PJ. (2001) Coagulation factor XIII and cardiovascular disease in UK Asian patients undergoing coronary angiography. *Thromb Haemost* 85:408-411.

Wartiovaara U, Perola M, Mikkola H, et al. (1999) Association of FXIII Val34Leu with decreased risk of myocardial infarction in Finnish males. *Atherosclerosis* 142:295-300.

Wartiovaara U, Mikkola H, Szoke G, et al. (2000) Effect of Val34Leu polymorphism on the activation of the coagulation factor XIII-A. *Thromb Haemost* 2000; 84:595-600.

Whisnant JP, Brown RD, Petty GW, O'Fallon WM, Sicks JD, Wiebers DO. (1999) Comparison of population-based models of risk factors for TIA and ischemic stroke. *Neurology* 53:532-536.

Wilson PWF, Anderson KM, Kannel WB. (1986) Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham Study. *Am J Med* 80:3-9.

Wittek A, Sokalski B, Grzeszczak W, Strojek K. (2009) Prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors of industrial area in southern Poland. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117:350-353.

Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. (1991) Probability of stroke: A risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 22:312-318.

Yu MC, Yuan JM. (2004) Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127(5 Suppl 1):S72-78.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 342:145-53.

Zoon I. (2001) *On the Margins: Roma and Public Services in Romania, Bulgaria, and Macedonia*. New York, Open Society Institute.

12 AZ ÉRTEKEZÉSBEN FELHASZNÁLT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

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.

Széles Gy, Vokó Z, Jenei T, et al. (2003) Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program kidolgozása, elindítása és működtetése Magyarországon. A magas vérnyomás, cukorbetegség és májzsugor prevalenciája. *Orvosi Hetilap* 144:1521-1529.

Széles Gy, Vokó Z, Jenei T, et al. (2005) A preliminary evaluation of a health monitoring programme in Hungary. *Eu J Pub Health* 15:26-32.

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

Vitrai J, Vokó Z. (2002) Egészségmonitorozás, egészségfelmérés. *Orvostovábbképző Szemle* 2002;7:12-17.

Vokó Z, Vitrai J, Ursicz G, Lépes P. (1999a) Egészségmonitorozás Magyarországon a XXI. században. Mit, miért, hogyan? *Népegészségügy* 1:28-33.

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. (2011a) *Az egészségi állapot demográfiai és társadalmi-gazdasági meghatározó tényezői Magyarországon*. In: Európai lakossági egészségfelmérés, 2009: Tanulmányok I. A lakosság egészségi állapota. Budapest, KSH.

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

Vokó Z. *Metaanalízis*. In: Muszbek L, Bereczky Zs (szerk.). (2011c) A klinikai kutatások tervezése és kivitelezése: elméleti és módszertani alapok. Budapest, Medicina Könyvkiadó.

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