

SEMMELWEIS EGYETEM

DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2740.

KOLOSSVÁRY ENDRE LÁSZLÓ

**A vérkeringési rendszer normális és kóros működésének mechanizmusai
című program**

Programvezető: Dr. Benyó Zoltán, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Járai Zoltán, c. egyetemi tanár

A perifériás verőérbetegség ellátásának népességszintű vizsgálata Magyarországon

Doktori értekezés

Dr. Kolossváry Endre László

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Járai Zoltán, Ph.D., habilitált címzetes egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Keltai Katalin, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Palásthy Zsolt, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság elnöke:
Dr. Entz László, Ph.D., professzor emeritus

Komplex vizsga szakmai bizottság tagjai:
Dr. Landi Anna, PhD., főorvos
Dr. Becker Dávid, Ph.D, egyetemi tanár

Budapest
2022

TARTALOMJEGYZÉK

1.	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
2.	BEVEZETÉS (IRODALMI HÁTTÉR).....	6
3.	CÉLKITŰZÉSEK	13
4.	ALSÓ VÉGTAGI BEAVATKOZÁSOK BIZTOSITÁSI ADATBÁZISBAN TÖRTÉNŐ AZONOSÍTÁSA, AZ ÉRINTETT BETEGKÖR JELLEMZÉSE	14
4.1.	Irodalmi háttér	14
4.2	Célkitűzés.....	16
4.3	Módszertan	16
4.4	Eredmények.....	28
4.5	Megbeszélés	34
5.	AZ ALSÓ VÉGTAGI ÉRBETEGSÉGGEL KAPCSOLATOS BEAVATKOZÁSOK ELŐFORDULÁSÁNAK, IDŐTRENDJÉNEK ELEMZÉSE	40
5.1	Irodalmi háttér	40
5.2	Célkitűzés.....	42
5.3	Módszertan	42
5.4	Eredmények.....	43
5.5	Megbeszélés	60
6.	AZ ALSÓ VÉGTAGI ÉRBETEGSÉGGEL KAPCSOLATOS BEAVATKOZÁSOK TERÜLETI MINTÁZATÁNAK ELEMZÉSE.....	64
6.1	Irodalmi háttér	64
6.2	Célkitűzés.....	67
6.3	Módszertan	68
6.4	Eredmények.....	77
6.5	Megbeszélés	99
7.	KÖVETKEZTETÉSEK – AZ ÉRTEKEZÉS MEGÁLLAPÍTÁSAI.....	110

8.	ÖSSZEFOGLALÁS	114
9.	SUMMARY	115
10.	IRODALOM	116
11.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	141
11.1	A disszertációhoz kapcsolódó közlemények	141
11.2	További közlemények	143
12.	KÖSZÖNETNYILVÁNITÁS.....	147

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ÁEEK Állami Egészségügyi Ellátó Központ

AUC Appropriate Use Criteria

BASIL Bypass vs. Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg

BEST-CLI The Best Endovascular vs. Best Surgical Therapy for Patients with Critical Limb Ischemia

BNO Betegségek Nemzetközi Osztályozása

CABG Coronary Artery Bypass Graft (Koronária artéria bypass graft)

CAS Carotid Artery Stenting

CEA Carotid Endarterectomy

COPD krónikus obstruktív tüdőbetegség

CRITISCH Registry of First-line Treatments in Patients With Critical Limb Ischemia

CV Coefficients of Variation

EB Empirical Bayes

EFOP Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program

EMMI Emberi Erőforrások Minisztériuma

EQ Extremal Quotient

ESP 2013 European Standard Population 2013

ESRI Environmental Systems Research Institute

ESZCSM Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium

GAM Generalized Additive Model (Általánosított additív modell)

HTA Health Technology Assessment

HUNVASC DATA HUNgarian VASCcular DATA

ITM Oktatási Hivatal és az Innovációs és Technológiai Minisztérium

KSH Központi Statisztikai Hivatal

LAU Local administrative unit

MAUP Modifiable Areal Unit Problem (módosítható területi egység problémája)

MDT Multidiszciplináris Team

NAV Nemzeti Adó- és Vámhivatal
NEAK Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
NUTS Nomenclature of Territorial Units for Statistics (Statisztikai célú területi egységek nomenklatúrája)
OENO Orvosi Ellátási Formák Nemzetközi Osztályozása
OLS Ordinary Least Squares
PCI Percutaneous Coronary Intervention
PTCA Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
Q-Q kvantilis-kvantilis
RECORD Reporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data
SAVA Small Area Variation Analysis
SCV Systematic Component of Variation
SDEM Spatial Durbin Error Model
SEM Spatial Error Model
SIR Standardizált incidencia hányados
SQL Structured Query Language
STARD Standards for Reporting of Diagnostic Studies
STROBE Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TEA Thrombendarterectomy
UCV Unwarranted Clinical Variation

2. BEVEZETÉS (IRODALMI HÁTTÉR)

A perifériás verőérbetegség: az aortának és az aorta a koszorúereken kívüli ágainak progresszív szűkületével, elzáródásával, vagy éppen permanens tágulatával (aneurysma) járó kórkép. Szűkebb – és egyben világszerte elfogadott – értelemben a perifériás verőérbetegség, vagy arteriosclerosis obliterans alatt az alsó végtag artériáinak obliteratív megbetegedését értjük (1, 2).

A megbetegedés várhatóan a mind inkább a fenntarthatóság nehézségeivel küzdő egészségügyi rendszerek érdeklődési körébe került. Ennek oka összetett, azonban az előfordulás és gyakoribbá válás fontos elemként tekinthető.

A perifériás verőérbetegség előfordulásának epidemiológiai összefüggései

Az alsó végtagi verőérbetegség globálisan, valamint regionálisan kimutatható gyakoriságát egy szisztémás áttekintő elemzés adatai alapján becsülhetjük meg (3). A 2011-2019 között e kérdésben megjelent tanulmányok, a korábbi Global Peripheral Artery Disease Study (4), valamint a China Peripheral Artery Disease Study (5) közölt adatainak összegzése alapján (118 tanulmány, 33 ország) a globális előfordulás 5,56% (95% CI: 3,79–8,55) volt. A magasan fejlett országokban ez az érték valamelyest magasabbnak mutatkozott az alacsony fejlettségű országokkal összevetve (7,37%, 95% CI: 4,35–13,66, vs. 5,09%, 3,64–7,24). Ilyen módon 2015-ben 236,6 millió 25 évesnél idősebb beteg élt alsó végtagi érszűkülettel, 72,91% alacsony fejlettségű országokban. A magasan fejlett országok, szám szerint 16 között 8 európai ország szerepelt, amelyek közül Közép-Kelet Európát egyedül Lengyelország képviselte. Ezen országokban mutatkozott a legmagasabb regionális prevalencia (7,99%, 95% CI: 5,10–13,41) (3). Emellett a Global Peripheral Artery Disease vizsgálat kimutatta, hogy 2000-2010 közötti időszakban a betegség előfordulása 23,5%-kal növekedett (alacsony fejlettségű országokban 29%-kal, magasan fejlett országokban 13%-kal) (4).

A verőérszűkület fentiekben részletezett magas és növekvő előfordulását két populáció szintű folyamat, a demográfiai és az epidemiológiai átmenet magyarázhatja. A demográfiai átmenet fogalma az életkori, nemi sajátosságok populáció szintű változásait jelenti (6). Magyarország és a fejlett országok népessége ebből a szempontból az öregedés fázisát mutatják.

Ha a számok szintjén tekintjük ezt a folyamatot, akkor elmondható, hogy Magyarországon, 2003-2018 között az élve születések számának stagnálása ($9,3/10^4$ - $9,2/10^4$ fő/év, szélső értékek $8,8/10^4$ - $9,9/10^4$ fő/év) volt megfigyelhető, amit a szülési hajlandóság mérsékelten pozitív változása kísért (teljes termékenységi arányszám változás: 1,27-1,49) (7). Ez azonban a szülőképes nők számarányának csökkenésével járt együtt (2001-2016 közötti időszakban 10,5%-os csökkenés). Ezt a hatást erősítette az utóbbi népesség korösszetételének változása (2001-2016 közötti időszakban a 30 év alatti korcsoport 20%-ot meghaladó csökkenése és a 35-39 év közöttiek számarányának közel 30%-os növekedése) (8). Mindeközben az éves halálozási adatok rendre magasabb értékeket mutattak a születési adatokkal összevetve (2003-2018 között $13,4/10^4$ - $13,4/10^4$ fő/év, szélső értékek $12,8/10^4$ - $13,5/10^4$ fő/év), ami a népesség folyamatos csökkenését eredményezi (természetes fogyás $-4,1/10^4$ - $4,2/10^4$ fő/év szélső értékek $-3,1/10^4$ - $4,2/10^4$ fő/év) (8). A hasonló időszakra vonatkozó mérsékelt, döntően pozitív nettó migrációs arányszám (2000-2017 közötti szélső értékek $-0,1/10^4$ - $1,8/10^4$ fő/év) valamelyest csökkentették ezt az értéket (9). Ugyanebben az időszakban a születéskor várható átlagos élettartam növekedése (72,43-75,94 év, 4,5%-os növekedés) volt jellemző. A fenti tényezők a társadalom öregedéséhez vezetnek, amely kifejezhető a 65 éves, vagy annál idősebb népesség számarányának változásával (2003-2018 időszakban 23%-os növekedés, 15,4%-18,9%) (10), vagy az öregedési index (az idős korú népességnek (65–X éves) a gyermekkorú népességhez (0–14 éves) viszonyított aránya) megadásával. Utóbbi 2004-2018 között 97,6-130,2 volt. (11) A nyugdíjas életkort (65 év) megélők további várható élettartama Magyarországon 16,7 év (férfiak 14,5 év, nők 18,4 év). Ugyanez az adat 80 éves korban 7,8 év (férfiak 6,9, nők 8,2 év). (12)

A társadalom öregedése szoros összefüggést mutat az alsó végtagi érszűkület előfordulás növekedésével. A perifériás verőérbetegség incidencia az életkor előrehaladtával globálisan növekszik. A 80 évesnél idősebb életkor esetén a növekedés 35% volt. A növekedés egyik

hajtóerejeként a populáció öregedését jelölték meg (4). Az életkor 10 éves növekedése és az alsó végtagi verőérszűkület közötti kapcsolatot jelző esélyhányados összességében 1,39 (fejlett országok esetén 1,75, alacsony, illetve közepesen fejlett országok esetén 1,24) volt (4). Ha egy áttekintő tanulmányról részletgazdagabb konkrét epidemiológiai vizsgálatot tekintünk, akkor az alsó végtagi verőérbetegség és az életkor összefüggésének pontosabb képét nyerhetjük. A Rotterdam vizsgálatban 55 évnél idősebb népességben (7715 beteg) az érszűkület előfordulása 19,1% volt. Míg a prevalencia adat az 55-59 éves korcsoportban csak 6,6%, a 85 évesnél idősebb korcsoportban már 52% volt. A betegség előfordulás és az életkor összefüggése sokkal inkább exponenciális, mint lineáris összefüggést mutatott (13). A vizsgálat eredményeihez hasonlóan a GET ABI vizsgálat 65 évesnél idősebb populációjában a verőérszűkület előfordulása 20% volt (14).

A társadalom öregedése (demográfiai átmenet) mellett az adott populáció uralkodó betegségek mintázata is dinamikusan változik, ami az epidemiológiai átmenet fogalmával jelölhető. Ennek eredeti értelmezése a halálokok változására vonatkozott (15), azonban a betegség mintázatok változásának szerepe a perifériás verőérbetegség előfordulásának alakulásával kapcsolatosan is felvethető. Ennek lényegi eleme a verőérbetegség több kockázati tényezőjének gyakoribbá válása. Ezek közül kiemelt jelentőségű a cukorbetegség. Egy 751 populáció szintű vizsgálatokat összegző tanulmány adatai alapján (4,4 millió betegadat) az 1980-2014 közötti időszakban a diabetes prevalencia világszerte jelentősen növekedett. A prevalencia adatok számszerűen férfiakban 4,3%-ról 9%-ra, nőkben 5%-ról 7,9%-ra nőttek. A prevalencia növekedése, a populáció növekedése és öregedése miatt a teljes diabeteses populáció megnégyszereződött (108 vs. 422 millió fő) (16). Hasonló értelmű adat Magyarország vonatkozásában is ismeretes. Egy 2001-2016 közötti időszakot átfogó, populáció szintű elemzés szerint a diabetes prevalencia 2001-2011 között növekedett ($4950/10^5$ - $8135/10^5$ fő/év), amit egy 3 évig tartó plató fázis követett, majd enyhe csökkenés volt megfigyelhető. Mindezzel összefüggésben a diabetes incidenciája csökkenő értéket mutatott (17). A perifériás verőérbetegség gyakoriságának alakulásában a cukorbetegség előfordulásának globális változásai mellett más rizikótényezők, mint a magasvérnyomás, hiperlipidémia prevalencia szerepe is meghatározó lehet (18, 19).

Szintén az epidemiológiai átmenetként fogható fel, hogy az akut kardiovaszkuláris kórképekhez (stroke, szívinfarktus) köthető halálozás számottevően csökkent. Ennek háttérében az elmúlt évtizedekben fokozódó primer és szekunder kardiovaszkuláris prevenció, az adott kórkép kezelésének fejlődése, valamint eddigiekben nem feltárt tényezők valószínűsíthetők (20). Mindezen folyamatok hozzájárulnak a közvetlen életveszéllyel nem járó krónikus ateroszklerotikus eredetű megbetegedések (alsó végtagi verőérszűkület, demencia, krónikus veseelégtelenség) iránti figyelem növekedéséhez. Fontos hangsúlyozni, hogy a több szempontból változó népességben az alsó végtagi verőérszűkület nem önálló betegségként jelenik meg. Jellemző változás a betegpopulációt jellemző multimorbiditás, azaz számos a beteg életminőségét és életkilátását döntően befolyásoló egyéb megbetegedés együtt állása (21).

Az epidemiológiai adatok áttekintésekor feltűnik, hogy az alsó végtagi verőérszűkülettel kapcsolatos, nagyobb esetszámú, így reprezentatív összefüggéseket feltáró epidemiológiai vizsgálatok eredményei (betegség előfordulás, rizikó, prognózis, terápia) kevésbé elérhetőek más ateroszklerotikus megbetegedésekkel (pl. koszorúérbetegség) összehasonlítva (22).

Az evidenciák és ismeretek ilyen értelmű korlátozottsága mellett feltűnő az az aránytalanság is, ami az szakmai irányelvekben megfogalmazott ajánlásokat megalapozó vizsgálatok származási helyét illeti. Ezen epidemiológiai elemzéseket döntően az USA-ban, valamint Nyugat Európában végezték (2, 23-25). Abban a régióban (Közép-Kelet-Európa), amelyhez Magyarország is tartozik, nagy esetszámú, az alsó végtagi verőérszűkület különböző aspektusait tárgyaló elemzések korlátozottan elérhetőek (26). Magyarországon a kérdés annál is inkább tekinthető fontosnak, hiszen miközben a 2004 után az Európai Unióhoz a középkeleti régióból csatlakozó országok (Bulgária, Horvátország, Csehország, Észtország, Litvánia, Lettország, Magyarország, Lengyelország, Románia, Szlovákia, Szlovénia) a teljes európai népesség 20%-át képviselik, az ateroszklerózissal összefüggő egészségi mutatóikról több aggasztó adat látott napvilágot (27). Ilyen adat vált ismeretessé a kardiovaszkuláris halálozás (28), a koszorúér megbetegedéssel összefüggő halálozás (29, 30), az iszkémiás stroke (31), a hagyományos ateroszklerózis rizikótényezők (26), az alkohol

fogyasztás, dohányzás és más pszichoszociális, szocio-ökonómiai tényezők (32, 33), a kardiovaszkuláris megbetegedésekkel összefüggő életminőség (34) vonatkozásában.

Az alsó végtagi verőérbetegség populációs szintű jellemzését segítő tudományos adatok korlátozott elérhetősége mellett a problémakör ismertsége kimutathatóan alacsonyabb a közvélemény (35-37), az érbetegek (38), a gondozó családorvosok (39), valamint a képzésben résztvevő orvostanhallgatók körében is (40).

Összefoglalva, míg globálisan, a demográfia és epidemiológiai átmenettel kapcsolatban az alsó végtagi verőérszűkület előfordulása növekszik, az epidemiológiai jellegű tudományos adatok relatív hiánya és a tágabb értelmű társadalmi ismeretek korlátozott volta különös hangsúlyt ad a megbetegedés ellátásának aspektusait feltáró kutatásoknak.

A perifériás verőérbeteg ellátás elemzése

Miközben az alsó végtagi verőérszűkülettel kapcsolatos betegségteher valószínűsíthetően növekszik, elemi fontosságú, hogy az ezt mérséklő érbeteg ellátás hatékonysága, biztonságossága és fenntarthatósága, az egészségügyi döntések optimalizálása révén biztosított lehessen. Az epidemiológiai kutatások eredményei és az egészségügyi ellátás döntéshozói közötti kapcsolat, „híd” az egészségügyi technológia-értékelés (health technology assessment – HTA) keretében értelmezhető. Az EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégium szakmai irányelve szerint a HTA a gyógyító-megelőző eljárások (egészségügyi technológiák) értékelése az egyes eljárások alkalmazásának, illetve támogatásának a rövid és hosszú távú következményeit elemzi. Az eljárás-értékelés egy rendszerezett módszertan szerint készül, és kiterjed az adott eljárás hatásosságára, eredményességére, költségeire, hatékonyságára, alkalmazásának, illetve finanszírozásának etikai, gazdasági és politikai vetületére is. Alapvető célja az egészségügyi döntéshozók (pl. szolgáltatásvásárlók) döntéseinek támogatása. Ebben az értelemben az egészségügyi technológia alatt értendők mindazon eljárások, amelyeket a gyógyítás, a megelőzés, valamint az egészségfejlesztés során alkalmazunk. Így például a gyógyszerek, a gyógyászati segédeszközök, az oltások, a

vizsgáló módszerek (kémiai laboratóriumi eljárások vagy szövettan), a műtéti beavatkozások vagy a pszichoterápia (41).

Nemzetközi kitekintésben a HTA meghatározása (42), kihívásai (43), alkalmazásának fókuszpontjai (44) intenzív tudományos viták tárgyai. Ezzel összefüggésben világszerte az alkalmazás mikéntje, dimenzióinak preferenciái, intézményei jelentős különbségeket mutatnak (45). Az országok közötti különbségek Közép-Kelet Európán belül is megfigyelhetők (46), ahol az adatok és források hiánya miatt a HTA alkalmazás lehetőségei korlátozottak (47, 48). Az egészségügyi technológia elemzésének célja az ellátó rendszer teljesítményének mérése, a lehetséges okok feltárása, amit optimális esetben a javítást célzó intézkedések, beavatkozások tervezése kell, hogy kövessen. Ezután szükséges az intézkedések hatásának ellenőrzése, majd azok mind szélesebb körben való elterjesztése a folyamatos ellenőrzés, monitorozás fenntartása mellett. Ebben a folyamatban alapvető azon minőségi mutatók, indikátorok alkalmazása, amelyek az ellátás valamely jellegzetességét visszatükrözik és objektív összehasonlítás alapjául szolgálhatnak (49).

A Donabedian nevéhez fűződő, az egészségügyi ellátás minőségének elemzését tárgyaló modellben a szolgáltatás strukturális, folyamat, illetve végeredmény (kimenetel) típusú mutatókkal jellemezhető (50). A struktúra ebben az értelemben az ellátás környezeti, tárgyi, személyi feltételeit takarja. A folyamat alatt az ellátás mikéntjét értjük, míg az eredmény, a kimenetel a betegek egészségi állapotában bekövetkező változások összessége.

Az egészségügyi rendszer fenti koncepció menti elemzésének alapfeltétele, hogy a vizsgálat tárgyát képező betegcsoport számossága alapján reprezentatív legyen, egy adott földrajzi egység (város, megye, régió, ország) egészének ellátását tükrözze vissza. Ilyen jellegű vizsgálatot a szokásos epidemiológiai vizsgálatokhoz képest nagyobb mennyiségű adathalmaz elemzése tesz lehetővé (51-53). Ilyen adatmennyiség forrását képezhetik a nagy betegregiszterek (54, 55), valamint az egészségügyi ellátás szervezését, finanszírozását támogató biztosítási adatbázisok (56, 57). Ezen adatbázisok alkalmazása egyre jobban terjed az érbeteg ellátás területén is (58-60). Intenzív kutatás tárgya azon mutatók kiválasztása, amelyek az érbeteg ellátás minőségét tükrözik vissza (61-64). A konszenzusra törekvő szakértői csoportok egyeztetett álláspontja szerint (Delfi módszer), a perifériás

verőérbetegséggel kapcsolatban nagy egyetértéssel támogatott kimeneteli mutatók: major kardiovaszkuláris események (stroke, szívinfarktus, koszorúér revaszkularizáció, kardiovaszkuláris eseményhez köthető kórházi kezelés szüksége, általános halálozás, kardiovaszkuláris eseményhez köthető halálozás), alsó végtagi események (alsó végtagi major amputáció, alsó végtagi érbeavatkozás ismétlésének szüksége, sebfertőzés, járástávolság növekedése, Rutherford féle klinikai stádium változás) (63). Ezen mutatók közül az alsó végtagi verőérbetegség előrehaladott állapotával (akut iszkémia, vagy krónikus végtagot veszélyeztető iszkémia), valamint a cukorbetegséggel összefüggő végtagvesztés, amputáció kiemelt jelentőségű (65, 66). Az amputációk disztális kimeneteli indikátorok tekinthetők, ami azt jelenti, hogy a végtagvesztést megelőző események hosszú láncolatát tükrözik vissza (67, 68). A kimeneteli mutatók közös tulajdonsága, hogy éppen a többszörös meghatározottság miatt alakulásukat nehéz interpretálni. Sokkal inkább támogatják az ellátás anomáliát feltáró hipotézis felállítását. Ezzel szemben a folyamat mutatók sokkal konkrétabb módon tükrözik vissza az ellátás adott aspektusát, könnyen magyarázhatóan befolyásolhatóak. Mindazonáltal hátrányos, hogy kapcsolatuk a kimeneteli indikátorokkal gyakran nehezen kimutatható, a betegek számára értékük kérdéses, valamint túl specifikusak és nem tükrözik vissza az ellátás egészét (69). Az érbeteg ellátás folyamatainak minőségi mutatói lehetnek: statin kezelés, thrombocyta-aggregáció gátlás alkalmazása érbeavatkozáson átesettek esetén, gyógyszer kibocsátó stentek alkalmazása, pre- és posztoperatív boka/kar index meghatározás (55, 64). Ilyen értelemben az alsó végtagi érbeavatkozások körülményei különleges figyelmet érdemelnek.

3. CÉLKITŰZÉSEK

1. A Magyarországon a 2004-2019 közötti időszakban végzett, az alsó végtagi verőérbetegséggel kapcsolatos amputációk, érbeavatkozások biztosítási adatbázisban történő azonosítása, a beavatkozásokban részesülő beteg populáció demográfiai és klinikai jellemzése.
2. A Magyarországon a 2004-2019 közötti időszakban végzett, az alsó végtagi verőérbetegséggel kapcsolatos amputációk, érbeavatkozások előfordulásának, időtrendjének elemzése.
3. A Magyarországon az alsó végtagi verőérbetegséggel kapcsolatos amputációk és érbeavatkozások területi elemzése (az amputációs aktivitás európai országok közötti összehasonlítása, az amputációk, érbeavatkozások területi mintázatának vizsgálata, az amputációk járási mintázatát meghatározó tényezők feltárása, az alsó végtagi érbeavatkozások indokolatlan területi egyenlőtlenségének becslése).

4. ALSÓ VÉGTAGI BEAVATKOZÁSOK BIZTOSÍTÁSI ADATBÁZISBAN TÖRTÉNŐ AZONOSÍTÁSA, AZ ÉRINTETT BETEGKÖR JELLEMZÉSE

4.1. Irodalmi háttér

Az alsó végtagi amputációk a major kardiovaszkuláris eseményekhez hasonló végpontként foghatók fel (70). Ilyen értelemben a végtagvesztés tükrözi az érintettek eddigiekben leélt életük során felhalmozódott kockázati terhet. Az amputációs kockázat rendkívül összetett, elemei közé tartoznak az amputáltak demográfiai viszonyai, társbetegség mintázatuk, szocio-ökonómiai viszonyaik, valamint az egészségügyi ellátás elégtelensége (71-74). A kockázati tényezők felismerésének jelentősége szintén többrétű. Azonosításuk hozzájárulhat az érintett betegek egyéb kockázatának (ismételt amputációk, kórházi kezelés szüksége, halálozás) meghatározásához, megelőző egészségügyi stratégia (módosítható tényezők befolyásolása) tervezéséhez, valamint országok, régiók célzott összehasonlításához. Utóbbi esetben a kockázati tényezők mindegyike az összehasonlítás során zavaró tényezőként (confounder) tekintendő, és ilyen módon hatása valahogyan korrigálandó.

A rizikótényezők összetett hálózatának feltérképezése az ez irányú adatok hatékony beszerezhetőségét feltételezi. Kutatásunk módszertana (egészségügyi biztosítási adat elemzés) azonban számos olyan sajátossággal jellemezhető, ami ezt a törekvést jelentősen korlátozza. Szemben a hagyományos epidemiológiai kutatással, amely során a tudományos adatgyűjtés elsődleges célja a kutatás célkitűzése, esetünkben elsődlegesen finanszírozási céllal gyűjtött adatok másodlagos felhasználásáról van szó. Ennek során a mennyiségét tekintve jelentős adatgazdaság az adatok alacsony tudományos minőségével jár együtt (57).

Amikor az egészségügyi biztosítási adatok felhasználásával az amputáción átesett betegek jellemzésére törekszünk, módszertanilag legalább három problémára kell utalnunk, amelyek nagymértékben járulhatnak hozzá az eredmények bizonytalanságához. Ezek a (i) a kódolási

(diagnosztikus, beavatkozás kódok) hibák, szabálytalanságok kérdése, (ii) a rendelkezésre álló kódokon alapuló eset definíciók változékonysága, valamint (iii) a „megfigyelési idő”, azaz az adatgyűjtés időtartamának korlátozott volta. Az első kérdés az adat validitásra vonatkozik. Lényegében az a kérdés, hogy a biztosítási adatbázisban rögzített adatok milyen mértékben azonosíthatók az ellátás forrásdokumentumaiban. A biztosítási adat (diagnosztikus, vagy beavatkozás kód) hiánya, vagy helytelen alkalmazása nem csak pontatlansággal, hanem eseteként finanszírozás jellegű szándékkal is magyarázható (75, 76). A különböző betegségek esetén a diagnosztikus és a beavatkozás jellegű kódok validitása igen eltérő lehet.

Ami a második problémakört illeti, a kockázati tényezők feltárásakor az irodalomban nagyon sokféle eset definíció létezik, azaz a különböző kódok változatos kombinációit alkalmazták adott esemény vagy betegség megjelenés meghatározásakor. Ezek az algoritmusok különböző mértékben képesek azonosítani az adott esetet (77, 78).

Végezetül a kockázati tényezők feltárását nagy mértékben befolyásolja, hogy az adatgyűjtés milyen időszakra vonatkozik. Míg a hagyományos epidemiológiai kutatás során a betegadatok elérhetősége, a konkrét beteggel történő információcsere akár a születésig visszanyúló adatgyűjtést tesz lehetővé, a biztosítási adaton alapuló kutatás során adat csak arról az időszakról szerezhető be, amely az elemző számára elérhető. Ilyen értelemben a „visszatekintési idő” (look-back periódus) hossza jelentősen meghatározhatja az eredmények alakulását (79).

A három tényező összességében biztosan bizonytalanságot hoz a beteg populáció jellemzésekor. A diagnosztikus és beavatkozásokat leíró kódokon alapuló algoritmusok, amelyek adott eset felismerését szolgálják, mintegy az adott fenotípus azonosítás révén, lényegében a diagnosztikus eljárásokhoz hasonló értelemben szenzitivitással, specificitással, negatív és pozitív prediktív értékkel jellemezhető eszköznek tekintendők (80). Használatuk mellett validitásuk is vizsgálendő.

A fenti értelemben az egészségügyi biztosítási adatokon alapuló kutatás és közlés során figyelembeveendő irányelvek a diagnosztikus eljárások kutatása során alkalmazandó

Standards for Reporting of Diagnostic Studies (STARD) állásfoglalás (81), valamint az epidemiológiai vizsgálatok esetén javasolt Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) irányelv olyan kiterjesztése, amely kifejezetten az egészségügyi ellátás során keletkező adatok tudományos értékű felhasználásának elveit foglalja össze. Az utóbbi a Reporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data (RECORD) állásfoglalás (82).

4.2 Célkitűzés

A 2004. január 1. és 2019. december 31. közötti időszakban alsó végtagi amputációt elszenvedett, illetve alsó végtagi érbeavatkozáson átesett beteg populáció demográfiai és klinikai jellemzése

4.3 Módszertan

A kutatás módszertanáról általánosságban

Kutatásunk, amely a HUNVASCDATA vizsgálat (HUNgarian VASCcular DATA) nevet kapta, a teljes biztosított magyar népesség egészségbiztosítási adatait elemezve, az érbeteg ellátás különböző aspektusainak feltárását tűzte ki célul. Mindehhez az alsó végtagi amputációkat, mint alapvető kimeneteli mutatót, valamint az ellátás folyamatát jelző alsó végtagi érbeavatkozásokat tettük vizsgálódásunk tárgyává.

A kutatás szerkezetét tekintve a teljes magyar egészségügyi biztosítással bíró népesség retrospektív kohorsz vizsgálata. A kutatási adatbázis létrehozásának jogi alapjául szolgált, hogy Magyarországon a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisában rögzített, a teljes magyar egészségügyi biztosított népességre vonatkozó egészségügyi

adathalmaz további elemzés céljára az Állami Egészségügyi Ellátó Központ (ÁEEK) is átadásra kerül. Az ilyen értelmű adatkezelés törvényi háttérét képezi az Állami Egészségügyi Ellátó Központról szóló 27/2015. (II. 25.) Korm. rendelet, Az ÁEEK az információs önrendelkezési jogról és az információszabadságról szóló 2011. évi CXII. törvény (a továbbiakban: Info tv.), az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló 1997. évi XLVII. törvény (a továbbiakban: Eüak.), valamint a 76/2004. (VIII. 19.) ESzCsM rendelet az egyes személyazonosításra alkalmatlan ágazati (egészségügyi, szakmai) adatok körének meghatározására, gyűjtésére, feldolgozására vonatkozó részletes szabályokról. Az ÁEEK ez irányú tevékenysége a Nemzeti Infokommunikációs Stratégia részeként az „Elektronikus egészségügyi ágazati fejlesztések” című, EFOP-1.9.6-16-2017-00001. azonosítószámú kiemelt projektbe illeszkedik.

A HUNVASCDATA vizsgálat a fenti háttérű adatelemzés részeként, az ÁEEK és az Óbudai Egyetem között kötött kutatási megállapodáson nyugszik. A kutatás során a teljes magyar egészségügyi biztosított népesség egészségügyi adataiból azok az adatok kerültek lekérdezésre, amelyek az alsó végtagi verőérbetegséggel kapcsolatos amputációt és/vagy érbeavatkozást elszenvedett betegpopuláció tudományos értékű elemzését teszik lehetővé.

Az adatkezelés során a betegek egyedi adatkezelését a betegek személyes azonosítást megakadályozó kapcsolati kód alkalmazása tette lehetővé. Az anonim beteg adat ilyen értelmű használata miatt a kutatáshoz etikai engedély beszerzése nem volt szükséges.

A kutatási adatbázis adatai az ÁEEK adatbázisában tárolt, a teljes magyar biztosított népességre vonatkozó, járó és fekvő ellátáshoz köthető forgalmi adathalmazt relációs adatbázisából származtak. Ebben az adatok (mezők és rekordok) táblákba rendezettek, amelyek közötti kapcsolatot kulcsmezők teremtik meg. Az adatbázis ezen formáját kutatásra alkalmas analitikai adatbázissá kell alakítani. Ezt a lépést a relációs adatbázis kezelését végző SQL (Structured Query Language) strukturált lekérdező programnyelv használata teszi lehetővé, amely segítségével a külön táblákban rögzített diagnosztikus (betegségek nemzetközi osztályozására szolgáló kódrendszer - BNO), beavatkozás (OENO - Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása), valamint egyéb mezők fölhasználásával célzott

lekérdezések végezhetőek (83). Kutatásunk alapjául szolgáló, statisztikai elemzést lehetővé tevő adatbázist a fenti módszerrel történő lekérdezések eredményezték.

Az alsó végtagi beavatkozások biztosítási adatbázisban történő azonosítása

Elsőként a NEAK fekvőbeteg szakellátás beavatkozások törzsállományában meghatároztuk azokat a kódokat, amelyek alkalmazása azonosíthatta az alsó végtagi beavatkozások eseményeit. Az amputációk vonatkozásában boka alatti (minor amputáció), a boka feletti lábszár, illetve combszintű (major amputációk) beavatkozások kódjait az **1. táblázatban** tüntettük fel. Amennyiben egy kórházi kezelés során mind minor, mind major amputációs beavatkozás is történt, az esetet a major amputációk közé soroltuk. Az eseteként bekönyvelt oldaliság nem képezte elemzésünk tárgyát. Az amputációs csont zárásának vagy revíziójának megfeleltethető kódok önmagukban való alkalmazását nem tekintettük amputációs eseménynek. Acélból, hogy döntően az érbetegséggel, cukorbetegséggel kapcsolatos eseményeket rögzítsük, elemzésünkben kizártuk azokat az eseteket, amikor az amputációs beavatkozást tartalmazó ellátás során egyidejűleg az alsó végtagi csontrendszer daganatos eltérése lett megjelölve, vagy amikor baleset megtörténtét jelezte a kódolás. Az ezeket a kizárásokat megalapozó állapotok kódjait az **1. táblázatban** rögzítettem.

Az alsó végtagi érbeavatkozások tekintetében a NEAK fekvőbeteg szakellátás beavatkozások törzsállományában meghatároztuk azokat a kódokat, amelyek alkalmazásával azonosíthattuk az alsó végtagi nyílt érsebészeti, valamint endovaszkuláris beavatkozásokat. A beavatkozások kódjait a **1. táblázatban** tüntettem fel.

1. táblázat Eset definíciók során alkalmazott OENO és BNO kódok

Alsó végtagi amputációk

Minor amputációk

58450 Amputatio digiti pedis

58460 Amputatio pedis

Lábszárszintű amputációk

A fekvő kasszában az esethez az alábbi OENO-k közül legalább az egyik rögzítésre került:

58470 Amputatio cruris

58471 Amputatio pedis in regione malleoli

Combszintű amputációk

A fekvő kasszában az esethez az alábbi OENO-k közül legalább az egyik rögzítésre került:

58490 Amputatio abdominopelvicus

58480 Amputatio femoris

Major amputációk

58470 Amputatio cruris

58471 Amputatio pedis in regione malleoli

58490 Amputatio abdominopelvicus

58480 Amputatio femoris

Az amputációs események közül kizárására kerülő esetek (BNO kódok egyidejű alkalmazása esetén)

C4020 Az alsó végtag hosszú csontjainak rosszindulatú daganata
C4021 Combcsont rosszindulatú daganata
C4022 Lábszárcsontok rosszindulatú daganata
C4030 Az alsó végtag rövid csontjainak rosszindulatú daganata
C4080 Végtagok csontjának és ízületi porcának átfedő rosszindulatú daganata
C4090 Végtagcsont és ízületi porc rosszindulatú daganata, k.m.n.
C4140 Medencecsontok, keresztcsont és farokcsont rosszindulatú daganata
C4180 Csont és ízületi porc átfedő elváltozása, rosszindulatú daganata
C4190 Csont és ízületi porc rosszindulatú daganata, k.m.n.
C4370 Az alsó végtag rosszindulatú melanomája, beleértve a csípőt
C4471 Az alsó végtag bőrének rosszindulatú daganata, spinalioma
C4472 Az alsó végtag bőrének rosszindulatú daganata, egyéb sejttípus
C4720 Az alsó végtag, csípő perifériás idegeinek rosszindulatú daganata
C4920 Az alsó végtag, csípő kötőszöve és lágyrészeinek rosszind. daganata
C7650 Alsó végtag rosszindulatú daganata
illetve
v*, w*, T*, Y85-87*, Y22-Y36*

Nyitott érsebészeti műtéti beavatkozások

5381C TEA aorto-biiliaca
5381D TEA femoralis (communis)
53854 Vénás femoro-poplitealis bypass
53855 V. poplitea bypass
53856 V. femoro-cruralis bypass
53857 Vénás bypassok extraanatomicus
53915 Homograft beültetés
53934 Áthidalás műanyaggal
53935 Extraanatomicus áthidalás vénával
53936 Extraanatomicus áthidalás műanyaggal

- 53933 Áthidalás vénával
- 53942 Reoperatio korai reocclusio miatt
- 53815 TEA aorta
- 53816 TEA iliaca
- 53817 TEA ilio-femoralis
- 53818 TEA a.fem.superficialis
- 53819 TEA poplitea
- 53812 TEA profunda fem.
- 53825 Érresectiók, reimplantatiók ilio-femoralis
- 53826 Érresectiók, reimplantatiók profunda fem.
- 53827 Érresectiók, reimplantatiók a. fem. superficialis
- 53833 Interpositio aorto-aorticus
- 53834 Interpositio aorto-bifemoralis
- 53835 Interpositio aorto-femoralis
- 53836 Interpositio ilio-femoralis
- 53837 Interpositio femoro-poplitealis
- 53838 Interpositio femoro-femoralis crossover
- 5383A Interpositio aorto-iliacalis
- 5383B Interpositio bi-iliacalis
- 5383C Interpositio aorto-renalis
- 5383D Interpositio axillo-femoralis
- 5383E Interpositio axillo-bifemoralis
- 5383F Műanyag bypass obturator
- 5383G Műanyag bypass, egyéb
- 5383H Interpositio profundo-femoralis
- 5383I Interpositio implantato profundalis
- 5385C Vénás bypassok extraanatomicus, alsó végtag erein
- 5383U Interpositio femoro-cruralis
- 53935 Extraanatomicus áthidalás vénával
- 53936 Extraanatomicus áthidalás műanyaggal

- 5393B Áthidalás vénával az alsó végtag erein
- 5393C Áthidalás műanyaggal az alsó végtag erein
- 5395A TEA + foltpasztika
- 53944 Desobliteratio, késői graftocclusio miatt
- 53945 Graftcsere, késői graftocclusio miatt
- 5394C Desobliteratio az alsó végtag erein, késői graftocclusio miatt
- 53945 Graftcsere, késői graftocclusio miatt
- 53825 Érresectiók, reimplantációk ilio-femoralis
- 53826 Érresectiók, reimplantációk profunda fem.
- 53827 Érresectiók, reimplantációk a. fem. superficialis
- 53805 Embolectomia aortae
- 53806 Iliaca embolectomia
- 53807 Femoralis embolectomia
- 53808 Poplitea embolectomia
- 5380G Iliaca embolectomia katéterrel
- 5380H Femoralis embolectomia katéterrel

Endovaszkuláris beavatkozások

- 33992 Percutan transvasalis atherectomia/embolektomia
- 33973 Insertio endoprothesis intravascularis p.angiogr.
- 33975 Percután stent beültetés perifériás erekbe
- 53953 Angioplastica extremitatis inferioris
- 53954 Angioplastica aa.pelveos
- 5396A Angioplastica extremitatis inferioris
- 5396B Angioplastica aa.pelveos
- 01040 Perifériás erek vascularis stentje

Percutan koszorúér beavatkozások (PCI)

5396F Coronaria angioplastica RCA (jobb coronária) ágon
5396G Coronaria angioplastica IVP (r. interventricularis posterior)
5396H Coronaria angioplastica RV (r. retroventricularis) ágon
5396I Coronaria angioplastica LAD-RDA (elülső leszálló) ágon
5396J Coronaria angioplastica D (r. diagonalis) ágon
5396K Coronaria angioplastica CX (r. circumflexus) ágon
5396L Coronaria angioplastica OM (obtus marginalis) ágon
5396M Coronaria angioplastica IM (intermedier) ágon
5396N Coronaria angioplastica LM (bal coronaria fő) ágon
5396O Coronaria angioplastica bypass ágon
53966 Coronaria angioplastica, PTCA, további coronaria ágon
33970 PTCA
33974 Coronaria stent beültetés
33976 Coronaria stent beültetés további coronária ágba
33981 Coronaria stent beültetés RCA (jobb coronária) ágba
33982 Coronaria stent beültetés IVP (r. interventricularis posterior)
33983 Coronaria stent beültetés RV (r. retroventricularis) ágba
33984 Coronaria stent beültetés LAD-RDA (elülső leszálló) ágba
33985 Coronaria stent beültetés D (r. diagonalis) ágba
33986 Coronaria stent beültetés CX (r. circumflexus) ágba
33987 Coronaria stent beültetés OM (obtus marginalis) ágba
33988 Coronaria stent beültetés IM (intermedier) ágba
33989 Coronaria stent beültetés LM (bal coronaria fő) ágba
3398A Coronaria stent beültetés bypass ágba
1339 Gyógyszerkibocsátó coronaria stent
53963 Coronaria angioplastica, PTCA, elváltozásonként
53966 Coronaria angioplastica, PTCA, további coronaria ágon
01339 Gyógyszerkibocsátó coronaria stent

Koszorúér bypass sebészeti beavatkozások (CABG)

- 53601 TEA jobb coronarian
- 53602 TEA LAD coronarian
- 53603 TEA CX coronarian
- 53611 Bypass a jobb coronarian és/vagy ágain
- 53612 Bypass a LAD coronarian és/vagy ágain
- 53613 Bypass a CX coronarian és/vagy ágain
- 53614 Bypass a jobb +LAD coronariákon és/vagy ágaikon
- 53615 Bypass a jobb+CX coronariákon és/vagy ágaikon
- 53616 Bypass a LAD +CX coronariákon és/vagy ágaikon
- 53617 Bypass a jobb +LAD+CX coronariákon és/vagy ágaikon
- 53621 Mammaria impl. jobb coronariara
- 53622 Mammaria impl. LAD coronariara
- 53623 Mammaria impl. CX coronariara
- 53624 Revascularisatio myocardi cum implant. arteriae
- 53625 Coronaria szűkület műtéti tágítása
- 53626 Jobb coronaria incisio (TEA nélkül, folttal is)
- 53627 LAD coronaria incisio (TEA nélkül, folttal is)
- 53628 CX coronaria incisio (TEA nélkül, folttal is)
- 53629 Bal főtörzs plasztika, v.saphena vagy a.pulm.folttal

Carotis nyitott érsebészeti beavatkozások

- 53810 TEA carotis
- 53811 TEA subclavia
- 53820 Érresectiók, reimplantációk carotis
- 53821 Érresectiók, reimplantációk subclavia
- 53822 Érresectiók, reimplantációk vertebralis
- 5381A TEA vertebralis
- 5381B TEA anonyma

5381E EEA carotis
5381F TEA carotis
5382G Carotis-subclavia transpositio
5382H Vertebralis-carotis transpositio
5383J Interpositio carotico-caroticus
5383K Interpositio subclavia-caroticus
5383L Interpositio axillo-caroticus
5383M Interpositio subclavia-subclavianus
5383N Interpositio carotico-subclavianus
5383P Interpositio carotico-caroticus
5383R Interpositio aorto-anonymalis
5383S Interpositio aorto-anonymo-caroticus sin.
5383T Interpositio aorto-subclavianus

Carotis endovaszkuláris beavatkozások

A fekvő kasszában az esethez az alábbi OENO-k közül legalább az egyik rögzítésre került:

53957 Angioplastica arteriae subclaviae
53958 Intracranialis percutan transluminális angioplastica
53959 Angioplastica arteriae anonymae
53960 Nyaki erekben végzett PTA érszűkület miatt stent beült.
53961 Nyaki percutan transluminaris angioplastica
5396E Angioplastica arteriae anonymae
01182 Vasculáris stent nyaki nagyerek angioplasztikájához

STROKE meghatározás

A fekvő kasszában az esethez az alábbi BNO-k közül BNOTIP = 1 vagy 3-on legalább az egyik rögzítésre került:

I60*,I61*,I63*, I66*

és a felvételi dátumhoz képest -1 +7 napon az alábbi OENO kódok valamelyikével (koponya) CT/MR vizsgálat készült:

- 34410 Agykoponya natív CT vizsgálata
- 34411 Agykoponya CT vizsgálat iv. kontrasztanyag adását követőleg
- 34412 Agykoponya CT vizsgálat natív plusz iv. kontrasztanyag adását követőleg
- 34490 CT angiográfia koponya
- 34914 Agykoponya natív MR vizsgálat
- 34915 Agykoponya MR vizsgálat natív plusz iv. kontrasztanyag adását követőleg

Akut szívinfarktus definíció

- I2100 Heveny elülső fali transmuralis szívizomelhalás
- I2110 Heveny alsó fali transmuralis szívizomelhalás
- I2120 Egyéb lokalizációjú heveny transmuralis szívizomelhalás
- I2130 Heveny transmuralis szívizomelhalás a lokalizáció megjelölése nélkül
- I2140 Heveny subendocardialis szívizomelhalás
- I2190 Heveny szívizomelhalás, k.m.n.
- I2191 Heveny szívizomelhalás, k.m.n. Q hullám nélkül
- I2200 Ismétlődő elülső fali szívizomelhalás
- I2210 Ismétlődő inferior szívizomelhalás
- I2280 Ismétlődő szívizomelhalás egyéb lokalizációban
- I2290 Ismétlődő szívizomelhalás nem meghatározott helyen

Az esemény definíció vonatkozásában, a továbbiakban a következő szabály szerint jártunk el. Különálló eseménynek tekintettük azokat a beavatkozásokat, amelyek akár egy kórházi kezelés ideje alatt, de különböző napra lettek rögzítve. Egy eseménynek tekintettük mindazon beavatkozásokat, amelyek ugyanazon napon lettek rögzítve. Amennyiben nyitott érsebészeti és endovaszkuláris beavatkozások egy ugyanazon napon is történtek, ezt az eseményt mindkét csoportba beleszámoltuk.

A különböző beavatkozásokon átesett populáció jellemzésekor a demográfiai leírást a nem megadásán túl a beavatkozáskor betöltött életkor biztosította. A továbbiakban törekedtünk arra, hogy mind részletesebb klinikai leírását adjuk a betegcsoportnak. Ennek során a fekvő és járóbeteg szakellátásban alkalmazott diagnózisok és beavatkozások kódtáblájának használatával kíséreltük meg a társbetegségek és a korábban elszenvedett vaszkuláris események, beavatkozások azonosítását.

A társbetegségek mintázatának meghatározásakor a BNO kód alapú, döntően a kórházi halálozás kockázatát meghatározó Elixhauser rendszert vettük alapul. Ez a rendszer 31 betegségcsoport azonosítását teszi lehetővé a kórállapotok ellátásakor alkalmazható BNO 10. kódok valamelyikének használata alapján (84). Egy adott betegség fennálltát akkor fogadtuk el, ha az adott BNO kód a fekvőbeteg ellátásban legalább egy alkalommal, a járóbeteg ellátásban pedig legalább két alkalommal rögzítésre került. A betegség megjelenését a visszatekintési periódusban elsőként azonosítható időponthoz kötöttük. Kiegészítésként meghatároztuk az Elixhauser score-t (van Walraven score), ami az egyes elemek súlyozott értékeinek (súlyok -7-től 12-ig) ötvözéséből álló, a teljes társbetegség teher leírására alkalmazható mutató, amely értéke -19 és +89 között van (85).

A betegek további jellemzése érdekében kísérletet tettünk arra, hogy a vizsgált betegek előtörténetében azonosítsuk azokat az eseményeket, amelyek más érterületi (koszorúér, agyi ér) megbetegedéseknek felelnek meg. Az ehhez alkalmazott, eset definíciókat megalapozó BNO és OENO kódokat az **1. táblázatban** tüntettem fel.

A szükséges adatgazdagság biztosítására két módon jártunk el. Elsőként az adott indexeseményt megelőző összes BNO, vagy OENO kód alapú állapotot azonosítottuk. A második alkalommal a teljes megfigyelési időszak (2004-2019) első két évének index eseményeit kihagytuk az elemzésből, így biztosítva azt, hogy az adatgyűjtés legalább kétéves visszatekintést („look-back periódus”) engedjen adott indexeseménytől visszatekintve.

4.4 Eredmények

Alsó végtagi amputációk

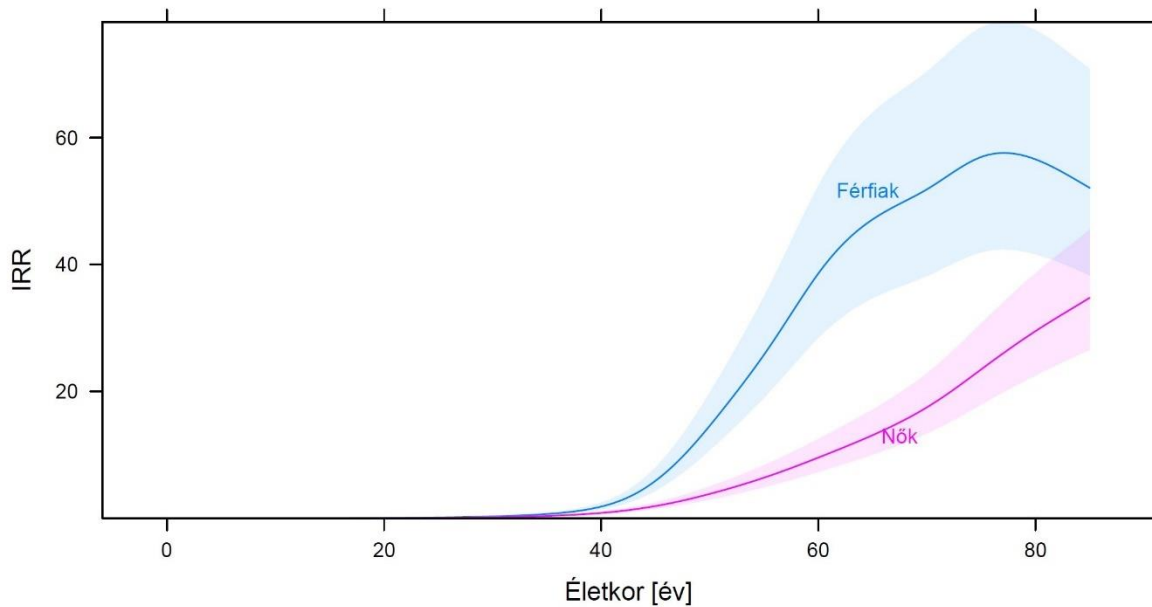
Az izolált csonkrevízió esetei kevesebb, mint 2%, a daganatos vagy baleset asszociálta esetek kevesebb, mint 10%-át képviselték az összes amputációs esetnek vélhető beavatkozások összességét. Ezen esetek kizárását követően a 2004-2019 közötti időszakban 137.846 amputációt detektáltunk, amely 84.043 beteget érintett. Ugyanebben a periódusban 67.934 boka feletti, major, valamint 69.912 boka alatti, minor amputációs epizód volt azonosítható. Az érintett betegkör 55.064, illetve 55.043 fő volt. A major amputációkat comb és lábszár amputációkra bontva a beavatkozások száma 47.292 (40.943 beteg), illetve 20.642 (18.391 beteg) volt. A major és minor amputációt elszenvedett betegek demográfiai és klinikai jellemzésének eredményei a **2. táblázatban** láthatók. Ezekből kiemelhető, hogy a primer amputációk aránya (az index eseményt megelőző 12 hónapban nem volt alsó végtagi revaszkularizációs kísérlet) major amputációk esetén 74%, minor amputációk tekintetében 78% volt. A minor és major amputációk aránya 1,03 volt.

Az adott index eseményt megelőző összes adattal számoló és a legalább kétéves „visszatekintési periódust” engedő eljárás, amely a 2004 és 2005-ben detektált index eseményeket kizárta az elemzésből, lényegében azonos eredményekkel szolgált az összes **2. táblázatban** szereplő változó vonatkozásában.

2. táblázat Az alsó végtagi amputációt elszenvedettek demográfiai és klinikai jellemzői (2004-2019)

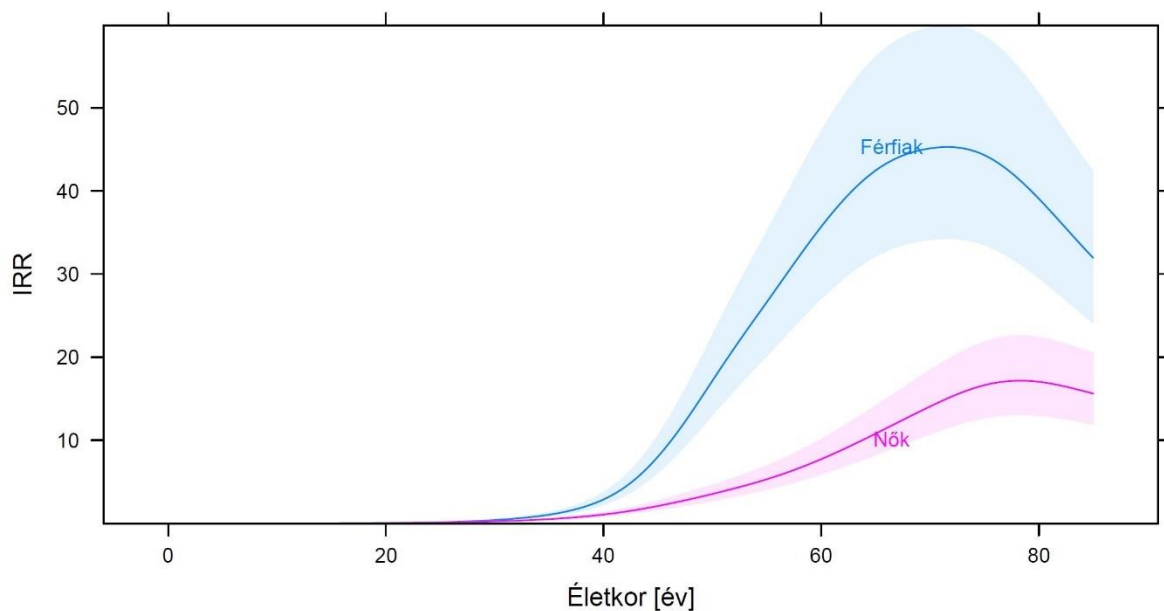
	Major amputációk	Minor amputációk
Beavatkozás szám	67.934	69.912
Érintett betegkör (fő)	55.064	45.736
Életkor (átlag±szórás)	65,9+/-11,1	63,58+/-11,2
Férfi/nő arány (%)	66/34	71/29
Ismétlődő beavatkozások arány (%)	19	35
Lábszár/comb amputációk aránya (%)	30,4/69,6	
Primer amputációk aránya (%)	74	78
Korábbi minor amputáció (%)	30	
Korábbi major amputáció (%)		5
Alsó végtagi verőérbetegség	94	87
Diabetes mellitus (%)	55	77
Hypertonia (%)	84	26
COPD (%)	38	26
Szívelégtelenség (%)	38	29
Veseelégtelenség (%)	15	13
Társbetegségek (Elixhauser) száma (átlag±szórás)	5,62±2,79	5,36±2,69
Elixhauser score (átlag±szórás)	11,39± 9,35	8,52± 8,59
Korábbi carotis artéria revaszkularizáció (CEA, vagy CAS) (%)	3	2
Korábbi stroke (%)	11	8
Korábbi bármely cerebrovaszkuláris megbetegedés (%)	14	9
Korábbi koszorúér revaszkularizáció (CABG, vagy PCI) (%)	2	2
Korábbi szívinfarktus (%)	3	2
Korábbi bármely koszorúér megbetegedés (%)	5	4
Korábbi bármely cerebrovaszkuláris, vagy koszorúér megbetegedés (%)	17	13

A demográfiai tényezők (életkor, nem) és a major, illetve minor amputációk számarányának összefüggését grafikusán demonstráltuk (1. ábra, 2. ábra)



1. ábra

Az alsó végtagi major amputációk (2004-2019) incidencia hányadosai (IRR) (95%-os konfidenciaintervallum színes sávval jelölve) férfiakban és nőkben az életkor függvényében, saját ábra



2. ábra

Az alsó végtagi minor amputációk (2004-2019) incidencia hányadosai (IRR) (95%-os konfidenciaintervallum színes sávval jelölve) férfiakban és nőkben az életkor függvényében, saját ábra

Alsó végtagi érbeavatkozások

2004-2019 között 186.030 alsó végtagi érbeavatkozás eseményt azonosítottunk, az érintett betegek köre 108.843 fő volt. A nyitott érsebészeti beavatkozások száma 113.044 (74.413 beteg), ugyanez az endovaszkuláris beavatkozások esetén 72.986 beavatkozás (55.043 beteg) volt. Összesen 11.584 olyan esetet (10.033 beteg) találtunk, amikor nyitott érsebészeti és endovaszkuláris érbeavatkozásnak megfelelő műtétek ugyanazon beteg esetén egy ugyanazon napon történtek (összes eset 6%-a). A betegek demográfiai, klinikai jellemzőit a **3. táblázatban** foglaltam össze.

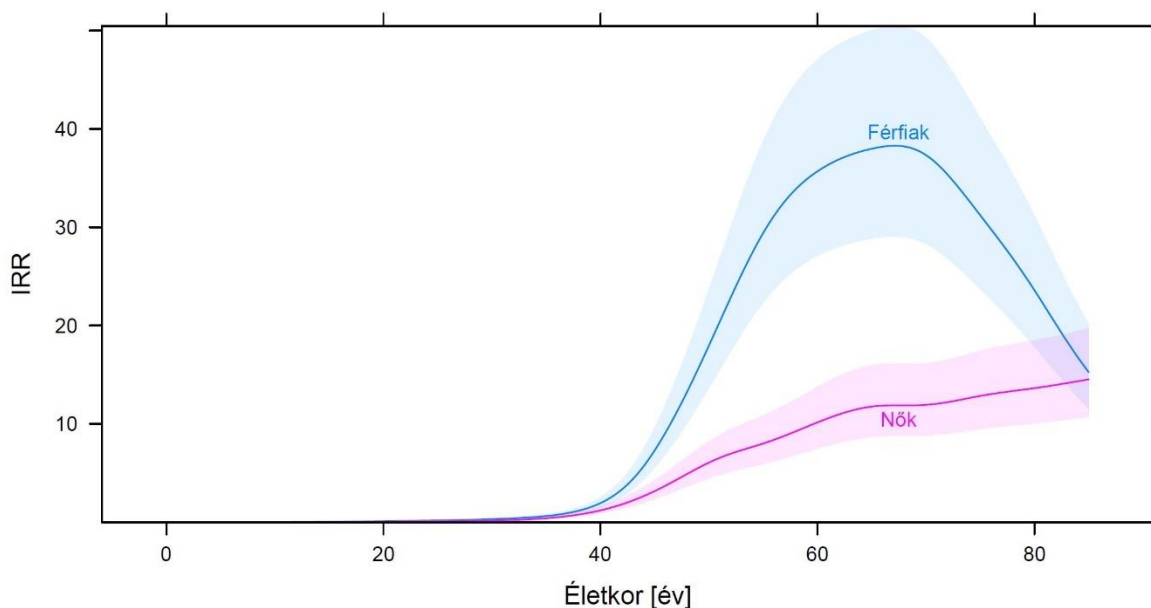
Hasonlóan az alsó végtagi amputációkhoz, az adott index érbeavatkozást megelőző összes adattal számoló és a legalább kétéves „visszatekintési periódust” engedő eljárás, amely a 2004 és 2005-ben detektált index eseményeket kizárta az elemzésből, lényegében azonos eredményekkel szolgált az összes **3. táblázatban** szereplő változó vonatkozásában.

3. táblázat Az alsó végtagi érbeavatkozásokban részesült betegek demográfiai és klinikai jellemzői (2004-2019)

	Nyitott érsebészeti beavatkozások	Endovaszkuláris beavatkozások
Beavatkozás szám	113.044	72.986
Érintett betegkör (fő)	74.413	55.043
Életkor (átlag±szórás)	62,02±10,69	62,6±10,5
Férfi/nő arány (%)	68/32	64/36
Ismétlődő beavatkozások arány (%)	33	25
Korábbi nyitott érsebészeti beavatkozás arány (%)		18
Korábbi endovaszkuláris beavatkozás arány (%)	17	
Korábbi minor amputáció (%)	5	8
Korábbi major amputáció (%)	4	4
Alsó végtagi verőérbetegség	94	88
Diabetes mellitus (%)	31	42
Hypertonia (%)	83	85
COPD (%)	43	37
Szívelégtelenség (%)	25	25
Veseelégtelenség (%)	7	11
Társbetegségek (Elixhauser) száma (átlag±szórás)	4,63±2,50	4,84±2,68
Elixhauser score (átlag±szórás)	8,99±8,20	8,79±8,40
Korábbi carotis artéria revaszkularizáció (CEA, vagy CAS) (%)	5	7
Korábbi stroke (%)	7	9

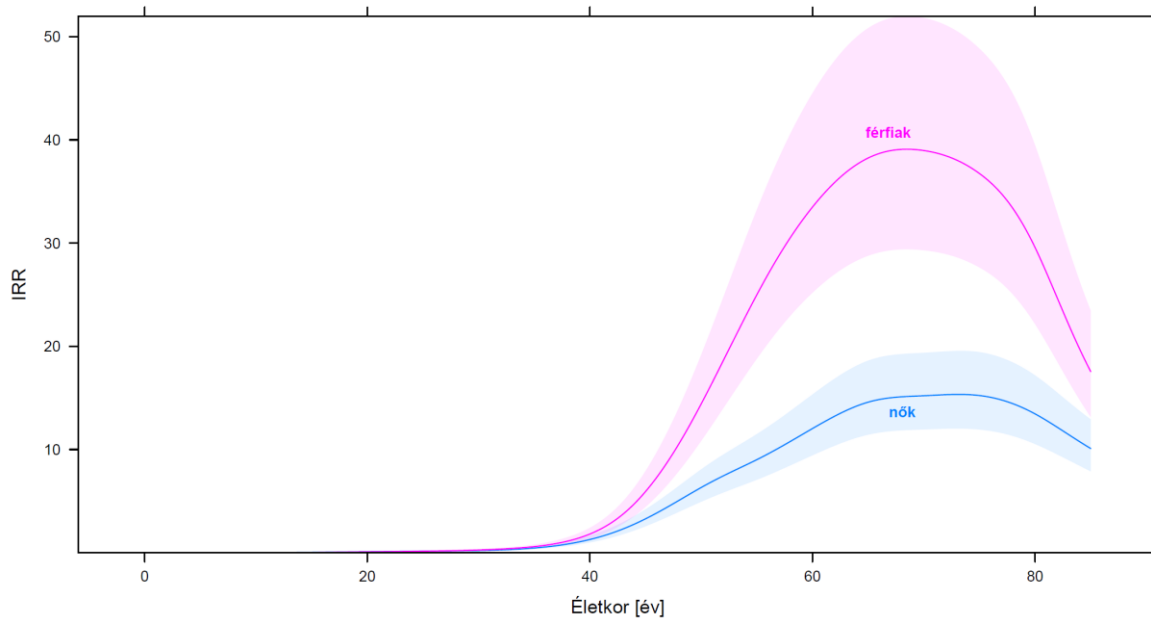
Korábbi bármely cerebrovaszkuláris megbetegedés (%)	11	14
Korábbi koszorúér revaszkularizáció (CABG, vagy PCI) (%)	3	4
Korábbi szívinfarktus (%)	2	2
Korábbi bármely koszorúér megbetegedés (%)	4	5
Korábbi bármely cerebrovaszkuláris, vagy koszorúér megbetegedés (%)	15	18

A demográfiai tényezők (életkor, nem) és az alsó végtagi érbeavatkozások számarányának összefüggését grafikusán demonstráltuk (3. ábra, 4. ábra)



3. ábra

Az alsó végtagi nyitott érműtétek (2004-2019) incidencia hányadosai (IRR) (95%-os konfidenciaintervallum színes sávval jelölve) férfiakban és nőkben az életkor függvényében, saját ábra



4. ábra

Az alsó végtagi endovaszkuláris beavatkozások (2004-2019) incidencia hányadosai (IRR) (95%-os konfidenciaintervallum színes sávval jelölve) férfiakban és nőkben az életkor függvényében, saját ábra

4.5 Megbeszélés

Elemzésünkben a teljes magyar egészségügyi biztosított népességben, az egészségügyi ellátás során elsődlegesen finanszírozási szándékkal rögzített adatok (diagnosztikus és beavatkozásokat azonosító kódok) felhasználásával, az azokból képzett algoritmusok segítségével azonosítottuk azokat, akik a megfigyelési periódus (2004-2019) során alsó végtagi amputáción estek át, vagy alsó végtagi érbeavatkozásban részesültek. A betegek azonosításán túl törekedtünk arra is, hogy a betegkört az alap demográfiai tulajdonságok megadása mellett a társbetegségek előfordulásának mintázatával is jellemezzük.

Az egészségügyi biztosítási adatok elemzésekor potenciális problémaként merül fel, hogy egy adott esemény, az azt elszenvedő beteg jellemzésekor a különböző tulajdonságok adatainak összegyűjtésekor az eredmény függ attól a visszatekintési időtől (look-back periódus), ahonnan az adat számunkra elérhető (86, 87). Az általunk vizsgált betegek jellemzésére használt változók számolásánál két módon jártunk el. Az összes 2004-2019 közötti adat felhasználása mellett a kalkulációt úgy is elvégeztük, hogy legalább kétéves visszatekintési időt biztosítandó, a vizsgálati periódus első két évében (2004-2005) az index eseményeket kizártuk az elemzésből. A két módszert összevetve a változók értékeiben érdemi különbséget nem találtunk, ami jelzi, hogy a teljes vizsgálati periódus hossza (16 év) már biztosítja a társbetegségek azonosítását (alacsony téves klasszifikációs hiba).

A beteg populáció fenotípusok meghatározásánál a beavatkozások rögzítését (amputációk, érbeavatkozások) megtörténtként tényszerűen elfogadtuk. Az amputációk vonatkozásában arra törekedtünk, hogy lehetőleg az ateroszklerotikus érbetegséggel, cukorbetegséggel kapcsolatos eseteket különítsük el. Mindezt a nemzetközi irodalomban elterjedt módon, azaz a traumatológiai esetek és a csontrendszeret érintő daganatos esetek kizárásával gondoltuk megalapozni (88, 89). Az amputációs csonkrevízió eseteit szintén kizártuk az elemzésből. Az összes alsó végtagi amputációs eseménynek így közel 90%-át ölelte fel elemzésünk. A beavatkozás és diagnosztikus kódok együttesén alapuló amputációs esemény azonosításának pozitív prediktív értéke a nemzetközi tanulmányok szerint 98-99%. A nem azonosított esetek aránya (fals negatív esetek) 1-4% között volt (90). Ami az alsó végtagi érbavatkozások kódjainak validitását illeti, nemzetközi adatot ezzel kapcsolatban nem találtunk. Mindazonáltal ezen beavatkozás kódok algoritmusba foglalása a perifériás verőérbetegek felismerésekor hathatósan segíthet (91). Elemzésünk további korlátját jelenti, hogy a beavatkozások pontos indikációja jelen kódolás gyakorlat mellett nem feltárható. Más országokban, más kódolási környezetben ilyen jellegű lehetőség elemzés tárgya (92). Emellett azt sem tudtuk kiértékelni, hogy adott beavatkozás melyik oldalon történt. Ilyen értelemben az általunk azonosított esetek a valós klinikai történések hozzávetőleges becsléseként értelmezhetők. A későbbiekben a kódolás validitásának magyarországi ellenőrzése, elemzése rendkívüli jelentőséggel bírna.

Az általunk alkalmazott diagnosztikus kód algoritmusok (Elixhauser társbetegség komponensek, akut kardiovaszkuláris történések) döntően a nemzetközi irodalomban megtalálható és validnak tekintett módszereken alapultak (93-95).

Elfogadva a fenti módszertani korlátokat, elemzésünk alapján az alsó végtagi amputációk és érbeavatkozásokban érintett betegpopuláció jellemzése, a nemzetközi irodalomban fellelhető közlésekkel összevetve bizonyos sajátosságokat és hasonlóságokat mutat.

A demográfiai jellemzőket tekintve feltűnő, hogy a magyarországi amputációra, vagy érbeavatkozásra kerülő betegcsoport 5-10 évvel fiatalabb (96-100). A férfi nem domináns érintettsége hasonló jellegzetesség. A cukorbetegség nagy gyakorisága, különösen a minor és major amputációk esetén nemzetközi tapasztalat. Az alsó végtagi érműtöttek esetén a cukorbetegség és komplex társbetegség teher valamelyes alacsonyabb az amputáltak csoportjához képest. Mindkét betegcsoportban a COPD viszonylag magas arányát láttuk, ami ha közvetve is csak, a dohányzás nagy gyakoriságát jelezheti. Ami az Elixhauser társbetegség klasszifikáció elemeit érinti, azok gyakorisága mintánkban magasabb volt a nemzetközi publikációkban találtaknál (101, 102), illetve más tanulmányok eredményével összehasonlítható (103).

A kutatás során azonosított nem alsó végtagi (koszorúér, agyi ér ellátási terület) ateroszklerotikus események előfordulása (13-18%) jól tükrözi, hogy az alsó végtagi verőérbetegség nem önálló, hanem más ateroszklerotikus kórállapotokkal átfedésben megjelenő fenotípus.

Elemzésünk során úgy találtuk, hogy azok aránya, akik az index eseményként tekintett alsó végtagi major amputáción úgy estek át, hogy az azt megelőző egy évben alsó végtagi revaszkularizációban nem részesültek (primer amputáció), átlagosan 74% volt. Ez arány a megfigyelési időszakban érdemben nem változott. Összehasonlításként a nemzetközi közléseket vizsgálva ez az arány 83% (Kanada, Ontario tartomány) (104), 71-59% (Finnország 2009-2018) (105), 54% (Amerikai Egyesült Államok, Medicare adat) (106), 76% (Dánia) volt (107). Ilyen értelemben a hazai helyzet legalább is összehasonlítható a külföldi eredményekkel, mindazonáltal a nem csökkenő tendencia kiemelhető. Az

eredmények interpretációját jelentősen nehezíti, hogy az nem ismeretes, hogy Magyarországon a primer amputáció melletti döntés azon alapszik-e, hogy a beteg érstátuszának tisztázását követően a beteget érrekonstrukcióra alkalmatlannak ítélik, vagy, hogy ilyen megfontolás, mint alternatíva nélkül kerül sor a beavatkozásra. Sajnos magyar adat erre nézve nem ismeretes, azonban a nemzetközi adatok nem keltnek illúziót. Az Amerikai Egyesült Államokban az alsó végtagi major amputációkat megelőzően a betegek 68,4%-a részesült bármely, az érstátusz megítélésére alkalmas diagnosztikus vizsgálatban (boka/kar index meghatározás 47,5%, duplex UH vizsgálat 38,7%, érfestés 31,1%, CT angiográfia 6,7%, MR angiográfia 5,6%). A vizsgált időszakban (2002-2010) az ilyen irányú vizsgálatok aránya növekedést mutatott (65,7-69,2%)(108). Hasonló adat ismeretes Németország vonatkozásában, ahol a major amputációkat megelőző három hónapban 81,8%-ban történt vizsgálat az érstátusz tisztázására (boka/kar index 23,4%, érfestés 58%) (109). Sajnos sejthető, hogy Magyarországon ezek az adatok kedvezőtlenebbek lehetnek. Ilyen értelmű adatgyűjtés nagy jelentőséggel bírna, mert egy fontos folyamat jellegű mutatóhoz jutnánk, ami az ellátás minőségét jellemezhetné. A primer amputációk arányának értékelésekor meg kell azt is jegyezni, hogy ez az ellátás nem tekinthető feltétlen hibás döntésként. Indikációjaként nem kizárólag az érrekonstrukció anatómiai okok miatti kivitelezhetetlensége áll. Ez a helyzet többnyire a kiáramlási pálya elégtelensége miatt kritikus végtagi keringészavar esetén 20%-ban fordul elő (110). További indikációt jelent a súlyt hordozó vázrendszer kiterjedt destrukciója, a végtag mozgáskorlátozottsága, a súlyos társbetegség teher, a csekély életkilátás, a komplex sebészi beavatkozások kockázata. Ezekben az esetekben elsősorban a túlélés vonatkozásában a primer amputáció előnyt élvez (111, 112). Az idősödő társadalmakban e terápiás opció sajnos reális kimenet (113). Magyarországon ennek a kérdésnek további feltárása nagy jelentőséggel bírna.

Elemzésünk további betekintést ad a magyarországi amputációs gyakorlatról. A major amputációkat tekintve a comb, illetve lábszárszintű amputációk aránya 70/30. Ugyanez az arány az Amerikai Egyesült Államokban 50/50 (114), vagy 45/55 (115). Ugyanez az adat Ausztriában 44/56 (99). Ez a hazai adat aggasztó, hiszen jelzi a végtagvesztést követő rehabilitáció rossz esélyeit. Ezt az adatot támogatja munkacsoportunk általi NEAK

adatigénylésen alapuló szám, miszerint 2009-2018 között a major amputációra kerültek 30-40% részesül protézis felírásban.

További fontos megfigyelés lehet a teljes megfigyelési időszakra vonatkozó minor és major amputációk aránya. Míg Magyarországon ez 1,03 volt, addig például ugyanez az érték Németországban 1,8 (116), Olaszországban 2,0 (117). Egy az EU-15 tagországaiban végzett elemzés az összes ország esetén a lábujj, illetve e feletti amputációk arányát egynél magasabbnak találta (118). Természetesen különösképpen a minor amputációk esetén alulkódolással is kell számolni, azonban ebben a gyakorlatban országok közötti különbségek nem ismeretesek. A minor amputációk gyakorisága a cukorbetegség előfordulásával is kapcsolatban van, ami különböző populációkban különbözik. Mindenesetre a végtagvesztés egyik megelőző stratégiájaként tekinthető alacsonyabb minor amputációs arány Magyarországon figyelmet érdemlő mutató lehet. Vélhető, hogy a megfelelő szakértelemmel végzett ilyen beavatkozások és az ezzel összefüggő gondozás kapacitásai elmaradnak az optimálistól.

További, az amputációs beavatkozás ismétlődésére vonatkozó adatunk szintén aggasztó. Ezek szerint az amputációra kerültek legalább 30%-a korábbi életszakaszban már elszenvedett minor amputációt. A major amputációt elszenvedők 19%-ban, a korábbi időszakban már azonosítható volt egy ilyen esemény (comb magasságára kiterjesztett vagy kétoldali beavatkozások). Mindez sajátos életutat jelez, ami alapján, az amputáción átesett betegcsoport különös figyelmet érdemel.

Az alsó végtagi érbeavatkozások területén az összes beavatkozás 6%-ában azonosítottunk olyan esetet, amikor adott beteg nyitott érsebészeti és endovaszkuláris beavatkozása egy ugyanazon napon történt. Hiba lenne ezeket az eseteket kizárólag az egyre inkább javasolt hibrid beavatkozásokként értelmezni (119). Nyilván ezek az esetek egy részében más indikáció, például egy beavatkozás szövődményének az ellátása is szerepet játszhatott.

A kutatás jelen elemzésében azonosított index események, az érintettek demográfiai és klinikai jellemzése népesség szinten elsőként került leírásra Magyarországon. A jellemző tulajdonságok feltérképezése nem önmagában fontos, hanem azért is, mert minden ezt követő

elemzéskor ezek a tényezők potenciális zavaró faktorként (confounder) jönnek szóba, így hatásuk vizsgálendő.

5. AZ ALSÓ VÉGTAGI ÉRBETEGSÉGGEL KAPCSOLATOS BEAVATKOZÁSOK ELŐFORDULÁSÁNAK, IDŐTRENDJÉNEK ELEMZÉSE

5.1 Irodalmi háttér

Az alsó végtagi, nem traumás eredetű amputáció, mint a perifériás érbeteg ellátás kimeneti mutatójának számarányai, azok időtrendje az adott ország egészségügyi állapotának helyzetét tükrözik vissza. A nemzetközi irodalom áttekintése alapján az egyes országok által közölt amputációs adatok igen nagy változékonyságot mutatnak (120). A boka feletti major amputációk a nyugati országokban jellemzően csökkenő tendenciát mutatnak. A csökkenés a 2000-es évek első felében vált uralkodóvá (105, 107, 114, 117, 121-128).

A legalább 10 éves adatsort közlő országok közül a csökkenés az Amerikai Egyesült Államokban 2001-ben (Medicare adatbázis) (114), vagy 2005-ben (National Inpatient Sample adatbázis) (125), Norvégiában a combszintű amputációk esetén 2003-ban, a lábszárszintű amputációk esetén 2001-ben (127), Dániában 2006-ban (100), Németországban 2005-ben (128), Finnországban a lábszár szintű amputációk tekintetében 2004-ben kezdődött (105). Ausztráliában ugyanez a jelenség 2001 körül zajlott le (126).

Az alsó végtagi érbeavatkozások tekintetében az uralkodó nemzetközi mintázat a nyitott érsebészeti beavatkozások számának csökkenésével, az endovaszkuláris beavatkozások jelentős növekedésével jellemezhető. A két beavatkozás típus „helycseréje” a 2000-es évek első felében volt megfigyelhető (114, 127). Ami a jelenség tudományos megalapozottságát illeti, ez idáig egy randomizált klinikai tanulmány elemezte a kérdést miszerint vajon súlyos alsó végtagi keringészavar esetén (infrainguinalis szűkület, vagy elzáródás) a nyitott érsebészeti beavatkozások, vagy a percutan technikák tekinthetők jótékonyabbnak. A BASIL (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg) vizsgálat a 2000-es évek elején szerveződött Nagy-Britanniában és közel 500 beteg utánkövetése során, két év elteltével a

két érbeavatkozás végpontjaiban (halálozás, amputációmentes túlélés) érdemi különbséget nem észleltek. A nyitott érműtétek költsége magasabb volt. Mindazonáltal, amikor a megfigyelést folytatták azok esetében, akik a kétéves periódust már túléltek (a teljes vizsgálati populáció 70%-a), a korábban nyitott érsebészeti beavatkozáson átesettek a halálozása szignifikánsan alacsonyabb volt, az amputációmentes túlélés pedig trendszerűen bizonyult magasabbnak. Megállapítható volt az is, hogy bypass műtét esetén a műanyag graft alkalmazása, valamint a korábbi sikertelen endovaszkuláris beavatkozás rosszabb kimenetelt jósolt (129). A vizsgálat interpretációja nem egységes. A vizsgálat értékelésekor felhívják a figyelmet a beavatkozásra kerülő betegek gyógyszeres kezelésének, mint befolyásoló tényezőnek a fontosságára. Emellett a vizsgálati végpontok kiválasztása is meghatározónak tűnik (130). Ami a nem lezárult, folyó randomizált vizsgálatok kérdését érinti, két tanulmány eredményei lesznek az elkövetkező években esedékesek. A kritikus végtagi keringészavar esetén elsőként alkalmazott vénás bypass, valamint endovaszkuláris beavatkozás hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatát tűzte ki a BASIL-2 (Bypass vs. Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg) randomizált vizsgálat (131). A kérdés további elemzését fogja lehetővé tenni a jelenleg is folyó randomizált klinikai vizsgálat, a BEST-CLI (The Best Endovascular vs Best Surgical Therapy for Patients with Critical Limb Ischemia) későbbi elemzése (132). További randomizált tanulmányok hiányában prospektív megfigyeléses vizsgálatok metaanalízise áll rendelkezésre, amely az endovaszkuláris és vénás bypass műtétek vonatkozásában hasonló kimenetelt (amputációmentes túlélés) igazolt. Mindazonáltal az összehasonlítást számos zavaró tényező akadályozta (133). Egy multicentrikus, regiszter alapú vizsgálat (CRITISCH Registry) szintén a két beavatkozás típus hasonlóságát mutatta a kimenetelt tekintve (134). A világszerte megfigyelhető 'endovascular first' stratégia háttérében első sorban az állhat, hogy a minimálisan invazív beavatkozás lehetősége olyan vulnerabilis betegcsoportokra is kiterjeszhető (idős kor, jelentős társbetegség teher), akik esetén a nyitott érműtét kivitelezhetősége kétséges. Fontos azonban megjegyezni azt is, hogy az utóbbi stratégia gyakrabban igényel ismételt beavatkozásokat később (135, 136). Mindemellett a technológiai fejlődés szerepe is számottevő lehet a beavatkozások számának emelkedésében (137).

Ez idáig Magyarországról hasonló értelmű adat (amputációk és érbeavatkozások számaránya és időtrendje) nem volt ismeretes.

5.2 Célkitűzés

1. Az alsó végtagi, vélhetően érbetegséggel kapcsolatos amputációk, major (comb, és lábszárszintű), valamint minor amputációk népesség szintű magyarországi előfordulásának elemzése.
2. Az alsó végtagi artériás érbeavatkozások (nyitott érsebészeti és endovaszkuláris) népesség szintű magyarországi előfordulásának elemzése.

5.3 Módszertan

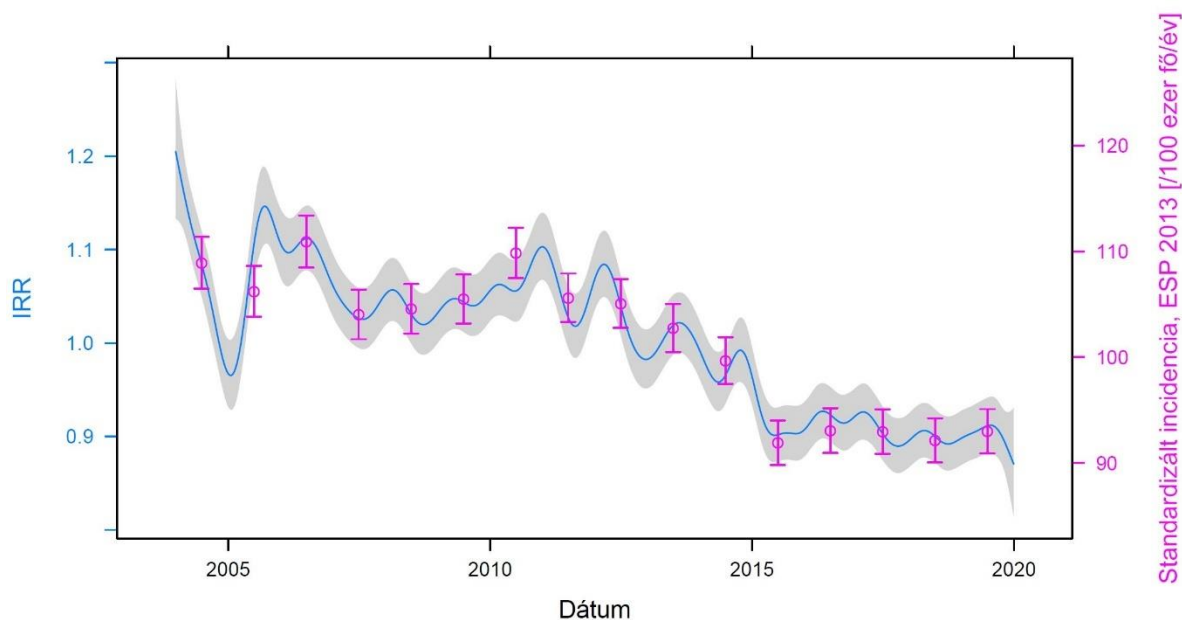
Az alsó végtagi amputációk és érbeavatkozások nyers incidenciáit évente, és az egész periódusra is kiszámoltuk. Figyelemmel a változó életkori és nem struktúrára és azért, hogy valid nemzetközi és évek közötti összehasonlítást tehessünk, standardizálásra volt szükség (138). Direkt standardizálást használtunk külső standard populáció használatával. E célból a European Standard Population 2013-at (ESP2013) választottuk (139).

A beavatkozások időbeli trendjének elemzésekor a nyers adatokat elsőként rétegeztük nem, a beavatkozás/esemény típusa és életkor szerint, utóbbi esetben 5 éves korcsoportokat alkalmazva a 85+ év csoportig. A kockázatnak kitett háttérpopuláció létszámát a Központi Statisztikai Hivataltól szereztük be, és lineáris interpolációval számoltuk át napi szintre. A napi adatokat ezt követően egy általánosított additív modellbe (GAM) tápláltuk be (140), külön-külön mindegyik esemény/beavatkozás típusra. Az eredményváltozó az események/beavatkozások darabszáma az adott rétegben, a magyarázó változók az életkor, a nem, a dátum, a hét napja és az év napja (az offset pedig a réteg létszáma). Az év napját

ciklikus köbös spline-nal bontottuk ki, a dátumot és az életkort thin plate regressziós spline-nal, hogy megengedjük ezek esetében a nemlineáris hatást. A spline-ok flexibilisen követik az adatokat, előzetes függvényforma megadásának szükségessége nélkül. Az életkor és a nem között megengedtünk interakciót, máshol viszont nem. Az eredményváltozó eloszlására negatív binomiálisat feltételeztünk, hogy megengedjük az esetleges overdispersiót (141). A modell becslését penalizált, iteratíván újra súlyozott legkisebb négyzetek (P-IRLS) módszerrel végeztük, a simítási paramétert pedig restricted maximum likelihood módszerrel becsültük (140). A spline-ok esetében modelldiagnosztikaként ellenőriztük a bázis dimenziójának elégségességét úgy, hogy nagyon nagyra emeltük azt (50-re az év napjánál és a hosszú távú trendnél, 15-re az életkornál), majd megvizsgáltuk, hogy az így becsült simítógörbe – és az effektív szabadsági fokok száma – itt már nem nő a dimenzió emelésével. Szintén lefuttattunk egy szimuláció alapú tesztet ennek vizsgálatára, illetve a deviance reziduumok QQ-ábráját is megvizsgáltuk. Összességében véve látható, hogy a klasszikus életkorra és nemre standardizálás egy korszerű változatát valósítottuk meg, melyben ezen felül az idő többféle skálán szerepelhet, és végezetül a hosszú-távú trendet is nagyon finom (napi) felbontásban használtuk, szemben a hagyományos – és módszertanilag inkorrekt – éves csoportosítással. A számításokat az R statisztikai programcsomag 3.6.1-es verziója (142) alatt hajtottuk végre, az mgcv csomag 1.8-28-as verziójának (140) használatával. A teljes forráskód elérhető a <https://github.com/tamasferenci/AmputationEpidemiologyInHungary> címen.

5.4 Eredmények

A direkt standardizált incidencia értékek vonatkozásában az összes alsó végtagi amputációk számarányában 2013 után csökkenő tendencia volt megfigyelhető (5. ábra)



5. ábra

Az alsó végtagi amputációk előfordulásának időtrendje (2004-2019). Incidencia hányados (IRR) késsel jelölve (95%-os konfidencia intervallum szürke színnel jelölve), a standardizált incidencia (európai standard populáció 2013) értékek rózsaszínnel jelölve (a 95%-os konfidencia intervallum jelölésével), saját ábra

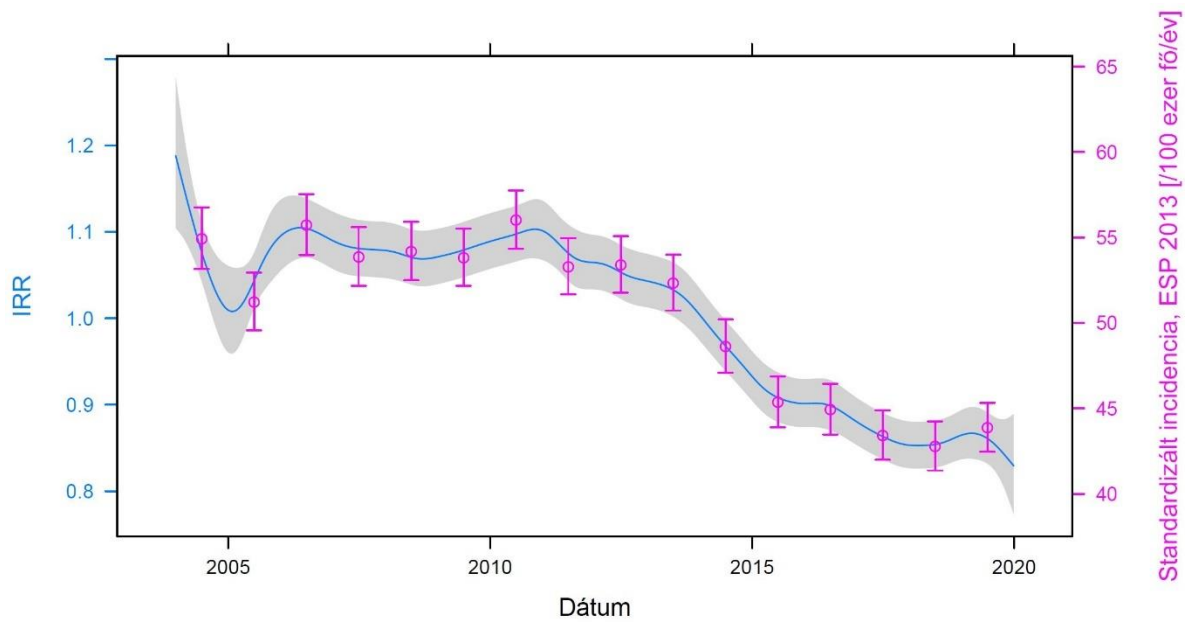
Az alsó végtagi major amputációk incidencia értékeket a **4. táblázatban** tüntettem fel. Ahogyan korábban kimutattuk (**1. ábra**, **2. ábra**), az alsó végtagi amputációk szoros összefüggést mutattak az életkorral és a nemmel. Ezen tényezők hatását korrigálva, a 2004-2019 közötti időszakra vonatkozó major amputációs beavatkozások idő trendjét ennek megfelelően ábrázoltuk (**6. ábra**). A vizsgálat 16 éves periódusában bekövetkező, a teljes populáció öregedését és nemi összetételének változását kiigazító modellben, a major amputációk előfordulása 2004-2012 között érdemi változást nem mutatott. 2012 után 2019-ig a nyers incidencia értéket tekintve 13%-os, az évek alatt változó háttér populáció életkor és nem változásait korrigáló standardizált incidencia értékeiben 19%-os csökkenés volt kimutatható. A comb, illetve lábszár szintű major amputációk időtrendjét hasonlóan mutatjuk

(**7. ábra, 8. ábra**). A comb és lábszárszintű major amputációk aránya kevésbé változott. Ennek értékei 2,11-2,48 között voltak.

Az alsó végtagi minor amputációk éves incidencia értékeiben (**5. táblázat**), amelyek grafikus ábrázolását külön mutatjuk (**9. ábra**), érdemi trend nem mutatható ki. Az eredmények sokkal inkább értelmezhetők viszonylagosan állandó értékeként. A minor és major amputációk aránya szűk tartományban (0,93-1,15) érdemi időtrendet nem mutatott.

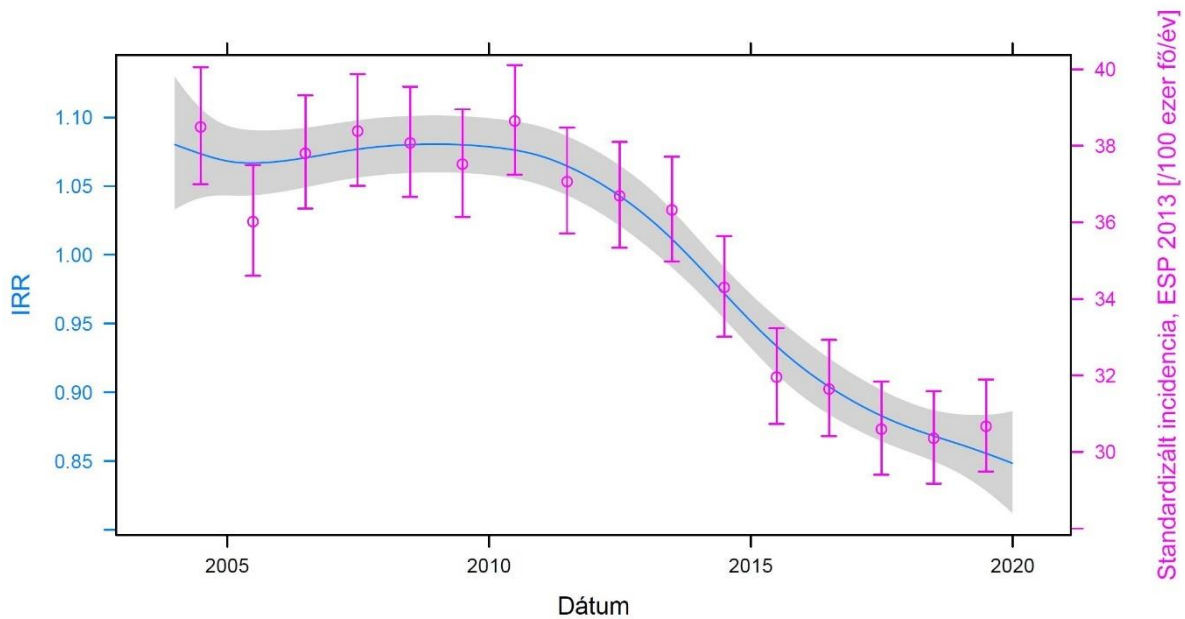
4. táblázat Alsó végtagi major amputációk nyers, direkt standardizált incidencia értékei, valamint utóbbi 95%-os konfidenciaintervalluma (2004-2019)

év	nyers incidencia [/10^5/év]	direkt standardizált incidencia [/10^5/év]	konfidenciaintervallum alsó határa [/10^5/év]	konfidenciaintervallum felső határa per [/10^5/év]
2004	42,53	54,92	53,16	56,76
2005	40,48	51,22	49,56	52,95
2006	43,74	55,72	53,97	57,53
2007	43,13	53,86	52,18	55,61
2008	43,81	54,18	52,50	55,91
2009	44,14	53,82	52,17	55,52
2010	46,02	56,33	54,63	58,08
2011	44,70	53,64	52,00	55,33
2012	45,58	53,80	52,15	55,50
2013	45,16	52,65	51,04	54,32
2014	42,61	48,94	47,39	50,54
2015	40,60	45,67	44,19	47,19
2016	40,31	45,14	43,67	46,66
2017	39,52	43,69	42,26	45,17
2018	39,10	42,78	41,37	44,23
2019	40,42	43,87	42,46	45,33



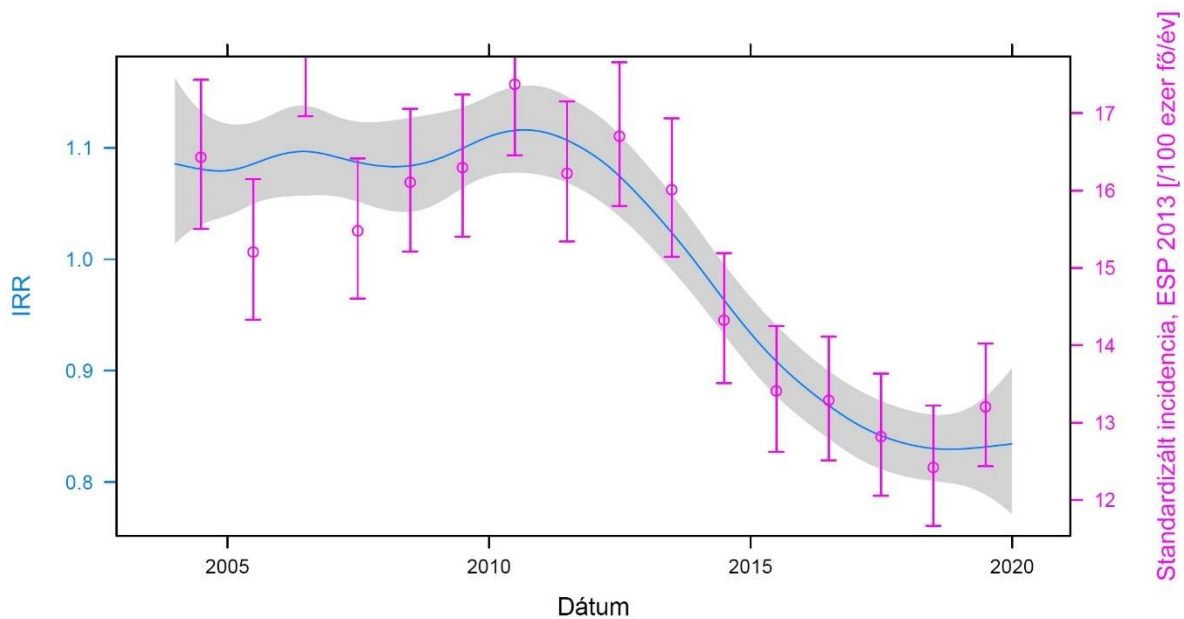
6. ábra

Az alsó végtagi major amputációk előfordulásának időtrendje (2004-2019). Incidencia hányados (IRR) késsel jelölve (95%-os konfidencia intervallum szürke színnel jelölve), a standardizált incidencia (európai standard populáció 2013) értékek rózsaszínnel jelölve (a 95%-os konfidencia intervallum jelölésével), saját ábra



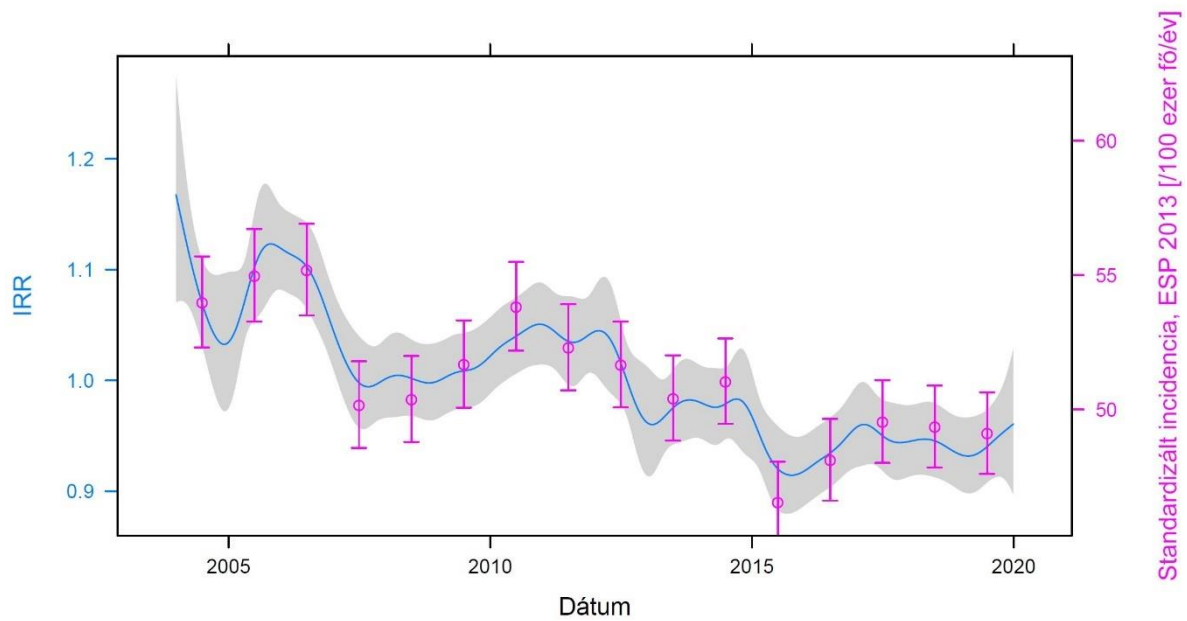
7. ábra

Az alsó végtagi combszintű amputációk előfordulásának időtrendje (2004-2019). Incidencia hányados (IRR) kékkel jelölve (95%-os konfidencia intervallum szürke színnel jelölve), a standardizált incidencia (európai standard populáció 2013) értékek rózsaszínnel jelölve (a 95%-os konfidencia intervallum jelölésével), saját ábra



8. ábra

Az alsó végtagi combszintű amputációk előfordulásának időtrendje (2004-2019). Incidencia hányados (IRR) késsel jelölve (95%-os konfidencia intervallum szürke színnel jelölve), a standardizált incidencia (európai standard populáció 2013) értékek rózsaszínnel jelölve (a 95%-os konfidencia intervallum jelölésével), saját ábra

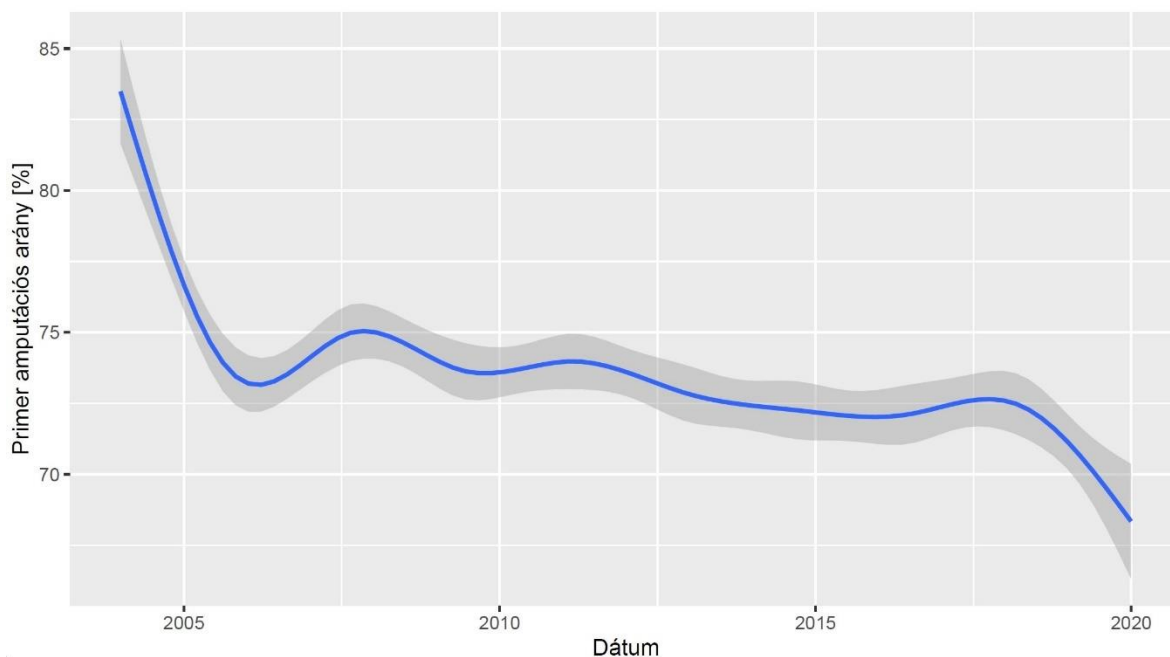


9. ábra

Az alsó végtagi minor amputációk előfordulásának időtrendje (2004-2019). Incidencia hányados (IRR) késsel jelölve (95%-os konfidencia intervallum szürke színnel jelölve), a standardizált incidencia (európai standard populáció 2013) értékek rózsaszínnel jelölve (a 95%-os konfidencia intervallum jelölésével), saját ábra

5. táblázat Alsó végtagi minor amputációk nyers, direkt standardizált incidencia értékei, valamint utóbbi 95%-os konfidencia tartománya (2004-2019)

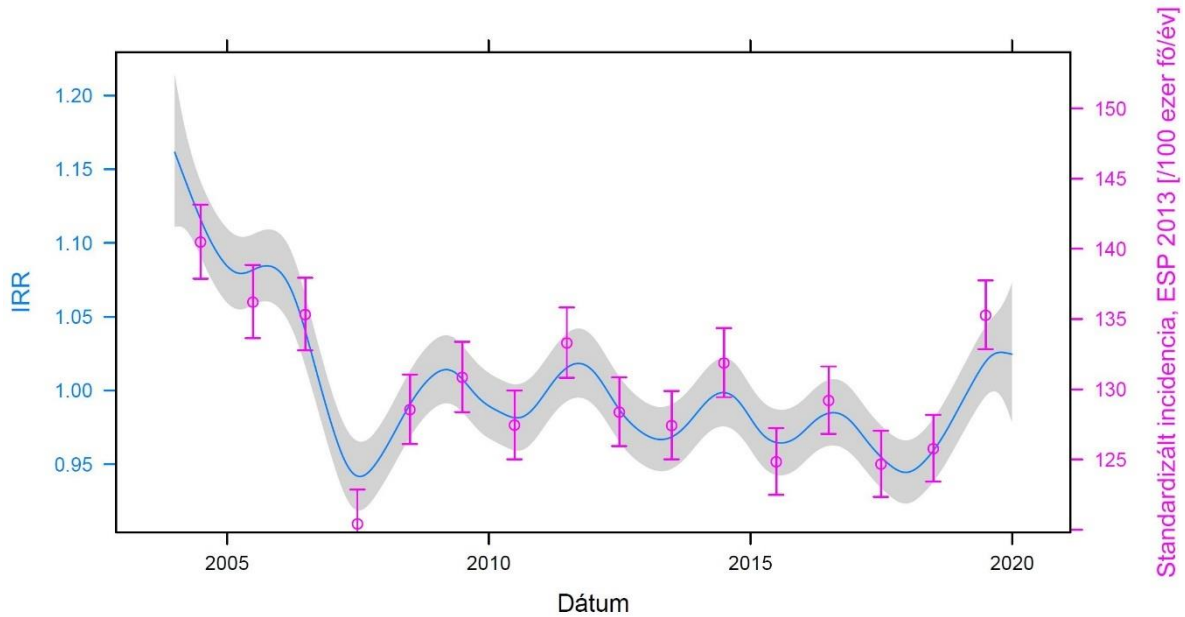
év	nyers incidencia [/ 10^5 /év]	direkt	alsó konfidencia	felső
		standardizált incidencia [/ 10^5 /év]	határ [/ 10^5 /év]	konfidencia határ [/ 10^5 /év]
2004	43,81	53,97	52,31	55,70
2005	44,43	54,96	53,27	56,72
2006	45,05	55,17	53,50	56,91
2007	41,48	50,15	48,57	51,80
2008	42,06	50,37	48,79	51,99
2009	42,86	51,67	50,07	53,32
2010	45,09	53,81	52,18	55,49
2011	44,54	52,29	50,71	53,93
2012	45,19	51,64	50,07	53,26
2013	43,89	50,40	48,84	52,01
2014	44,78	51,03	49,47	52,64
2015	41,77	46,54	45,07	48,05
2016	43,31	48,11	46,61	49,65
2017	44,61	49,53	48,01	51,10
2018	44,94	49,34	47,84	50,89
2019	44,94	49,10	47,61	50,64



10. ábra

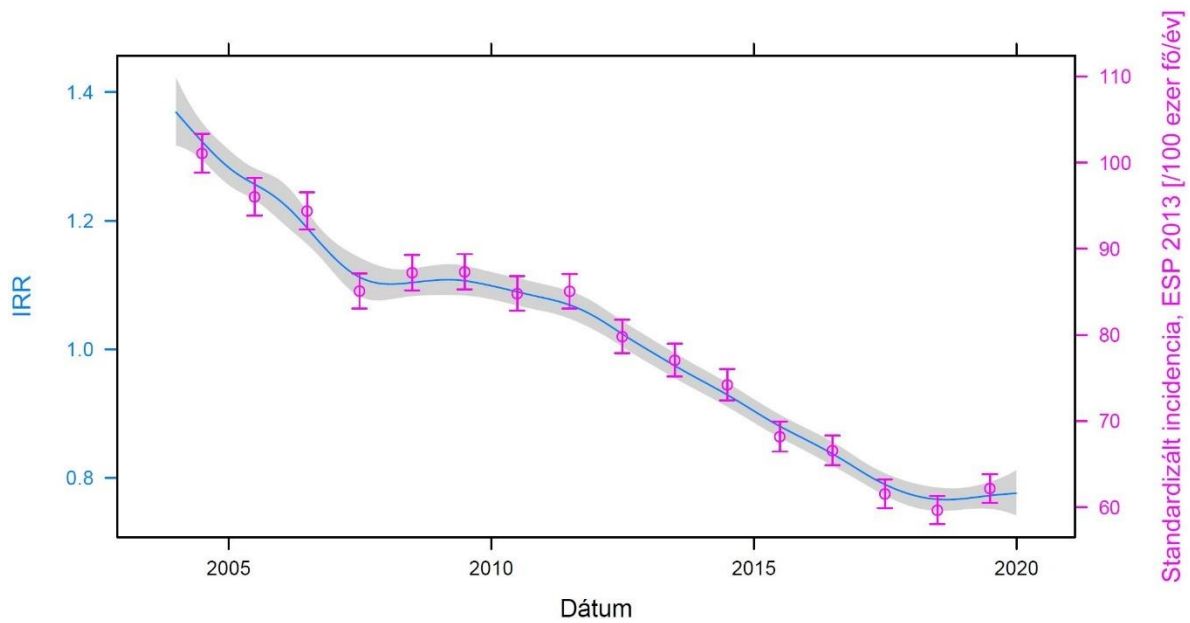
Az alsó végtagi primer major amputációk (%) időtrendje (2004-2019), 95%-os konfidencia intervallum szürke sávval jelölve, saját ábra

Az alsó végtagi primer major amputációk időtrendjét grafikusán ábrázoltam (**10. ábra**), amelyen jelzetten csökkenő érték látható. Az összes, valamint külön bontva (nyitott érsebészeti és endovaszkuláris) alsó végtagi érbeavatkozás idősoros trendvonalát grafikusán ábrázoltuk (**11. ábra, 12. ábra, 13. ábra**).



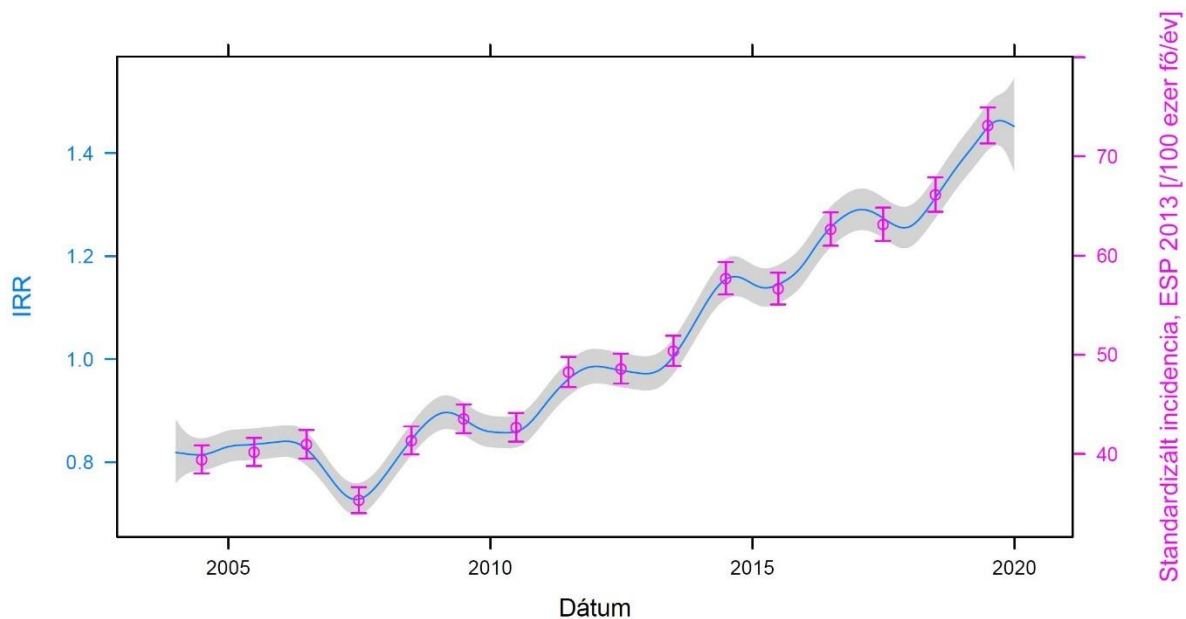
11. ábra

Az alsó végtagi érbeavatkozások (nyitott érsebészeti, endovaszkuláris) előfordulásának időtrendje (2004-2019). Incidencia hányados (IRR) késsel jelölve (95%-os konfidencia intervallum szürke színnel jelölve), a standardizált incidencia (európai standard populáció 2013) értékek rózsaszínnel jelölve (a 95%-os konfidencia intervallum jelölésével), saját ábra



12. ábra

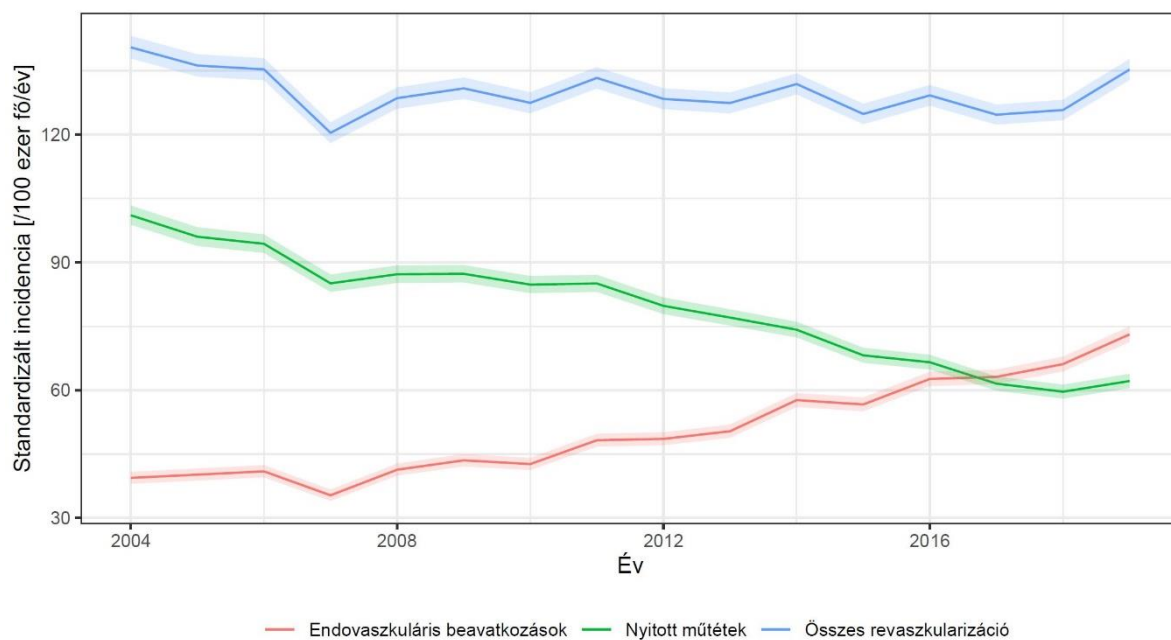
Az alsó végtagi nyitott érsebészeti beavatkozások előfordulásának időtrendje (2004-2019). Incidencia hányados (IRR) késsel jelölve (95%-os konfidencia intervallum szürke színnel jelölve), a standardizált incidencia (európai standard populáció 2013) értékek rózsaszínnel jelölve (a 95%-os konfidencia intervallum jelölésével), saját ábra



13. ábra

Az alsó végtagi endovaszkuláris beavatkozások előfordulásának időtrendje (2004-2019). Incidencia hányados (IRR) késsel jelölve (95%-os konfidencia intervallum szürke színnel jelölve), a standardizált incidencia (európai standard populáció 2013) értékek rózsaszínnel jelölve (a 95%-os konfidencia intervallum jelölésével), saját ábra

Éves bontásban ugyanezen adatokat számszerűen (nyers és direkt standardizált incidencia értékek) a **6., 7. és 8. táblázatban** demonstrálom. Ez alapján a vizsgált időszakban a nyitott érsebészeti műtétek 38%-os csökkenése, az endovaszkuláris beavatkozások 85%-os növekedése volt látható. A kétféle eljárás számarányát tükröző trendvonalak 2016 után metszették egymást (**14. ábra**).



14. ábra

Az összes alsó végtagi érbeavatkozás, nyitott érsebészeti műtétek és az endovaszkuláris beavatkozások éves direkt standardizált incidenciáértékei (95%-os konfidencia intervallum színes sávval jelezve), saját ábra

6. táblázat Az alsó végtagi érbeavatkozások (nyitott érsebészeti és endovaszkuláris) éves nyers és direkt standardizált incidencia adatai

év	nyers incidencia [/10^5/év]	direkt standardizált incidencia [/10^5/év]	alsó konfidencia határ [/10^5/év]	felső konfidencia határ [/10^5/év]
2004	119,11	140,48	137,88	143,15
2005	115,70	136,21	133,64	138,83
2006	115,32	135,32	132,77	137,93
2007	103,95	120,41	118,03	122,86
2008	111,52	128,55	126,10	131,06
2009	113,82	130,85	128,38	133,37
2010	111,97	127,45	125,02	129,93
2011	118,42	133,30	130,83	135,82
2012	116,42	128,37	125,95	130,85
2013	116,11	127,42	125,01	129,88
2014	122,29	131,86	129,43	134,34
2015	116,69	124,83	122,48	127,23
2016	121,96	129,20	126,82	131,63
2017	118,98	124,67	122,34	127,04
2018	119,35	125,77	123,42	128,17
2019	128,85	135,27	132,84	137,74

7. táblázat Az alsó végtagi nyitott érsebészeti érbeavatkozások éves nyers és direkt standardizált incidencia adatai

év	nyers incidencia [/ 10^5 /év]	direkt standardizált incidencia [/ 10^5 /év]	alsó konfidencia határ [/ 10^5 /év]	felső konfidencia határ [/ 10^5 /év]
2004	85,45	101,07	98,86	103,35
2005	81,40	96,03	93,87	98,25
2006	80,15	94,37	92,24	96,56
2007	73,34	85,08	83,08	87,15
2008	75,23	87,21	85,19	89,30
2009	75,88	87,31	85,30	89,38
2010	74,39	84,78	82,81	86,81
2011	75,71	85,05	83,08	87,07
2012	72,22	79,80	77,89	81,76
2013	70,26	77,05	75,18	78,97
2014	69,01	74,19	72,37	76,05
2015	63,84	68,17	66,44	69,95
2016	63,02	66,56	64,86	68,31
2017	58,62	61,54	59,91	63,22
2018	56,88	59,64	58,04	61,30
2019	59,34	62,16	60,52	63,84

8. táblázat Az alsó végtagi endovaszkuláris érbeavatkozások éves nyers és direkt standardizált incidencia adatai

év	nyers incidencia [/ 10^5 /év]	direkt standardizált incidencia [/ 10^5 /év]	alsó konfidencia határ [/ 10^5 /év]	felső konfidencia határ [/ 10^5 /év]
2004	33,66	39,41	38,05	40,85
2005	34,31	40,18	38,80	41,63
2006	35,17	40,95	39,56	42,41
2007	30,61	35,33	34,05	36,67
2008	36,30	41,34	39,96	42,77
2009	37,93	43,53	42,12	45,00
2010	37,58	42,67	41,27	44,12
2011	42,71	48,25	46,76	49,79
2012	44,20	48,57	47,09	50,11
2013	45,85	50,37	48,86	51,93
2014	53,28	57,67	56,07	59,33
2015	52,84	56,66	55,07	58,29
2016	58,94	62,64	60,98	64,35
2017	60,36	63,13	61,48	64,83
2018	62,46	66,13	64,42	67,88
2019	69,51	73,11	71,32	74,94

5.5 Megbeszélés

Az amputációk incidenciájának, időbeli trendjeinek meghatározása széleskörben elfogadott, remélten az érbetegellátás minőségét visszatükröző mutatója. A szakirodalomban világszerte széles körben közölnek ilyen adatokat az 1990-es évektől kezdődően (120, 143). Dilemmát jelent ezen adatok értékelése, amennyiben a különböző közlések eredményei rendkívül széles tartományban ingadoznak (144). Ez megnehezíti az adatok összehasonlíthatóságát, ami egy ellátás minőségét tükröző mutató esetén elvárható lenne.

Az adatok (incidencia) variabilitásának több forrása feltételezhető. Az egészségügyi ellátás eltérő minőségén túl, aminek kimutatása az elsődleges cél, meghatározók az amputációs kockázatot hordozó populáció jellemzői (demográfia, társbetegségek mintázata), valamint az amputáció incidencia számolásának mikéntje. Utóbbit szokás a számláló/nevező problémájának nevezni.

Az incidencia hányados számlálóját képezi az amputációs események száma. Ezt az értéket messzemenőleg befolyásolja az eset definíció, azaz, hogy pontosan mit tekintünk amputációs eseménynek. Az általunk használt módszertan (biztosítási adatokon alapuló kutatás) az egyik oldalról nyilvánvaló előnyt rejt, amennyiben a teljes biztosított népességre vonatkoztatott, hosszabb megfigyelési időt magában foglaló elemzést végezhetünk. Ez nagy mértékben hozzájárul a külső validitás (reprezentativitás) biztosításához. Mindazonáltal egyidejűleg a belső validitás területén ez kompromisszumot jelent olyan elemzéssel szemben, amely során konkrét orvos-beteg találkozón alapuló epidemiológiai kutatás lehetséges.

Elemzésünkben a beavatkozás kódok alkalmazásával elkülönítettük a minor és major amputációs eseményeket, ami mindenképpen célszerűnek látszik, hiszen a két beavatkozás célkitűzése más (járásképesség megőrzése, életmentés). Ezentúl törekedtünk arra, hogy első sorban az érbetegséggel, cukorbetegséggel kapcsolatos eseményeket azonosítsuk úgy, hogy az alsó végtagi daganatos megbetegedéseket, valamint baleseteket törekedtünk kizárni az elemzésből. A hányados bizonytalanságának következő meghatározója a nevező

(kockázatnak kitett populáció) definíciójának nehézsége. A teljes populáció évenkénti számaránya, mint viszonyítási alap széles körben elérhető adat, azonban, ha alcsoportokat (például cukorbetegek és nem cukorbetegek) képezünk, azok nemi és életkor szerinti összetétele, vagy időben történő változása sokszor nem ismeretes. Elemzésünkben az alsó végtagi amputációk életkor és nem szerint összefüggését kimutattuk (**1. ábra, 2. ábra**), ami alapján ezekre a tényezőkre történő korrekciót láttunk szükségesnek. Erre a célra a direkt standardizáció alapját egy rögzített összetételű, az európai országok adatainak összehasonlítását lehetővé tevő populáció, az Európai Standard Populáció (ESP) életkor és nem szerinti rétegspecifikus arányszámai szolgáltatták. Az első ilyen képzett populációs adatsort 1976-ban vezették be, amely legfrissebb verziója a 2013-ban közölt ESP-2013 standard populáció (139). Az így nyert standardizált amputációs arányszám azt fejezi ki, hogy a magyarországi népességet jellemző nyers amputációs arányszám mennyi lenne, ha az életkor és nemi rétegarányok azonosak lennének az ESP-2013 populáció rétegarányaival. Bár a módszer más területen nem újkeletű, az amputációs irodalomban mi alkalmaztuk első esetben, támogatva az európai országok közötti összehasonlítást, mint lehetőséget.

Az általunk kimutatott, az alsó végtagi major amputációk vonatkozásában megfigyelhető, 2013-tól kezdődő mérsékelten csökkenő tendencia megfelel a nemzetközi közlésekben kivehető tendenciáknak (114, 117, 121-124). Mindazonáltal a csökkenő tendencia hazánkban e közlések eredményeihez képest 10 évvel később jelent meg, ami jelezheti az ellátás elmaradottságát Magyarországon. További megfigyelésünk, hogy az alsó végtagi primer major amputációk számaránya jelzetten csökkent, amit helyesebb változás hiányként interpretálni. Ilyen jellegű adatsor egy finn közlésben ismeretes, ami jelentősebb mértékű csökkenő tendenciáról számol be (2009-2018 között 71-59%) (105).

Ami az alsó végtagi érbeavatkozások időtrendjét illeti, elemzésünk alapján, a 2004-2019-ig terjedő 16 éves időszakban, az alsó végtagi összes érbeavatkozás trend vonalát tekintve felismerhető, hogy a 2004-2006 között időszakhoz képest a beavatkozások számaránya 2007-2008-ban csökkent. Ennek hátterében egy akkori drasztikus egészségügyi reform kísérlet állt (ágyszám, teljesítmény-volumen korlát csökkentés), amelyet követően az érbeavatkozások száma ugyan emelkedett, de nem érte el a korábbi időszak eredményeit.

Megjegyzendő, hogy ebben az időszakban, illetve ezt követően az alsó végtagi amputációk számaránya nem növekedett. Ez jelzi a későbbiekben tárgyalt (5.5.), összetettnek tekintett kapcsolatot, ami a kétféle beavatkozást illeti. Nagyon nehéz megítélni, hogy az általunk kimutatott beavatkozás szám (incidencia), akár a nyers adat, akár az életkorra, nemre korrigált (direkt standardizáció) adat, mennyiben tekinthető kevésnek, soknak, vagy éppen megfelelőnek. Sajnos olyan elfogadott adat nem ismeretes, hogy adott populációra mennyi lenne a kívánatos beavatkozás szám, amit nyilván tovább nehezít a tény, hogy a különböző országok népessége életkorát, egészségügyi állapotát tekintve nagy különbségeket mutathat. Ilyen értelemben a „beavatkozás igény” is jelentősen különbözhet. Az összehasonlítás további nehezíti, hogy nem könnyű olyan közlést találni az irodalomban, amelyben hozzánk hasonló módszertannal jártak volna el a beavatkozás ráta meghatározásakor. A rendelkezésre álló tanulmányok csak nyers adatokat közölnek és sok esetben adott életkor csoportra (pl. >45 év; >65 év) vonatkoztatták eredményeiket. Saját nyers adatainkat az adott összehasonlítás alapjául szolgáló tanulmányban szereplő korcsoportokra kalkulálva és azokkal összevetve, a magyarországi beavatkozás szám töredéke a külföldi közölt adatnak (128) (145) (127) (114). A 100.000 főre jutó alsó végtagi érbeavatkozások számaránya így Magyarországon 40%-a (Németország (128)), 14%-a (Ausztrália (145)), 75%-a (Norvégia) (127), és 56%-a (US (114)) az irodalomban fellelhető, hasonló adatnak.

Mindazonáltal hangsúlyozni kell azt is, hogy a kényszer, miszerint az összehasonlíthatóság érdekében bizonyos korcsoportokat tudunk csak figyelembe venni (>45 év; >60 év; >65 év), saját adataink egy részét (<45 év alatt 2,6%; 60 év alatt 35,6%; 65 év alatt 55,4%) ki kellett hagynunk az elemzésből.

A kérdés, miszerint az érbeavatkozások száma, időtrendje hogyan értékelhető, elvezet a nemzetközi irodalomban 'volume to value' vitához, amely az egészségügyi rendszerek fenntarthatóságát érinti. Ebben felhívják a figyelmet arra, hogy az újabb beavatkozások megjelenésekor az azok túlzott felhasználása is problémaként jelentkezhet. Ez részben magába foglalja a várhatóan emelkedő számú szövődmények megjelenését (146), valamint vélhetően a magasabb finanszírozás terhét. A beavatkozásszámok hangsúlyozása helyett azok indokoltságát kellene hangsúlyozni. Ez vezetett az irányelvek kiadása mellett ahhoz a

törekvéshez, hogy az egészségügyi technológia helyes alkalmazásainak kritérium rendszerét megfogalmazzák (Appropriate Use Criteria - AUC). Az alsó végtagi érbeavatkozások területén ilyen dokumentum került kiadásra 2019-ben (147). Ebben az összefüggésben bár a magyar adatok a számokat tekintve elmaradnak a nemzetközi gyakorlattól, a helyes gyakorlat kialakítás összetettebbnek tűnik a beavatkozásszámok emelésének igényénél.

Ami a nyitott érsebészeti csökkenő és az endovaszkuláris beavatkozások növekvő időtrendjét illeti („endovascular first” stratégia), megfigyelésünk szerint Magyarországon a két trendvonal 2016 után keresztezte egymást. Ez a mintázat nem egyedi, megfelel a nemzetközi trendeknek (100, 114, 126-128) Mindazonáltal az endovaszkuláris beavatkozások előretörése ezekben az országokban több mint tíz évvel korábban volt látható. Így volt ez 2004-ben Norvégiában (127), 2001-ben az Amerikai Egyesült Államokban (114), 2007-ben Dániában (100), 2005-ben Németországban (128), és valamikor 2001 előtt Ausztráliában (126). Ebben az értelemben az amputációk trendjéhez hasonlóan itt is kirajzolódik egy tíz éves elmaradás.

6. AZ ALSÓ VÉGTAGI ÉRBETEGSÉGGEL KAPCSOLATOS BEAVATKOZÁSOK TERÜLETI MINTÁZATÁNAK ELEMZÉSE

6.1 Irodalmi háttér

1938-ban Alison Glover a gyermekkorban elvégzett mandula műtétek területi különbségeiről közölt egy érdekes tudományos elemzést. Anglia és Wales különböző iskolakörzeteit alapul véve a beavatkozás számarányában akár több mint nyolcszoros különbséget mutatott ki anélkül, hogy a betegség kimenetelében érdemi variabilitás mutatkozott volna. A gyerekek egyéni jellemzőiben erre magyarázatot nem talált. A magas műtéti szám különösen a jómódú családokban fordult elő. Cikkében felhívta a figyelmet arra is, hogy a beavatkozás kockázata nem elenyésző (mortalitás) (148). Ezen első közlés óta számos megfigyelés támasztja alá, hogy az egészségügyi ellátás minden szegmensében megfigyelhető, hogy a gyakorlat (gyógyszeres kezelés, sebészi beavatkozás, diagnosztika) területi különbségeket mutat. A 70-es években több sebészeti eljárás alkalmazásával kapcsolatban mutatták ki a területi különbségek ilyen értelmű variabilitását (149). A sebészeti helyi gyakorlat („surgical signature”) nem tűnt magyarázhatónak a betegség természetével, sokkal inkább az ellátórendszerben kialakult egyenlőtlenségnek volt tulajdonítható, ami potenciálisan felesleges beavatkozások elvégzését is magába foglalhatta (150). Az elmúlt évek eredményei arra utalnak, hogy a technológiai fejlődést nem kísérte a területi variabilitás csökkenése (151). A probléma természetesen nem önmagában a területi variabilitás léte, hiszen a beavatkozásokat objektíve indokló körülményekben is lehet területi eltérés, hanem az ezen túlmenő variabilitás. Erre a gondolatra hamarosan visszatérünk.

Az érsebészeti ellátás területén ilyen a gyakorlatban kimutatható területi különbségeket írtak le az alsó végtagi amputációk (100, 152), carotis sebészet (153, 154), hasi aorta aneurysma műtétek (155) területén.

Az alsó végtagi amputációk arányszámai nagy különbségeket mutatnak az országok közötti összehasonlításakor (120, 143). Emellett az alsó végtagi amputációs gyakorlat nem csak országok országokkal való összehasonlításában mutat eltéréseket. Ebben a vonatkozásban országon belüli, regionális adat közlés ismeretes az Amerikai Egyesült Államokból (156), az Egyesült Királyságból (157, 158), Finnországból (159), Spanyolországból (160), Németországból (122) és Hollandiából (161).

Az alsó végtagi artériás revaszkularizációkat (nyitott érsebészeti, vagy endovaszkuláris) tekintve hasonló adat ismeretes az Amerikai Egyesült Államokból (106, 162), Kanadából (104), Norvégiából (127) és Braziliából (163). Ezek a közlések részben a területi különbségek egyszerű metrikával történő kimutatására korlátozódtak (127, 162), vagy arra tettek kísérletet, hogy a területi revaszkularizációs különbségek és az amputációs gyakorlat közötti kapcsolatot tárják fel (104, 106, 163).

A nemzetközi irodalomban nagyszámú közlés ismeretes arról, hogy melyek a betegek azon egyedi tulajdonságai, amelyek a majdan végtagvesztést elszenvedő betegek amputációs kockázatát meghatározzák. Az idős kor, férfi nem (164), társbetegségek (perifériás verőérszűkület (165), cukorbetegség (166), veseelégtelenség (72), depresszió (73)), életmód (dohányzás (166)), elégtelen gyógyszeres kezelés (statin, thrombocytá-aggregáció gátlás, szénhidrátháztartás kontrollja) (167-169), egyéni alacsony szocio-ökonómiai státusz (170) mind olyan tényezők, amelyek szerepe igazolt a végtagvesztés tekintetében.

Az adott beteg egyedi tulajdonságain túl, a beteg lakókörnyezetében is fellelhetők olyan, az ott élőket hasonlóan érintő tényezők, amelyek a helyi népesség amputációs kockázatát meghatározhatják (171). Ilyen tényezőket azonosítottak a közvetlen egészségügyi ellátás (betegutak szervezése, alsó végtagi revaszkularizációk gyakorisága, érbeteg ellátásra fordított finanszírozás, multidiscplináris láb ambulanciák léte, motivált specialisták által megvalósított ellátás) (163, 172-174) és szélesebb értelmű szocio-ökonómiai környezet területén (175-177).

Az egészségügyi ellátórendszerben felismerhető területi egyenlőtlenségek egy része vélhetően magyarázható az ott élők egészségügyi állapotának egyenlőtlenségével, ilyen

értelemben nem feltételezhető, hogy minden földrajzi egységnek megfelelően az ellátásnak tökéletesen egységesnek kellene lennie; például érthető és megkérdőjelezhetetlen, hogy ahol idősebb a lakosság, nagyobb a cukorbetegség előfordulása, ott több az amputáció („indokolt variabilitás”). A kérdés koncepcióba öntését és az elemzések interpretációjának kiszélesítésének területén Wennberg és munkatársainak szerepét kell hangsúlyozni, akik az 1970-es évektől kezdődően kidolgozták a nem indokolható klinikai variabilitás (unwarranted clinical variation UCV) elméletét (178). Ennek lényege, hogy a klinikai gyakorlatban kimutatott egyenlőtlenség egy része magyarázható (a betegek demográfiai, klinikai jellemzői), azonban más részének oka az ellátás anomáliája (UCV). Az UCV a beteg biztonságot, valamint az ellátás fenntarthatóságát veszélyeztetheti, így csökkentése, enyhítése ellátás stratégiai kérdés (179). A koncepció kitér arra is, hogy milyen típusú ellátási környezet támogatja az UCV kialakulását. Az úgynevezett hatékony ellátási környezetben (effective care) adottak az ellátást tudományosan megalapozó evidenciák, az ellátást meghatározó irányelvek, azonban az ellátó orvosok azokat különböző mértékben követik. A kezelési módok alkalmazásának elmaradása ilyen esetben enyhíthető az ellátás ellenőrzése (surveillance), valamint az ellátó, a beteg edukációja révén. A preferenciákra érzékeny (preference sensitive) ellátási rendszerekben adott betegségekre akár több kezelési mód is alkalmazható, azok közötti választásban a beteg, a kezelő orvos, az egészségügyi szolgáltató, valamint finanszírozó különböző indíttatású szempontjai döntenek. E szempontok mentén keletkező UCV csökkenthető a betegek saját sorsukról való döntéshozatalba való bevonásával, a területi ellátás finanszírozó általi ellenőrzésével. Végezetül az UCV növekedésével kell számolni olyan rendszerekben, amelyek alul finanszírozottak, azaz az anyagi és humán erőforrások egyenlőtlenül oszlanak meg (supply sensitive care). Ezekben az esetekben a finanszírozás és az elérhetőség fokozása csökkentheti a területi egyenlőtlenséget (178, 180). Bár egyetértés van abban, hogy a jelenség (UCV) fontos, azonban összetettsége okán értelmezése sok bizonytalanságot rejt és további elméleti tisztázásra vár. Ezzel kapcsolatban meg kell állapítani, hogy az UCV azonosítása, azaz az elfogadható és érthető okkal magyarázható variabilitástól való elkülönítése, valamint mértékének becslése nem kidolgozott (181).

Ez idáig Magyarországon az alsó végtagi amputációk és revaszkularizációk gyakorlatának területi egyenlőtlenségével kapcsolatban valós adat nem volt ismeretes csak a klinikusok hétköznapi észlelése valószínűsítette ezt. A lehetséges okok ugyan úgy nem ismeretesek, mint ahogyan az sem, hogy a területi egyenlőtlenségek milyen mértékűek, illetve mennyiben az egészségügyi ellátás tehető felelőssé kialakulásukért.

6.2 Célkitűzés

1. Az alsó végtagi major amputációk hazai incidencia adatainak összevetése az európai adatokkal.
2. Az alsó végtagi major amputációk Magyarországon belüli, különböző földrajzi léptékű területi mintázatának elemzése.
3. Az alsó végtagi major amputációk járási szintű területi egyenlőtlenségét magyarázó tényezők feltárása.
4. Az alsó végtagi érbeavatkozások (nyitott érsebészeti és endovaszkuláris) területi mintázatának meghatározását.
5. Az alsó végtagi érbeavatkozások (nyitott érsebészeti és endovaszkuláris) területi egyenlőtlenségének az egészségügyi ellátórendszer elégtelenségéhez köthető részének (unwarranted clinical variation) meghatározása.

6.3 Módszertan

Alsó végtagi major amputációk incidenciájának nemzetközi összehasonlítása

Az alsó végtagi major amputációk incidencia adatainak nemzetközi összehasonlítását az olyan európai adatok összevetésére alapoztuk, amelyek részben az Európai Érsebészeti Társaság VASCUNET riportjában, illetve más nemzeti közlésben (nyugat-európai adatok) jelentek meg (Németország, Spanyolország, Olaszország, Finnország, Svédországok, Norvégia, Dánia, Egyesült Királyság, Ausztria) (99, 143), részben a közép-kelet-európai régió valamely országából (Szlovákia (143), Lengyelország (182), Románia (183), Csehország (184)) kerültek közlésre. A publikációk nagy mértékben heterogén módszertana, valamint az esetekként csak cukorbeteg populációra megadott adatok miatt az adott közlésekben megjelenő nyers incidencia értékeinek átlagát tekintettük az összehasonlítás alapjául. A cukorbetegekre megadott értékek esetén azt az általános megfigyelést fogadtuk el, hogy a major amputáltak közel 50%-a szenved diabetesben, így az adott amputációs számokat a teljes populációra vetítve kettővel szoroztuk.

Az alsó végtagi beavatkozások (amputációk és érbeavatkozások) Magyarországon belüli területi mintázatának jellemzése

A területi elemzés alapjául szolgáló földrajzi beosztás meghatározása

A területi elemzést a Statisztikai Célú Területi Egységek Nomenklatúrája (Nomenclature of Territorial Units for Statistics - NUTS) beosztásra alapoztuk, melyet az Eurostat fejlesztett ki regionális statisztikák és regionálisan célzott politikai beavatkozások támogatására

(Regulation [EC] No 1059/2003 of the European Parliament). Ez a rendszer három, hierarchikus szintet tartalmaz (NUTS 1-3, Magyarország esetében: országrész (Dunántúl, Közép-Magyarország, valamint Alföld és Észak), statisztikai régiók, megyék és Budapest) kiegészítve két, helyi adminisztratív szinttel (LAU 1 és 2, Magyarország esetében: járások és települések) (185). A beteg lakóhelyét ún. irányítószám-csoport pontosságig ismertük, melyben kis lélekszámok esetén több irányítószám volt összefogva, adatvédelmi okokból. Mindegyik irányítószám-csoportot LAU 1 szinthez társítottuk (ami természetesen a NUTS beosztást is meghatározta). A kapott adatbázist rétegeztük nem, életkor (5 éves korcsoportok 85 évig) és a LAU 1 egység szerint. A lélekszámot nem, életkor és LAU 1 szerint a Központi Statisztikai Hivataltól szereztük be, az NT5C01 adatbázisból (186).

Sajnos ez csak 2015-ig megy vissza, így a korábbi LAU 1 szintű adatokat a NUTS 3 szintű adatokból (NT1C02 adatbázis) határoztuk meg, feltételezve, hogy relatív megoszlás egy NUTS 3 egység LAU 1 egységein belül adott életkori és nemi csoportban nem változott 2015-höz képest. Magyarország térképét (LAU 1 szintig) az OpenStreetMap projektől szereztük be ESRI-kompatibilis shapefile-ban (187). Ez az adatbázis lehetővé tette a nyers, direkt standardizált és indirekt standardizált incidenciák számolását és vizualizációját (138).

Statisztikai elemzés

A különböző beavatkozásokra vonatkoztatva kiszámítottuk a térbeli autokorreláció Geary-c és Moran-I mutatóját (188), bináris súlyozást (tehát szomszédsági mátrixot) használva, azokat a területi egységeket tekintve szomszédosnak, melyeknek van közös határpontjuk. A Geary-c 0 és egy 1-nél nagyobb szám között van, ahol az 1 jelzi a térbeli autokorreláció hiányát, az 1 fölöttiek a negatív, az 1 alattiak a pozitív autokorrelációt. A Moran-I -1 és +1 között van, a -1-hez közelebbi értékek negatív, a +1-hez közelebbi értékek pozitív autokorrelációt jeleznek. Szintén kiszámoltuk a kis területi egységeken mutatott variabilitás Ibanez és mtsai által összesített mutatóit (189). Ide tartozik a high-low arány, vagy más szóval extrémális koefficiens (EQ), a súlyozatlan (CV) és súlyozott (CVw) relatív szórás; valamennyi metrikát kiszámoltuk az összes adatból és a 0,05-ös és 0,95-ös kvantilisnél

trimmelt adatból, hogy védekezzünk az outlier-ek ellen. A súlyozás azt jelentette, hogy az egyes területi egységek standardizált rátáiból úgy számoltuk a CV-t, hogy a területi egységeket súlyoztuk a lélekszámukkal. Ezek a metrikák mind a direkt standardizált rátákon nyugszanak. Szintén kiszámoltuk a variabilitás szisztematikus komponense (SCV) nevű metrikát, mely az indirekt standardizált rátákat használja fel. Utóbbi esetén elfogadott, hogy a 0,03-t meghaladó érték esetén már számottevő, 0,054-0,1 tartományban nagy és 0,1 feletti tartományban igen nagy területi variabilitás igazolható (190). Megjegyzendő azonban, hogy a hivatkozás alapjául szolgáló Appleby képletében egy 100-al történő szorzótagot alkalmazott, hasonlóan egy másik szerzőhöz (191), azonban ezzel mi nem élünk. Minden indikátort kiszámoltunk minden értelmes térbeli felbontás mellett, és a variabilitási indikátorokat kiegészítettük 95%-os konfidenciaintervallummal is, melyet nem-paraméteres bootstrap-pel nyertünk, percentilis eljárást használva (192). Ezek a metrikák mind a területi egységek közötti variabilitást mérik, tehát a nagyobb érték jelent nagyobb variabilitást. Az EQ-nak nagy a mintavételi ingadozása és a mérési skála megválasztása is befolyásolja (az abszolút értelemben nagyobb variabilitás nagyobb átlag mellett jelenthet relatíve ugyanakkora variabilitást), ami megnehezíti az EQ-k egybevetését. A CV ez utóbbi problémát megoldja, de még mindig nem választja le a mintavételi ingadozást, amit az SCV tesz meg. Megkíséreltük kvantifikálni azt is, hogy a LAU 1 szinten tapasztalható variabilitás mekkora hányadát magyarázza a megye (NUTS 3) amiben a LAU 1 egység van, tehát, hogy mekkora a megyén belüli variabilitás és mekkora a megyék átlagainak ingadozása a nagy (országos) átlag körül, azaz a megyék közötti variabilitás. E célra a jól ismert variancia-dekompozíciót alkalmaztuk; a H^2 mutatót használva a megyék közti variabilitás össz-variabilitáshoz viszonyított arányának mérésére, tehát az 1-hez közeli H^2 azt jelenti, hogy az egy megyén belüli járások hasonlóak egymáshoz (és így a megye átlagához is) és az össz-variabilitás inkább abból származik, hogy a megyék átlagai eltérnek, míg a 0-hoz közeli H^2 azt mutatja, hogy a variabilitás jórészt abból jön, hogy a járások ingadoznak a megyéjük átlaga körül, és kevésbé abból, hogy a megyei átlagok ingadoznak az országos átlag körül. A H^2 -et úgy számítottuk, hogy kiregresszáltuk az incidenciát LAU 1 szinten a megye (NUTS 3) indikátort használva egyedüli magyarázó változóként; ebben az esetben ennek a regresszióknak az R^2 -e a H^2 lesz. Minden elemzést az R statisztikai programcsomag 3.5.0-s

verziója alatt hajtottunk végre (193), a data.table (194), sp (195), epitools (196) és R-INLA (197) csomagokat használva többek között. A teljes forráskód elérhető a <https://github.com/tamas-ferenci/AmputationEpidemiologyInHungary> címen.

Az alsó végtagi major amputációk területi mintázatát meghatározó tényezők vizsgálata

Kimeneti és magyarázó változók meghatározása

Az alsó végtagi major amputációk területi egyenlőtlenségét potenciálisan meghatározó tényezők feltárásakor kimeneti változónak tekintettük a 2017 január 1. és 2019 december 31. közötti alsó végtagi major amputációs események járási szintű, életkorra és nemre korrigált (direkt és indirekt standardizáció) éves átlagos incidenciáit. A direkt standardizációt a European Standard Population 2013-as verziója alapján végeztük, úgy, hogy a 90-95 és 95+ korcsoportokat beleolvastottuk a 85+ korcsoportba, hogy megfeleljünk a KSH-től nyert adatoknak (139). Indirekt standardizáláshoz egész Magyarországra aggregáltuk az adatokat a teljes vizsgált időtartományon (életkor és nem szerint).

A járási szinten azonosítható potenciális magyarázó tényezők adatforrásaként a kutatás során már jelzett NEAK adatbázis mellett az Országos Területfejlesztési és Területrendezési Információs Rendszer (TeIR) adatbázisa szolgált. Utóbbi rendszer használatának jogszabályi keretét a területfejlesztésről és területrendezésről szóló, 1996. évi XXI. törvény és a területfejlesztéssel és területrendezéssel kapcsolatos információs rendszerről és a kötelező adatközlés rendjéről szóló 31/2007. (II.28.) Kormányrendelet adja. A rendszerben található adatok körét részletesen a Kormányrendelet mellékletei tartalmazzák. Az országos, területi (regionális, kiemelt térségi, megyei, járási) és települési szervezetek a TeIR web alapú informatikai rendszeréhez (<https://www.teir.hu/>) egy alkalmazási rendszeren keresztül csatlakoznak. Az általunk lekérdezett és felhasznált adatok elsődleges adatgazdái a Központi Statisztikai Hivatal (KSH), a GeoX Kft., Nemzeti Egészségbiztosítási Adatkezelő (NEAK), Nemzeti Adó- és Vámhivatal (NAV), az Oktatási Hivatal és az Innovációs és Technológiai Minisztérium (ITM) voltak. Az adatok lekérdezésekor arra törekedtünk, hogy az időszak,

amelyre az adott adatsor vonatkozott minél közelebb legyen időben a megfigyelési időszakunkhoz (2017-2019).

Az egészségügyi mutatók tekintetében a házi orvosi, valamint az angiológiai-érsebészeti járóbetegellátás jellemzőin (5 mutató) túl az adott járás lakosságára vonatkozó alsó végtagi revaszkularizációs aktivitást jellemző változókat (2 mutató) is meghatároztunk. A közvetlenül nem egészségügyi, hanem tágabb értelmű szocio-ökonómiai mutatókat (17 mutató) négy csoportba foglaltuk (iskolázottság, jövedelem, foglalkoztatottság, helyi infrastruktúra és szolgáltatások). Az egyes mutatókat település szinten normalizáltuk, majd járási szintre aggregáltuk olyan módon, hogy az egyes járások települési adatait összeadtuk, majd az eredményt elosztottuk a járás összlélekszámával (az adott mutatóhoz releváns életkorcsoportban). Tekintettel az egyes tényezők között feltételezhető multikollinearitásra, a továbbiakban adatredukcióként – összlélekszámmal súlyozott – főkomponens-elemzést végeztünk, amely eredményeként járási szinten a járóbetegellátást, az alsó végtagi revaszkularizációs aktivitást és a több komponensű szocio-ökonómiai környezetet jellemző változókat nyertük. A lakókörnyezetet leíró változókat a **9. és 10. táblázatban** tüntettem fel.

9. táblázat Az egészségügyi ellátás mutatói

EGÉSZSÉGÜGYI ELLÁTÁS MUTATÓI

Járóbeteg ellátás

Háziorvosok száma (fő)

Olyan települések aránya, ahol nincs háziorvos (db)

Gyógyszertárak száma (db)

Angiológiai szakambulancián ellátott betegek száma (fő)

Érsebészeti szakambulancián ellátott betegek száma (fő)

Alsó végtagi revaszkularizációs aktivitás

Alsó végtagi nyitott érműtéten átesettek száma (fő)

Alsó végtagi endovaszkuláris beavatkozások száma (fő)

10. táblázat A szocio-ökonómiai környezet mutatói

SZOCIO-ÖKONÓMIAI KÖRNYEZET MUTATÓI

Iskolázottság

Az általános iskola első évfolyamát el nem végző, 10 éves és idősebb népesség, a megfelelő korúak arányában (%)

Legfeljebb általános iskolai végzettséggel rendelkezők aránya az aktív korúakon (15-59 évesek) belül (%)

Legfeljebb érettségizett, 18 éves és idősebb népesség, a megfelelő korúak arányában (%)

Egyetemi, főiskolai, egyéb oklevéllel rendelkező, 25 éves és idősebb népesség, a megfelelő korúak arányában (%)

Jövedelem

Személyi jövedelemadó fizetők (fő)

Személyi jövedelemadó (Ft)

Infrastruktúra és szolgáltatások

Üzemanyagtöltő állomások (db)

Bankfiók, takarékszövetkezeti fiók összesen (db)

Legközelebbi autópálya-csomópont elérési ideje közúton, a leggyorsabb úton (perc)

Személyszállító gépjárművek (db)

Összkomfortos lakások száma (db)

Komfortos lakások száma (db)

Félkomfortos lakások száma (db)

Komfort nélküli lakások száma (db)

Közcsatornával ellátott lakások száma (db)

Foglalkoztatottság

Nyilvántartott álláskeresők száma (fő)

180 napnál hosszabb ideje nyilvántartott álláskeresők száma (fő)

Statisztikai elemzés

Első lépésként elemzésünk járási szintű eredményváltozója (amputációk incidenciái) és magyarázó változói (járóbeteg ellátás, alsó végtagi revaszkularizációs aktivitás, szocio-ökonómiai környezet) közötti kapcsolatot a hagyományos lineáris regresszió (egyváltozós és többváltozós) eszközeivel kíséreltük meg feltárni. A legkisebb négyzetek módszerén (Ordinary Least Squares, OLS) alapuló becslés után a kapcsolat mértékét a $\hat{\beta}$ koefficiens megadásával jellemeztük és a modell illeszkedését az R^2 érték számolásával végeztük.

Korábbi elemzésünk (2.3.) már jelezte, hogy a járási szintű amputációs incidencia értékek térbeli együttjárást (térbeli autokorreláció) mutatnak. Ez a térbeli függőség a hagyományos lineáris regresszió becslés standard hibáinak (és így a p-értékeknek, konfidenciaintervallumoknak) a torzítását és a becslések pontatlanságát eredményezheti, így szükségét láttuk térstatisztikai módszer alkalmazásának. Az egyszerű OLS becslésnél bonyolultabb módszerek előnye, hogy a fenti statisztikai korrekciókon túl egyúttal a szomszédos területek esetleges hatásait is képesek leszünk feltárni az adott földrajzi egység eredményváltozójának alakulásának elemzésekor. Ezeket a hatásokat térbeli késleltetett (spatial lag) hatásként értelmezzük. A térbeli késleltetés lehet a eredményváltozóban (ezek a térbeli késleltetett, spatial lag modellek), a magyarázó változóban (térbeli keresztregressziós modell, spatial cross-regressive model), vagy a hibatagban (térbeli hiba, spatial error modellek), vagy akár mindegyikben (198). Ilyen értelemben a legösszetettebb modell ezek közül a Manski modell (199), amely ezen lehetőségek mindegyikét tartalmazza, azonban komplexitása, a tényezők interakciója miatt a modell rosszul definiált és így a becslés paraméterek pontatlan becslést adnak, így alkalmazása nem javasolt (200). A Manski-modellből különböző paraméterkorlátozásokkal lehet eljutni a többi egyszerűbb térbeli modellhez, amely korlátozás végső eredménye a hagyományos lineáris regresszió (OLS) lenne.

Elemzésünkben a lehetséges térbeli modellek közül empirikusan a térbeli Durbin hibamodellt választottuk, amely a magyarázó változók mellett a hibatagok térbeli hatását is lehetővé teszi.

Az eredményváltozó (amputációk) nehezen értelmezhető esetleges térbeli hatásától eltekintettünk (200). Kiegészítésként további paraméterkorlátozással megvizsgáltuk a hibatag térbeli hatását figyelmen kívül hagyó, a magyarázó változók térbeliségét elemző térbeli késleltetett (spatial lagged X, SLX), valamint a térbeli hibatagot meghagyó, de térbeli magyarázó tényezőket elimináló térbeli hiba (spatial error modell, SEM) modellek eredményeit. Utóbbi modellek a Durbin modell speciális típusainak foghatók fel (200). A területi súlymátrix elemzésekor a szomszédság meghatározásakor a királynő-szomszédságot vettük alapul, amely a sakkjáték analógiáját alapul véve azt jelenti, hogy két területi egység szomszédosnak tekinthető, amennyiben akár csak egy pontban is, de van közös határjuk. A SDEM és a SEM alapú elemzés során direkt, az adott földrajzi egységen belüli, indirekt, az adott földrajzi egységgel szomszédos területekről „átfolyó (spillover)” és az előbbieket együtteseként értelmezhető összes (total) hatásokat elkülönítetten adtuk meg.

A statisztikai elemzéseket az R programcsomag (v.4.0.1) és a psych (v2.1.3); rgdal (v1.5-23 and v.2.3.1); spdep (v.1.1-8) és spatialreg (v.1.1-8) csomagok alkalmazásával végeztük (201, 202).

Az alsó végtagi érbeavatkozások (nyitott érsebészeti és endovaszkuláris) területi egyenlőtlenségének az egészségügyi ellátórendszer elégtelenégéhez köthető részének (unwarranted clinical variation) meghatározása

Az elemzésben az alsó végtagi nyitott érsebészeti, valamint endovaszkuláris beavatkozások SAVA mérőszámai mellett, ugyanabban az időszakban (2013. január 1.-től 2017. december 31) azonosítottuk azokat a személyeket, akik percutan koszorúér beavatkozáson estek át. Az összes ilyen beteg közül azt a beteg csoportot is elkülönítettük, akik esetében a beavatkozás az akut miokardiális infarktus ellátására utaló BNO kódok is azonosíthatóak voltak. A betegcsoport meghatározására szolgáló beavatkozás és diagnosztikus kódokra vonatkozólag utalok az **1. táblázatra**.

A következőkben a 5.3. pontban részletezett módon kiszámoltuk azokat a SAVA metrikákat, amelyek a beavatkozások (alsó végtagi nyitott érsebészeti és endovaszkuláris, valamint percutan koszorúér beavatkozások) járási szintű területi variabilitását tükrözik (extremális koefficiens (EQ), a súlyozatlan (CV) és súlyozott (CVw) relatív szórás, a variabilitás szisztematikus komponense (SCV), empirikus Bayes statisztika (EB). Mindebben az Ibanez és mtsai által közölt módszertant alkalmaztuk (189).

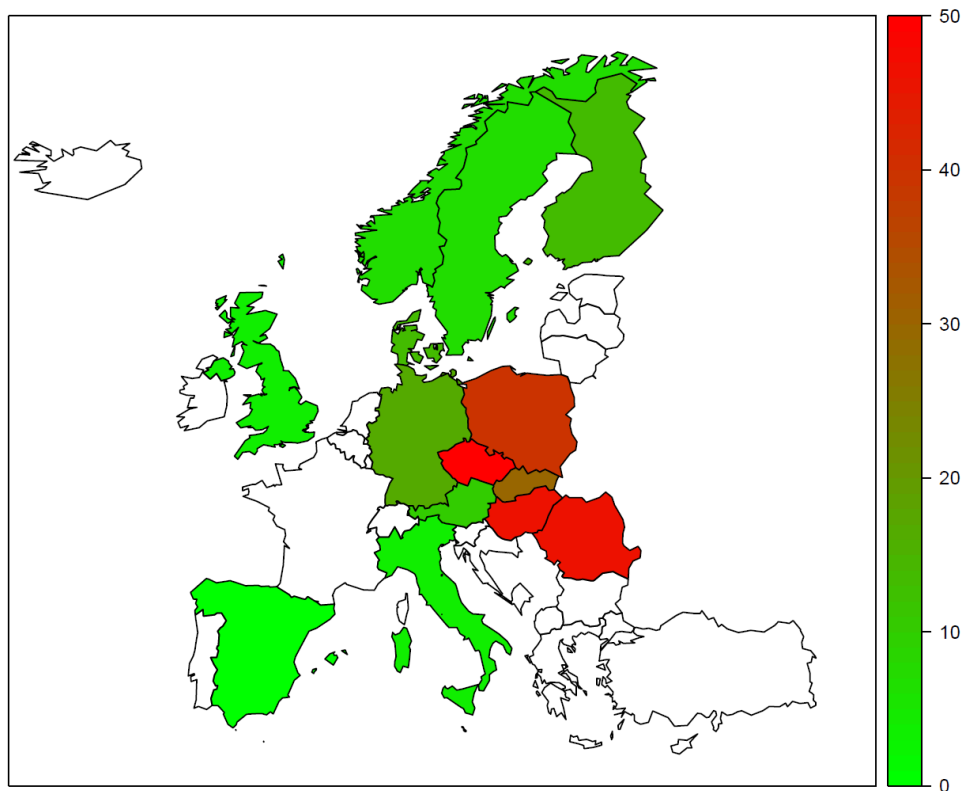
Magyarországon a koszorúér percutan beavatkozások szolgáltatása, különösen az akut miokardiális infarktus ellátásakor történő kezelés a szívkatéteres központok hálózatában megfelelő területi lefedettséget és így elérhetőséget mutat (203). Az akut infarktus esetén a beavatkozás mérlegelését és kivitelezését részleteiben kidolgozott irányelvek határozzák meg (204, 205). Erre alapoztuk azt a feltételezést, hogy ha az alsó végtagi érbeavatkozások területi variabilitását a percutan koszorúér beavatkozás (akut miokardiális infarktus indikációval, vagy anélkül) térbeli egyenlőtlenségéhez viszonyítjuk, akkor az UCV egy lehetséges mérőszámához juthatunk. Mind erre a SAVA metrikák közül a variabilitás szisztematikus komponensét (SCV) alkalmaztuk, ami a leginkább elfogadott mérőszám. Az általunk javasolt UCV mérőszám ennek alapján a vizsgálni kívánt (esetünkben alsó végtagi revaszkularizáció) és referenciának tekintett, elvégzett percutan koszorúér beavatkozások (akut miokardiális infarktussal, vagy anélkül) SCV értékeinek hányadosa.

A statisztikai elemzést R statisztikai program csomag (3.5.0 verzió) segítségével végeztük (193) a libraries data.table (194), sp (195), epitools (196), és R-INLA (197) modulok használatával. A program forráskódja elérhető: <https://github.com/tamasferenci/AmputationEpidemiologyInHungary>.

6.4 Eredmények

Alsó végtagi major amputációk incidenciájának nemzetközi összehasonlítása

A 2004-2019 közötti periódusban a magyarországi átlagos alsó végtagi major amputációs incidencia adat $42,6 \pm 2,3/10^5$ volt. A vizsgált nyugat-európai országok (Németország, Spanyolország, Olaszország, Finnország, Svédországok, Norvégia, Dánia, Egyesült Királyság, Ausztria) (99, 143) átlagos incidencia értéke $13,9 \pm 5,5/10^5$ volt. A közép-kelet-európai régió egyes országaiból (Szlovákia (143), Lengyelország (182), Románia (183), Csehország (184) fellelhető adatok, valamint az általunk közölt adat átlagos értéke $39,6 \pm 6,5/10^5$ volt. Az alsó végtagi major amputációk országspecifikus európai adatait színekódolt térképen mutatjuk (**15. ábra**).



15. ábra

Alsó végtagi major amputációk átlagos nyers incidencia értékeinek színekódolt képe (100.000 főre) Európában, saját ábra

Az alsó végtagi beavatkozások (amputációk és érbeavatkozások) Magyarországon belüli területi mintázatának jellemzése

A NUTS rendszerének különböző szintjein megállapított alsó végtagi major amputációk incidenciájának tartományait a **11. táblázat** mutatja. A különböző mérőszámok, amelyek a megyei, illetve járási szintű incidenciák variabilitását mutatják a **12. táblázatban** olvashatóak. Ezekon felül kiszámítottuk a térbeli autokorreláció Geary-c és Moran-I mutatóit, amelyek a **13. táblázatban** láthatóak. Utóbbiak járási szinten igazolták a térbeli autokorreláció tényét. Az amputációs gyakorlatot tükröző (major amputációk nyers, direkt és indirekt standardizált incidenciája) megyei és járási felbontású színekódolt térképeken

mutatjuk (**16. ábra**). Budapest kerületei vonatkozásában ugyanezt az ábrázolást választottuk (**17. ábra**). Az egyes megyék és az adott megyékhez tartozó járások direkt standardizált amputációs incidencia értékeit szintén grafikusán demonstráltuk (**18. ábra**).

11. táblázat Az alsó végtagi major amputációk számának, valamint incidenciáinak tartománya a különböző földrajzi felosztásoknak (NUTS rendszer) megfelelően

	A megfigyelt esetek számának tartománya	Becsült esetek számának tartománya	Nyers incidencia értékek tartománya (/10⁵/év)	Direkt standardizált incidencia értékek tartománya (10⁵/év)	Standardizált incidencia hányadosok tartománya (SIR)
NUTS1	12989-24758	16534,98-22576,22	31,69-44,24	39,58-56,76	0,79-1,1
NUTS2	6052-12989	5529,34-16534,98	31,69-45,92	39,58-59,56	0,79-1,15
NUTS3	1315-7045	1228,16-10350,33	29,18-61,79	33,32-67,84	0,68-1,38
LAU1	59-1514	59,34-1394,89	15,23-91,88	14,66-100,27	0,3-1,98

Statisztikai Célú Területi Egységek Nomenklatúrája NUTS (Nomenclature of Territorial Units for Statistics)

NUTS1 szint – országrész (3 egység), NUTS2 – statisztikai régiók (7 egység), NUTS3 – megyék és Budapest (20 egység), LAU1 – helyi adminisztratív egységek (járások és Budapest kerületei) (197 egység)

12. táblázat Az alsó végtagi major amputációk incidenciájának területi variabilitását tükröző metrikák NUTS3 (megyék) és NUTS1 (járások) szintjén (2004-2016)

	NUTS3	LAU1
Direkt standardizáción alapuló mérőszámok		
Extremális kvóciens	2,04 (1,43-2,04)	6,84 (4,29-6,84)
Extremális kvóciens₅₋₉₅	1,58 (1,37-2,04)	2,42 (2,15-2,75)
Relatív szórás (CV) (súlyozatlan)	0,17 (0,12-0,21)	0,28 (0,25-0,31)
Relatív szórás (CV) (súlyozatlan)₅₋₉₅	0,14 (0,10-0,21)	0,22 (0,20-0,25)
Relatív szórás (CV) (súlyozott)	0,22 (0,12-0,28)	0,28 (0,25-0,31)
Relatív szórás (CV) (súlyozott)₅₋₉₅	0,14 (0,10-0,28)	0,22 (0,20-0,25)
Indirekt standardizáción alapuló mérőszámok		
Variabilitás szisztematikus komponense (SCV)	0,03 (0,01-0,05)	0,09 (0,07-0,12)

Zárójelben a 95%-os konfidencia intervallum.

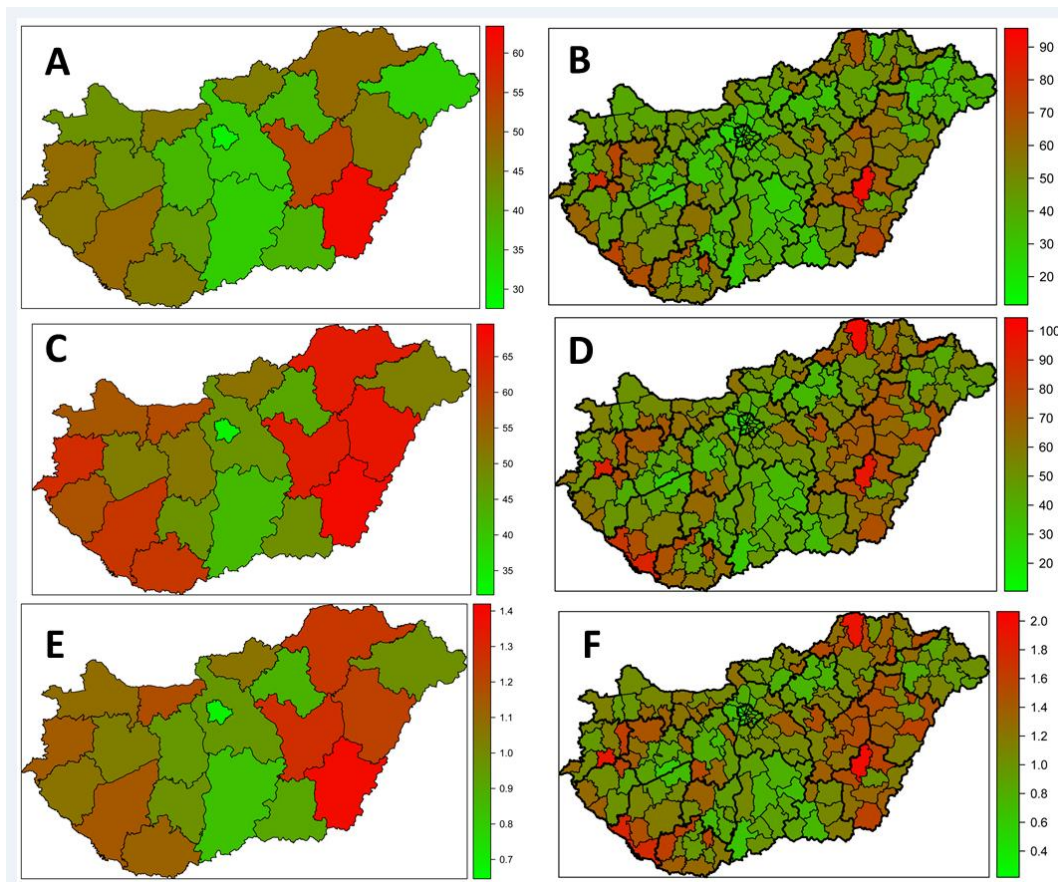
Statisztikai Célú Területi Egységek Nómenklatúrája NUTS (Nomenclature of Territorial Units for Statistics)

NUTS3 – megyék és Budapest (20 egység)

LAU1 – helyi adminisztratív egységek (járások és Budapest kerületei) (197 egység)

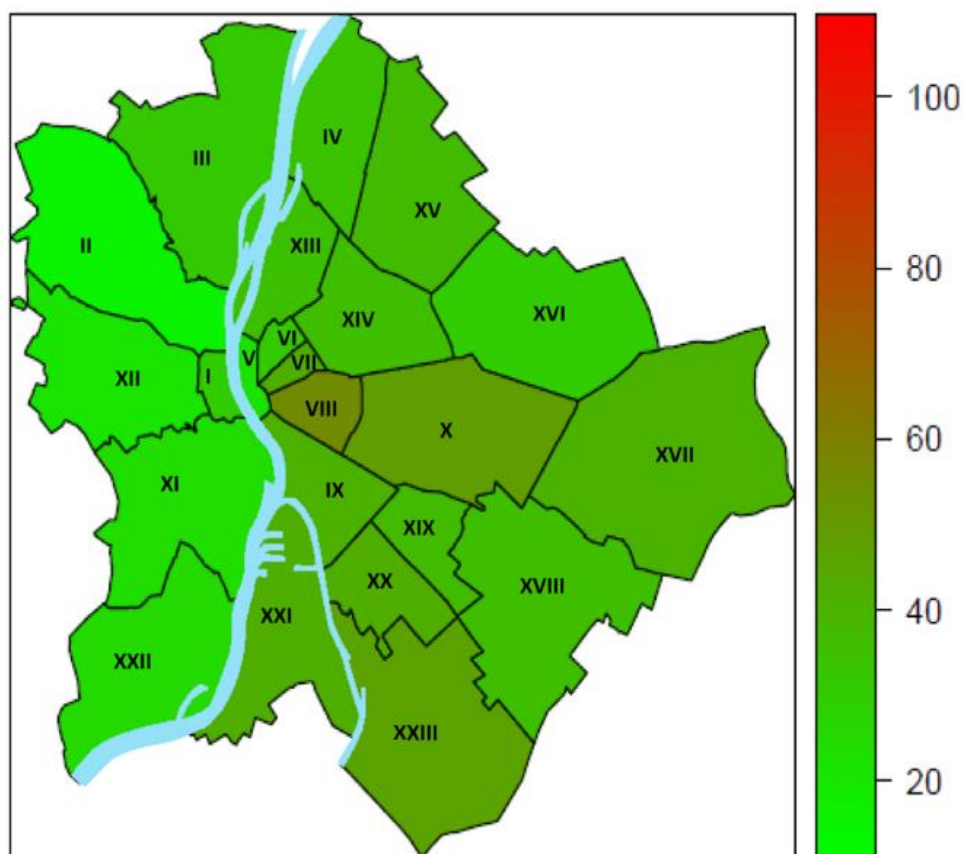
13. táblázat NUTS 2, NUTS 3, LAU 1 szinteken megállapított térbeli autokorreláció mérőszámai (nyers, illetve standardizált incidencia hányadosok figyelembevételével)

	NUTS 2	NUTS 3	LAU 1
Nyers incidenciák			
Geary-c statisztika (p érték)	1,068 (p=0,662)	0,785 (p=0,092)	0,537 (p<0,001)
Moran-I statisztika (p érték)	-0,137 (p=0,402)	0,115 (p=0,120)	0,449 (p<0,001)
Standardizált incidencia hányadosok (SIR)			
Geary-c statisztika (p érték)	1,149 (p=0,812)	0,765 (p=0,070)	0,548 (p<0,001)
Moran-I statisztika (p érték)	-0,233 (p=0,687)	0,114 (p=0,124)	0,441 (p<0,001)



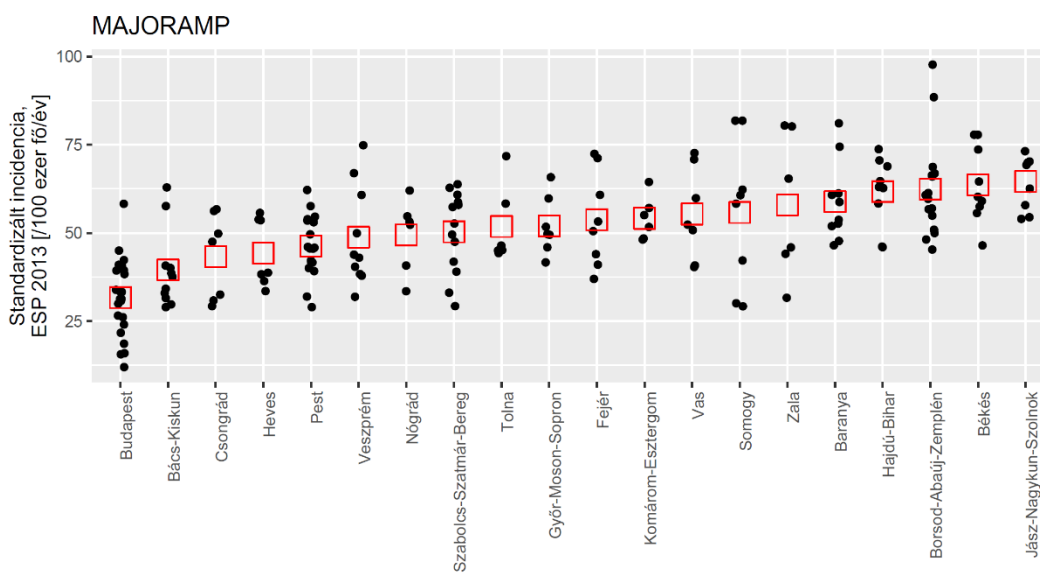
16. ábra

Az alsó végtagi major amputációk incidenciái (100.000 főre vonatkoztatva) megyei (A,C,E) és járási szinten (B,D,F). Nyers adat (A,B), Direkt standardizált adat (C,D), indirekt standardizált adat (E,F), saját ábra



17. ábra

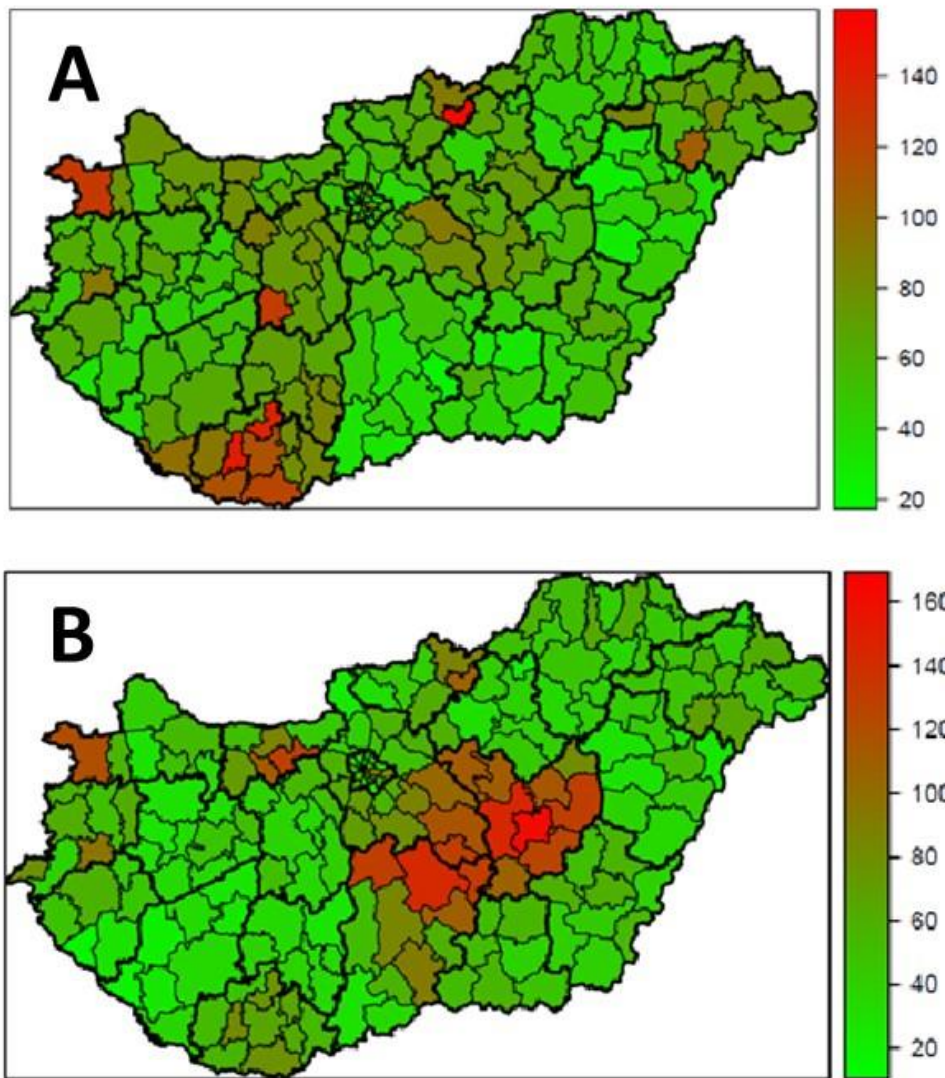
Az alsó végtagi major amputációk direkt standardizált incidencia adatai
Budapest kerületeiben, saját ábra



18. ábra

Az alsó végtagi major amputációk direkt standardizált (európai standard populáció 2013) incidencia értékei megyénként (piros négyzet), és az adott megyéhez tartozó járásoként (sötét pont), saját ábra

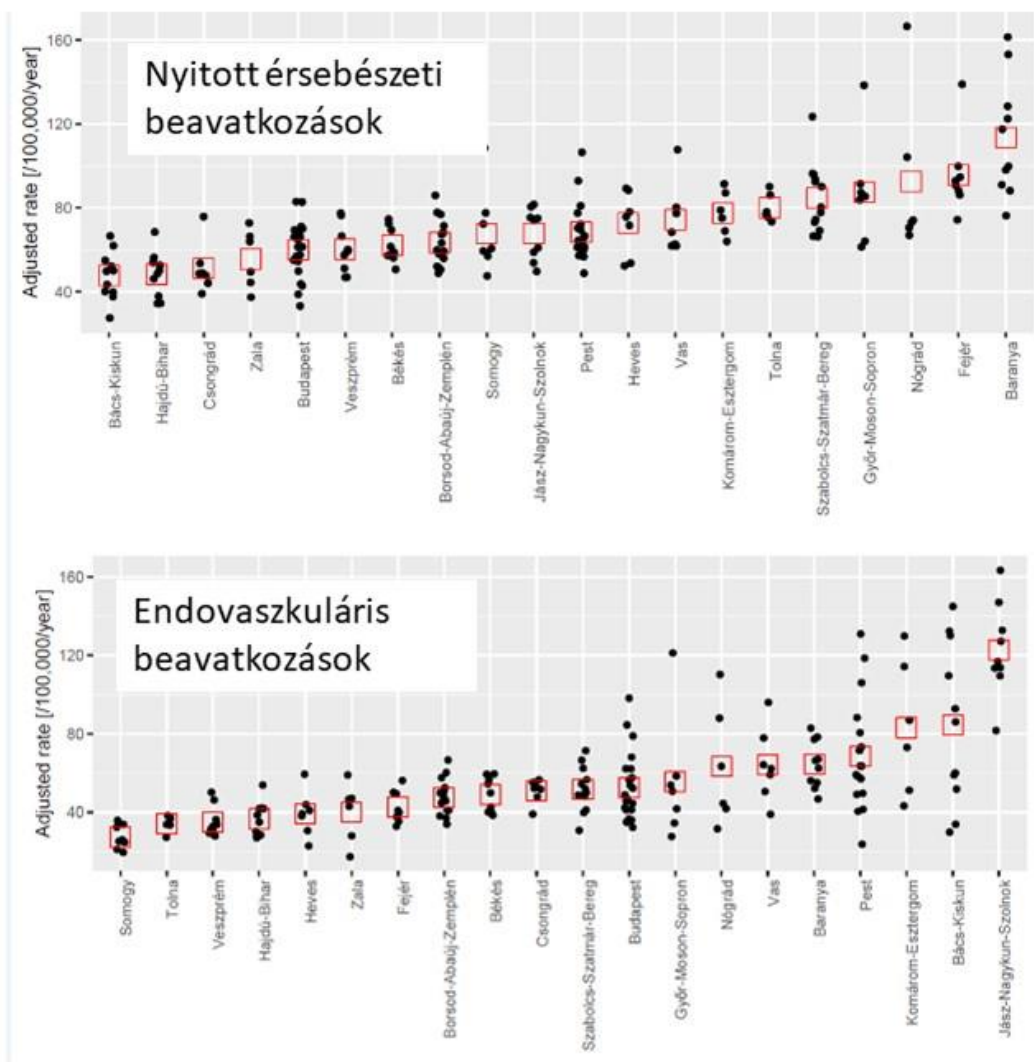
A beavatkozások járás szintű, direkt standardizált incidenciáinak gyakoriságát színekódolt térképen ábrázoltuk (**19. ábra**)



19. ábra

Az alsó végtagi nyitott érsebészeti (A) és endovaszkuláris (B) beavatkozások standardizált incidencia (európai standard populáció 2013) értékei járási szinten (lakóhely szerint) színekódolt sűrűség térkép, saját ábra

Emellett, az egyes megyék és az azonos megyékhez tartozó járások incidenciáit külön ábrán mutatom (20. ábra).



20. ábra

Nyitott érsebészeti és endovaszkuláris beavatkozások megyénkénti (piros négyzet) és azon belül járási előfordulása (sötét pont) (direkt standardizált incidenciák), saját ábra

A 5.3. pontban leírt módszer szerint (189) az egyes érbeavatkozások területi variabilitását becsülő SAVA mérőszámokat a **14. táblázatban** tüntettem fel.

14. táblázat A nyitott érműtétek és endovaszkuláris beavatkozások területi (lakóhely szerint) variabilitását becsülő mérőszámok

	Alsó végtagi nyitott érsebészeti beavatkozások	Alsó végtagi endovaszkuláris beavatkozások
<i>Direkt standardizáción alapuló metrikák</i>		
Extremális kvóciens	6,1 (4,33–6,09)	9,4 (6,4–9,4)
Extremális kvóciens <small>5-95</small>	2,7 (2,2–3,2)	4,3 (3,7–5,1)
Relatív szórás (súlyozatlan)	0,32 (0,27–0,36)	0,49 (0,44–0,53)
Relatív szórás (súlyozatlan) <small>5-95</small>	0,22 (0,19–0,26)	0,38 (0,32–0,45)
Relatív szórás (súlyozott)	0,29 (0,25–0,34)	0,49 (0,4–0,54)
Relatív szórás (súlyozott) <small>5-95</small>	0,20 (0,18–0,27)	0,36 (0,30–0,44)

Indirekt standardizáció alapuló metrikák

variabilitás szisztematikus	0,09	0,21
komponense (SCV)	(0,06–0,13)	(0,15–0,27)
Chi-négyzet (χ^2)	2861	6209
	(1872–4084)	(3785–8979)

Bayes módszeren alapuló metrika

Empirikus Bayes (EB)	0,08	0,17
	(0,06–0,10)	(0,14–0,21)

A Moran-féle I mindkét beavatkozás típus esetén szignifikánsnak bizonyult (Moran I: 0,36 nyitott érsebészeti beavatkozás, 0,51 endovaszkuláris érbeavatkozás esetén ($p < 0,001$), ami pozitív autokorrelációt jelez, azaz a szomszédos járások az érbeavatkozások vonatkozásában hasonlóságot mutatnak. A járási szintű variabilitás dekompozíciója (H^2 : 0,53, illetve 0,55) arra utal, hogy a beavatkozások területi mintázatának háttérében megyei és járási szinten értelmezhető, de nem ismert tényezők közel egyenlő arányban hatnak.

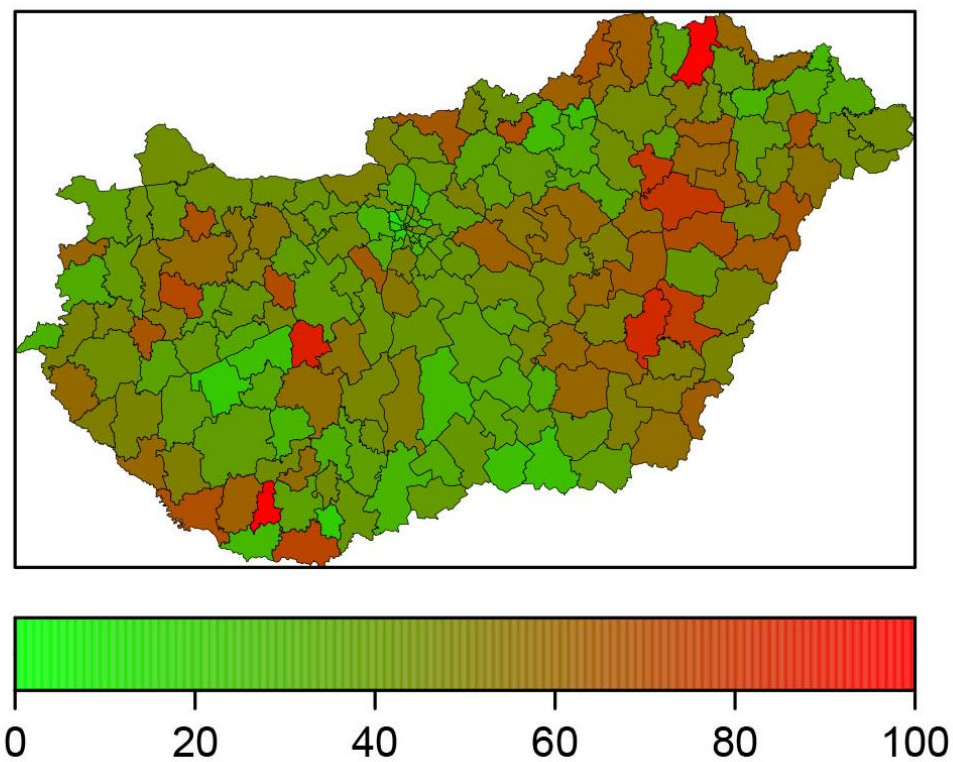
Az alsó végtagi major amputációk járási szintű területi egyenlőtlenségét magyarázó tényezők feltárása

Vizsgálódásunk földrajzi egységeként tekintett 197 járást jellemző tényezők átlagos értékei a **15. táblázatban** mutatjuk.

15. táblázat A járások (LAU 1) jellemzőinek átlagos értékei

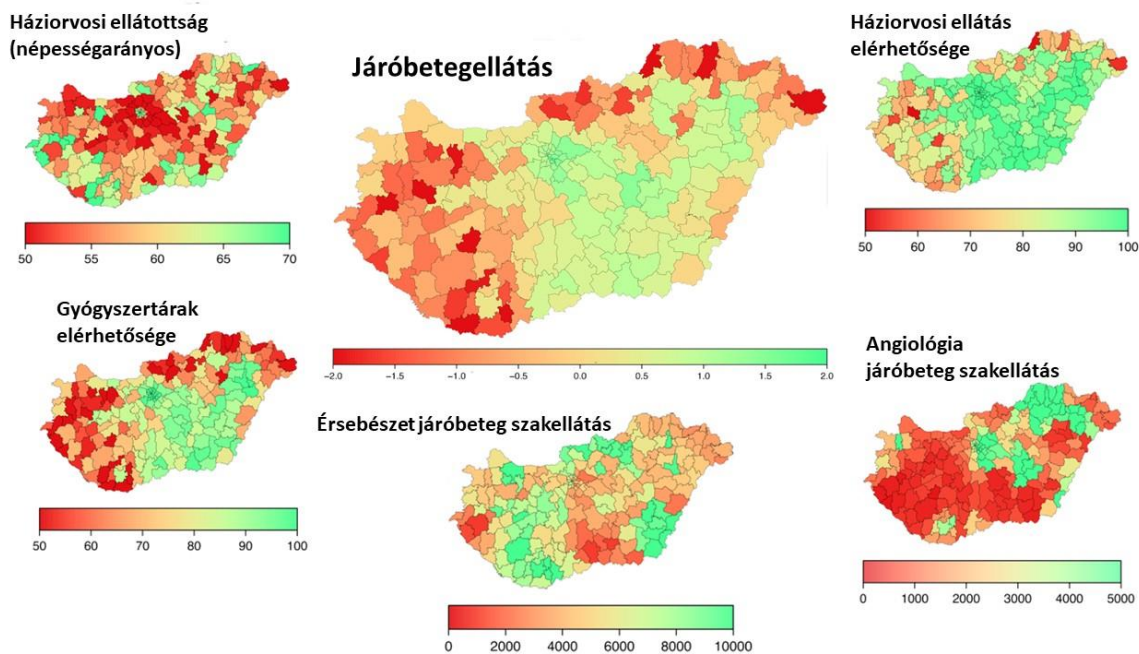
Változó	Átlag	Szórás	Minimum érték	Maximum érték
Népesség [n]	49.622	40.845	8282	234.090
Terület [km ²]	470	283,6	2	1591
Átlag életkor [év]	40,2	1,8	34,5	44,2
Férfiak aránya [%]	48,2	1,0	45,0	51,7

2017. január 1. és 2019. december 31. között összesen 11.649 amputációs eseményt azonosítottunk, ami 10.209 beteget érintett (életkor: $69,8 \pm 10,9$ év, 7702 – 66,1% férfi). Az amputáltak lakóhelyét alapul véve, a járási szintű életkorra és nemre korrigált amputációs incidencia $56,1 \pm 18,4$ per 100.000 lakos (tartomány: 14,6 – 124 per 100.000 fő) volt. A beavatkozások járási szintű sűrűségét színekódolt térképen ábrázoltuk (**21. ábra**).



21. ábra
Az alsó végtagi major amputációk járási szintű direkt standardizált incidenciái (100.000 főre), saját ábra

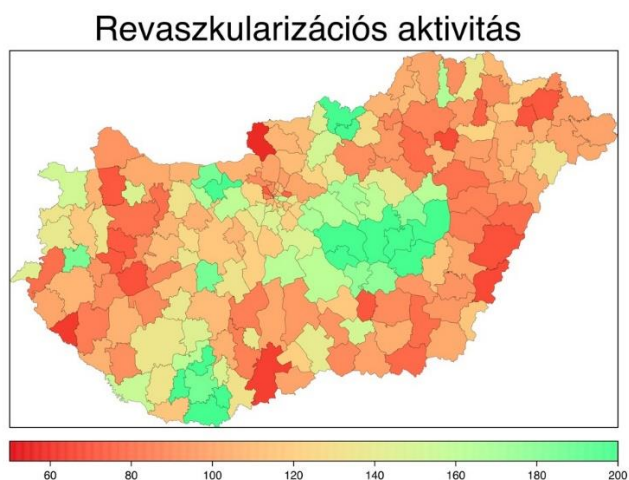
A helyi egészségügyi ellátás járóbeteg mutatóinak (házi orvosok, gyógyszertárak elérhetősége, házi orvosok lakosság arányos száma, angiológiai, érsebészeti járóbeteg megjelenések lakosság arányos száma), valamint a főkomponens elemzéssel nyert ezeket összesítő járóbeteg ellátás járási szintű sűrűség térképét színekódoltan demonstráljuk (**22. ábra**).



22. ábra

Járóbeteg ellátás komponenseinek (háziiorvosi elérhetőség, háziiorvosok lakosságra vetített száma, gyógyszertár elérhetőség, érsebészeti, angiológiai járóbeteg megjelenés) és azok összesítésével nyert sűrűség színekódolt térkép

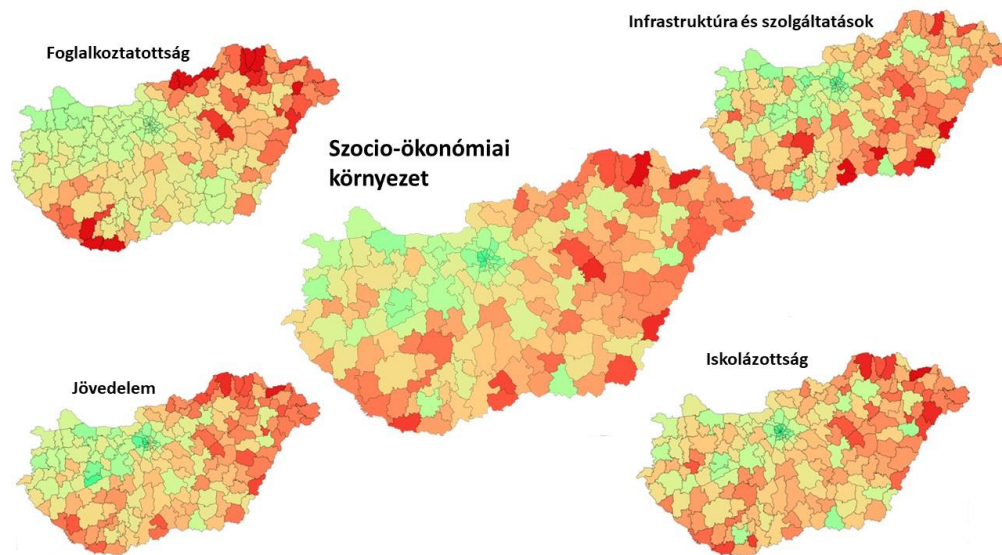
Az adott járás lakosai közül az alsó végtagi revaszkularizáción átesettek számarányát (59,5-286,8 beavatkozás per 100.000 lakos), a revaszkularizációs aktivitást tükröző sűrűség színekódolt térképen demonstráljuk (23. ábra).



23. ábra

**Járási szinten az ott élők körében végzett alsó végtagi revaszkularizációk sűrűség térképe
(100.000 lakosra vonatkoztatva), saját ábra**

A nem szorosan az egészségügyi ellátórendszerhez köthető, a helyi szocio-ökonómiai mutatókat (iskolázottság, jövedelem, foglalkoztatottság, helyi infrastruktúra és szolgáltatások) szintén főkomponens elemzéssel vontuk egy mutatóba (szocio-ökonómiai környezet). Ezek sűrűség térképét színekódoltan mutatjuk (**24. ábra**).



24. ábra

A vizsgált szocio-ökonómiai mutatók (foglalkoztatottság, jövedelem, iskolázottság, infrastruktúra és szolgáltatások) és belőlük képzett indexek sűrűség térképei, saját ábra

A hagyományos OLS módszerrel elvégzett egy változós, valamint többváltozós regresszió eredményei a **16. táblázatban** láthatóak.

Az egyváltozós modellben a helyi járóbeteg ellátás és a szocio-ökonómiai környezet inverz kapcsolatot mutattak az amputációs aktivitással ($\beta=-4,21$, 95% CI: $-6,23 - -2,18$, $p<0,001$; $\beta=-7,32$, 95% CI: $-9,21 - -5,44$, $p<0,001$). A helyi revaszkularizációs aktivitás azonban pozitív asszociációt mutatott az amputációk számával.

A többváltozós modellben míg a járóbeteg ellátás mutatói nem mutattak kapcsolatot az amputációk számával, a revaszkularizáció továbbra is magasabb amputációs aktivitással párosult. A szocio-ökonómiai környezet magasabb szintje azonban kisebb amputációs aktivitással járt. Az OLS modell a járási szintű amputációs aktivitás variációjának 27%-át volt képes magyarázni.

16. táblázat A járási szintű amputációs számarányok és azokat meghatározó környezeti tényezők OLS modellje (egyváltozós és többváltozós)

életkorra és nemre korrigált alsó végtagi major amputációk járási szintű incidenciái

Magyarázó tényezők	Egyváltozós modell			Többváltozós modell		
	becsült paraméter	CI	p	becsült paraméter	CI	p
Szocio- ökonómiai környezet	-7,32	-9,21 – -5,44	<0,001	-6,56	-8,69 – -4,43	<0,001
Járóbeteg ellátás	-4,21	-6,23 – -2,18	<0,001	-1,02	-3,10 – 1,07	0,337
Revaszkularizációs aktivitás	0,08	0,03 – 0,13	0,001	0,07	0,02 – 0,11	0,002

A továbbiakban alkalmazott komplex térstatisztikai modell (térbeli Durbin hiba modell – SDEM) a szocio-ökonómiai környezetet leíró változó tekintetében ugyanabban a járásban (direkt hatás) szignifikáns inverz kapcsolatot igazolt ($\beta=-7,45$, 95% CI:-10,50 – -4,42, $p<0,0001$). A szomszédos járások felőli késleltetett hatást (lag effect, spillover) kimutatni nem sikerült ($\beta=1,14$, 95% CI: 3,12 – -5,40, $p=0,60$). Mindez összességében inverz

kapcsolatot feltételez ($\beta=-6,31$, 95% CI: -9,72 – - 2,90, $p<0,0001$). A járóbeteg ellátás vonatkozásában szignifikáns kapcsolat sem a direkt, sem az indirekt hatások tekintetében nem volt feltárható. Az alsó végtagi revaszkularizációs aktivitás ugyanabban a járásban pozitív, szomszédos járás esetén inverz relációt mutatott. Ezek együttese összességében neutrálisnak mutatkozott ($\beta=-0,002$, 95% CI: -0,05 – 0,04, $p=0,96$). A modell az amputációk térbeli mintázatának 37%-át volt képes magyarázni (pseudo- R^2). A Lambda- λ paraméter szignifikáns volta arra utal, hogy a modell hiba komponense (nem vizsgált tényezők) szintén térbeli hatással bír. A közvetlen, valamint térbelileg késleltetett (szomszédos) hatások eredményeit a **17. táblázatban** tüntettük fel.

17. táblázat Térstatisztikai modell (Térbeli Durbin modell – SDEM) eredményei.

Életkorra és nemre dikret standardizált amputációs incidencia (100,000 lakosra)			
<i>Magyarázó tényezők</i>	<i>becsült paraméter</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
Szocio-ökonómiai környezet [SD]	-7,45	-10,50 – -4,42	<0,0001
Járóbeteg ellátás [SD]	0,30	-2,59 – 3,18	0,84
Alsó végtagi érbeavatkozások [n/100,000]	0,12	0,07 – 0,17	<0,0001
Lag- Szocio-ökonómiai környezet [SD]	1,14	-3,12 – 5,40	0,60
Lag-Járóbeteg ellátás [SD]	-1,73	-5,84 – 2,39	0,41
Lag-Alsó végtagi érbeavatkozások [n/100,000]	-0,13	-0,21 – -0,03	0,007

Lambda- λ	0,38	0,20 – 0,56	<0,0001
-------------------	------	-------------	---------

Model paraméterek: Megfigyelések száma 197; pseudo-R² = 0,37

Az alsó végtagi érbeavatkozások (nyitott érsebészeti és endovaszkuláris) területi egyenlőtlenségének az egészségügyi ellátórendszer elégtelenségéhez köthető részének (unwarranted clinical variation) meghatározása

A leírt alsó végtagi beavatkozások mellett 51.031 olyan koszorúér percutan beavatkozást azonosítottunk, amely esetén egyidejű akut miokardiális infarktus is azonosítható volt (47.917 beteg). A koszorúér percutan beavatkozások (akut miokardiális infarktussal, vagy anélkül) területi variabilitását a **18. táblázatban** mutatjuk.

18. táblázat A koszorúér beavatkozások területi variabilitásának mérőszámai

	Koszorúér percutan beavatkozások akut miokardiális infarktus esetén	Koszorúér percutan beavatkozások
<i>Direkt standardizáción alapuló metrikák</i>		
Extremális kvóciens	1,42 (1,29–1,42)	2,7 (1,9–2,7)
Extremális kvóciens ₅₋₉₅	1,32 (1,22–1,42)	1,7 (1,6–1,8)
Relatív szórás (súlyozatlan)	0,1 (0,07–0,12)	0,16 (0,15–0,17)
Relatív szórás (súlyozatlan) ₅₋₉₅	0,09 (0,06–0,12)	0,13 (0,12–0,14)
Relatív szórás (súlyozott)	0,09 (0,05–0,11)	0,15 (0,13–0,16)
Relatív szórás (súlyozott) ₅₋₉₅	0,08 (0,05–0,11)	0,13 (0,12–0,14)
<i>Indirekt standardizáción alapuló metrikák</i>		
variabilitás szisztematikus komponense (SCV)	0,01 (0,01–0,02)	0,02 (0,02–0,03)
Khi-négyzet (χ^2)	1154,7 (582–1944)	1082 (897,2–1281,9)
<i>Bayes módszeren alapuló metrika</i>		
Empirikus Bayes (EB)	0,01 (0,01–0,02)	0,02 (0,01–0,02)

Az alsó végtagi érbeavatkozások SAVA mérőszámainak és referenciának tekintett koszorúér percutan beavatkozások (összes, akut mikoardialis infarktussal társuló) SAVA metrikáinak hányadosait a **19. táblázatban** mutatom.

19. táblázat Az alsó végtagi (nyitott érsebészeti és endovaszkuláris) beavatkozások SAVA mérőszámainak és referenciának tekintett koszorúér percutan beavatkozások hányadosai

	Nytított érsebészeti beavatkozások		Endovaszkuláris beavatkozások	
	PCI _{Ref}	PCIAMI _{Ref}	PCI _{Ref}	PCIAMI _{Ref}
EQ/EQ _{ref}	2,47	2,23	3,83	3,45
EQ5-95/EQ5-95 _{ref}	1,58	1,56	2,52	2,49
CV _{uw} /CV _{uw} _{ref}	1,90	1,99	2,92	3,06
CV _{uw} 5-95/CV _{uw} 5-95 _{ref}	1,69	1,67	2,95	2,91
CV _w /CV _w _{ref}	1,70	2,00	2,82	3,32
CV _w 5-95/CV _w 5-95 _{ref}	1,54	1,58	2,73	2,80
chisq/chisq _{ref}	0,94	2,64	2,05	5,74
SCV/SCV _{ref}	3,83	4,67	8,45	10,3
EB/EB _{ref}	3,23	4,06	7,35	9,22

6.5 Megbeszélés

Az általunk közölt adat, miszerint az alsó végtagi major amputációk átlagos nyers incidenciája $42,6/10^5/\text{év}$ volt, nemzetközi összehasonlításban magasnak tűnik. Az Európai Érsebészeti Társaság VASCUNET jelentése hasonló következtetésre jutott (143). Elemzésünkben több módszertani kompromisszummal élve (nyers incidenciák használata, a cukorbetegség számarányának 50%-ban való rögzítése) úgy találtuk, hogy a magasabb amputációs aktivitás, az európai országokkal való összevetésben nem Magyarország sajátja, hanem Európában a volt szocialista országokra jellemző eltérés. Míg ezekben az országokban (EU-13) a becsült alsó végtagi major amputációk átlagos incidenciája $30/10^5/\text{év}$ felett volt, addig az Európai Unió nyugati országaiban (EU-15) ez az érték jellemzően $20/10^5/\text{év}$ alattinak mutatkozik. Az Európai országok közötti határvonal ilyen értelmű meghúzását támogatja az a közlemény, amely Németország keleti és nyugati tartományai közötti, az amputációk számarányában megjelenő különbségre hívja fel a figyelmet (122). Figyelembevéve, hogy az alsó végtagi amputációk az ellátás ún. disztális kimeneti mutatójának tekintendők, ami a perifériás verőérbetegség, cukorbetegség szűrés, megelőzés, kezelés hosszú folyamatát tükrözi vissza, az európai országok közötti különbség magyarázata vélhetően rendkívül összetett tényezők sokaságának eredménye. Az érbeteg, valamint cukorbeteg ellátás specifikus strukturális, valamint folyamat indikátorainak különbsége mellett az országok népességének demográfiai, epidemiológiai jellegzetességei, valamint tágabb értelemben vett kulturális, gazdasági tényezői (szocio-ökonómia) szintén szerepet játszanak ebben.

Míg az alsó végtagi amputációk nyers incidenciáinak európai térképre illesztése szabad szemmel látható összefüggések felismerését teszi lehetővé, a térbeli felbontást növelve, kisebb földrajzi egységek adatait elemezve összetettebb statisztikai elemzés válik szükségessé.

Az egészségügyi ellátás kis területi variabilitásának elemzése (small area variation analysis – SAVA) külön térstatisztikai módszerként tekinthető, amely adott klinikai gyakorlat területi különbségeinek feltárását célozza (206). Elemzésünkben a területi egységek meghatározásakor az Európai Unió Statisztikai Célú Területi Egységek Nomenklatúrájának NUTS (Nomenclature of Territorial Units for Statistics) rendszerét vettük alapul (185). Ebben az alsó végtagi beavatkozásokon (amputációk, nyitott érsebészeti műtétek, érbeavatkozások) elszenvedett betegek állandó lakhelyét figyelembevéve az amputációs számarányokat országrész (NUTS 1), statisztikai régió (NUTS 2), megye (NUTS 3), valamint járási (LAU 1) szinten adtuk meg.

Az általunk az amputációk és alsó végtagi érbeavatkozások területi elemzésekor először alkalmazott megoldás jelentősége abban áll, hogy az Európai Unió országai esetén ez az összehasonlíthatóság lehetőségét rejti magában. Ezt tovább támogatja a beavatkozás arányszámok megadásakor alkalmazott életkorra és nemre történő korrekció (európai standard populáción alapuló direkt standardizáció) használata.

A különböző földrajzi léptékű elemzéseink (NUTS 1- LAU1) azt mutatták, hogy az alsó végtagi major amputációk számaránya a földrajzi egység méretétől függően különböző mértékű variabilitást mutat. A megfigyelés, miszerint minél kisebb a földrajzi egység, amelyben az amputációs gyakoriságot vizsgáljuk, annál nagyobb a területi variabilitás, az úgynevezett módosítható területi egység problémája (Modifiable Areal Unit Problem - MAUP) kérdéskörében értelmezhető. Ennek lényege, hogy ugyanaz a jelenség az eltérő földrajzi lehatárolásokból eredően különböző térbeli mintázatokat mutat. Ez a jelenség részben a kiválasztott földrajzi egység méretével, az adat aggregáció mértékével kapcsolatos (aggregációs hatás), részben pedig az adott földrajzi egység alakjának szerepe meghatározó (zóna hatás) (207). Vizsgálatunkban az előbbi tényező tekinthető elsődlegesnek. Utóbbi vizsgálatára nem volt lehetőségünk. A térbeli elemzés összetettségének további forrása lehet, hogy elemzés földrajzi, közigazgatási egységeken alapul, vagy a konkrét ellátóhelyek képezik az összehasonlítás alapját (184). Vizsgálatunkban a korábban leírt módon a közigazgatási határokat választottuk.

A következőkben arra törekedtünk, hogy a beavatkozások területi különbségeit a SAVA szakirodalomban használatos mérőszámokkal jellemezzük (194). Ezekről a metrikákról általánosságban elmondható, hogy az egyszerűbben értelmezhető típusaik (extremális koefficiens, relatív szórás) esetén értékük függ a mintavételi gyakoriságtól, a vizsgált populáció méretétől, a földrajzi egységek méretétől és számától, így ezek érzékenysége, robusztussága korlátozott. A kifinomultabb mérőszámok (variabilitás szisztematikus komponense, empirikus Bayes statisztika) ugyan stabilabbak különböző elemzési helyzetekben, azonban intuitive nehezebben értelmezhetők. A szakirodalomban leginkább használatos variabilitás szisztematikus komponensét (SCV) tekintve elfogadott, hogy a 0,03-t meghaladó érték esetén már számottevő, 0,054-0,1 tartományban nagy és 0,1 feletti tartományban igen nagy területi variabilitás igazolható (190). Ezt alapul véve eredményeink arra utalnak, hogy járási szinten az ottlakók kockázata, hogy alsó végtagi major amputációt szenvednek el, vagy nyitott érsebészeti beavatkozásban részesülnek, nagy területi variabilitást mutat. Az alsó végtagi endovaszkuláris beavatkozások tekintetében a területi egyenlőtlenség igen nagymérvűnek mondható.

Elemzésünk arra is kiterjedt, hogy vajon a járásszintű területi variabilitás, ha annak varianciáját szétbontjuk (H^2 statisztika), mennyiben tulajdonítható járási és mennyiben megyei szinten értelmezhető tényezőknek. A variancia dekompozíció eredménye azt mutatta, hogy a megyék közötti különbségek körülbelül hasonló mértékben magyarázhatók a megyék országos átlag körüli ingadozásával és hasonló mértékben az adott megyéhez tartozó járások variabilitásával. Ez a megfigyelés jól tükrözi azt a feltételezést, hogy a területi amputációs gyakorlatot és az alsó végtagi érbeavatkozásokat több, eddigiekben ismertelen tényező határozza meg, olyanok, amelyek megyei és olyanok, amelyek járási szinten hatnak. Az egészségügyi ellátást tekintve az előbbi a megyei központi kórházak ellátásával lehet kapcsolatos, utóbbi pedig inkább a járás szintű járóbeteg ellátás, házi orvosi alapellátás sajátja.

A további megfigyelésünk, miszerint mindkét típusú alsó végtagi beavatkozás (amputáció, revaszkularizáció) esetén, járási szinten pozitív területi autokorreláció mutatható ki, nagy jelentőséggel bír. Intuitive ez azt jelenti, hogy az alsó végtagi beavatkozások járási

arányszámai adott szomszédsági meghatározás mellett az egymással határos járásokban hasonlóak. Ennek elméleti ellentéte az lenne, ha a szomszédos járások jellemzően különböznenek egymástól ebben a vonatkozásban (negatív autokorreláció). A két szélső érték között (zéró autokorreláció) tartomány véletlenszerű (random) térbeli eloszlást valószínűsítene. Ez a megfigyelés megint csak az alsó végtagi beavatkozások gyakorlatának összetett meghatározottságát mutatja. További következmény, hogy a szomszédos területek között vélhető kapcsolat miatt az egyes területi egységek beavatkozási számarányainak statisztikai elemzésekor ezt a tényt figyelembe kell venni, a hagyományos módszerek (pl. lineáris regresszió) nem vagy, csak korlátozottan alkalmazhatók.

A fenti adatok a járási szinten vizsgált beavatkozások jelentős fokú „térbe ágyazottságát” jelzik. Ilyen értelemben az általunk leírt jelenség szemléletes megfogalmazása Tobler „első földrajzi törvénye”, miszerint *„Minden minden mással összefügg, de a közelebbi dolgok jobban, mint a távoliak”*(208).

Elemzésünkben kísérletet tettünk arra is, hogy az alsó végtagi beavatkozások területi mintázatának leírásán túl annak meghatározó tényezőit is feltárjuk.

Míg az adott betegre vonatkoztatott amputációs kockázat, valamint az egyedi beteg tulajdonságai közötti kapcsolat a kezelő orvos számára sok esetben nyilvánvalók, az amputált személy élő környezetének hatásának szerepe sokkal kevésbé átlátható. Ennek ellenére a kérdés jelentősége nagy, hiszen az egészségügyi ellátásért felelős döntéshozók számára sokkal inkább értelmezhető.

Elemzésünkben az egészségügyi ellátórendszerhez közvetlenül kapcsolódó, valamint ahhoz legfeljebb csak közvetve köthető, az amputációs kockázatot potenciálisan meghatározó tényezők szerepét vizsgáltuk.

Fontos újdonság elemzésünkben, hogy az eredményváltozó (járási szintű amputációs aktivitás) és potenciális magyarázó tényezők közötti kapcsolat feltárásakor a hagyományos, legkisebb négyzetek elvén nyugvó statisztikai modell (OLS) mellett sokkal átfogóbb térstatisztikai modell is alkalmaztunk, amely figyelembe veszi a járások közötti szomszédsági kölcsönhatások lehetőségét. Ezt saját korábbi elemzésünk eredménye (járási

amputációs incidenciák pozitív térbeli autokorrelációja) is támogatta. A modell (térbeli Durbin modell) az amputációk területi variabilitását nagyobb mértékben (27 vs. 37%) volt képes magyarázni.

A helyi egészségügyi ellátás járóbeteg mutatóit (házi orvosok, gyógyszerárak elérhetősége, házi orvosok lakosság arányos száma, angiológiai, érsebészeti járóbeteg megjelenések lakosság arányos száma), valamint a főkomponens elemzéssel nyert ezeket összesítő járóbeteg ellátást jellemző változót tekintve nem találtunk szoros kapcsolatot a járási szintű amputációs aktivitással. Ezek a mutatók döntően az általános és az érgyógyászati specifikus ellátás strukturális indikátorainak tekinthetők. A nemzetközi irodalomban az ellátás struktúrája és az amputációs aktivitás között inverz kapcsolat volt kimutatható a diabeteses láb ambulanciák szolgáltatása (209), multidisciplinaris team-ek (MDT) szerveződése (174), végtagmentést célzó érgyógyászati központokban folyó ellátás (210), valamint a diabeteses láb, mint a cukorbeteg gondozás fontos elemének házi orvosi gyakorlatban történő hangsúlyozása vonatkozásában (211).

Mindazonáltal megfigyelésünk (ellátás struktúrája és a helyei amputációs aktivitás közötti kapcsolat hiánya) nem egyedülálló. Hasonló összefüggést tártak fel más vizsgálatok a házi orvos, érsebész, podiáter ellátottság tekintetében (104). Az egészségügyi ellátórendszer további strukturális jellemzőjeként tekinthető az adott tevékenységre történő anyagi ráfordítás. Egy amerikai és egy dán tanulmány alapján nem sikerült igazolni, hogy a magasabb anyagi ráfordítás csökkentené az amputációs aktivitást (173, 212). Ennek magyarázata lehet, hogy maga struktúra nem biztosítéka a végtagvesztés hatékony megelőzésének. Feltételezhető, hogy az amputációs kockázat csökkentésének sokkal inkább feltétele az a folyamat, ahogyan a korlátozott ellátóhelyeken a rizikót hordozó betegek gondozása folyik. Az érsebészeti és angiológiai ellátás területi lefedettségének elégtelenségéről először szolgáltatunk adatot. Feltételezhető, hogy a kockázatnak leginkább kitett népesség specifikus ellátórendszer hiányában más szakmák által biztosított járóbeteg ellátóhelyén jelennek meg és sajnos az ottani ellátásnak ez a betegcsoport kevésbé képezi preferenciáját. Ilyen értelemben sokkal kevésbé az ellátóhelyek száma és sokkal inkább az ellátás minősége, az, ami számíthat. Ennek mérésére sokkal részletgazdagabb, célzott

elemzés lenne szükséges. Mindez alapján az ellátás folyamat indikátorainak meghatározása lehet az az út, ami segíthet a hatékony preventív stratégia kialakításában. Ilyen mutató lehet az alsó végtagi revaszkularizációs aktivitás.

Elemzésünkben a járások szintjén mért alsó végtagi revaszkularizációs aktivitás és az amputációs gyakorlat között a különböző modellekben (OLS, SDEM) a várthoz képest nehezen interpretálható eredményeket kaptunk. Míg a klinikai gyakorlatban egy adott beteg esetén a végtagmentés céljából végzett érbeavatkozás szüksége nyilvánvaló, népesség szintű elemzésünkben az OLS modellben (egyváltozós, többváltozós) a két beavatkozás között nem inverz, hanem pozitív kapcsolat volt megállapítható. Ennek lehetséges magyarázata lehet, hogy adott járás lakosságának egészségügyi állapota (demográfia, társbetegségek, életmódban rejlő kockázat) egyaránt fokozza az alsó végtagi érbeavatkozások, valamint azok elégtelensége esetén az amputációk kockázatát. A két beavatkozás ilyen értelemben nem egymást ellensúlyozzák, hanem együttesen jelzik az érbeteg ellátás igényét. Ehhez a kirajzolódó összefüggéshez a térbeli modellünk (SDEM) annyit tudott hozzátenni, hogy míg adott járás amputációs és revaszkularizációs aktivitása pozitív kapcsolatot mutatott, a szomszédos járásokban kimutatott revaszkularizációs aktivitás inverz hatása érvényesült. Utóbbi hatást a szomszéd területekről történő átfolyásként (spillover) szokás jelölni. E megfigyelés interpretációja nehéz. Fogalmazhatunk úgy, hogy a szomszéd járásokban élők nagyobb esélye, hogy valamely, általában megyei központban revaszkularizációra kerülnek, csökkenti a megfigyelt járásban lévő amputációs kockázatot. A két hatás (direkt-helyi; indirekt-szomszédsági) együttese (total) semlegesnek mutatkozott. Ebben a kérdésben (hogyan függ össze az alsó végtagi amputációs és revaszkularizációs gyakorlat), a szakirodalomban található elemzések eredményei sem egységesek. Hozzánk hasonlóan Lago Franco és mtsai. pozitív korrelációról számoltak be (163). Ezzel szemben Goodney és mtsai (172), illetve Mestral és munkatársai (104) inverz kapcsolatot igazoltak. Meg kell azonban jegyezni, hogy az utóbbi két vizsgálatban a vizsgált populációt az alsó végtagi amputáción átesettek képezték és a revaszkularizáció tényét csak az ő esetükben rögzítették. Ilyen értelemben ezekből az elemzésekből kimaradtak azok az esetek, amely során a sikeres revaszkularizációt nem követte amputáció. Az interpretáció további akadályá és ez a mi

elemzésünket is érinti, hogy nem tudtuk elkülöníteni az érbeavatkozásokat aszerint, hogy mi képezte indikációjukat (klaudikációs tünetegyüttes, vagy végtagvesztéssel fenyegető kritikus keringészavar). Sajnos legalább is Magyarországon a kódolási gyakorlat ezt nem teszi lehetővé. Az elemzési ilyen irányú korlátja komoly dilemmát eredményez, ami az adatok döntéshozók felé történő közlését illeti. Míg utóbbiak a két beavatkozás területi eloszlásáról szerezhetnek információt, a két mutató közötti kapcsolat kimutathatóságának módszertani nehézsége miatt bizonyosságot nem nyerhetnek, hogy a revaszkularizációs aktivitás fokozása az amputációs számok csökkenésével fog járni. Mindehhez sokkal részletesebb, sokkal inkább regiszter típusú adatbázis elemzés lenne szükséges.

Ami elemzésünkéből sokkal egyértelműbben kitűnik, az az, hogy a járási szinten értelmezett lakókörnyezet és azt jellemző szocio-ökonómiai mutatók jelentős inverz kapcsolatot mutatnak az amputációs kockázattal. Vizsgálódásunk során több ilyen tényezőt is felhasználtunk a térstatisztikai modell kialakításakor. A vizsgált szocio-ökonómiai mutatókat (iskolázottság, jövedelem, foglalkoztatottság, helyi infrastruktúra és szolgáltatások), a multikollinearitás ténye miatt, azt elkerülendő, egy kompozit index-be foglaltuk össze. Az így értelmezett szocio-ökonómiai háttér index magasabb szintje alacsonyabb amputációs aktivitással járt. A több mutató egy indexbe foglalása kényszer volt, ami ugyan az elemezhetőséget támogatta, azonban az eredmény interpretációja így korlátozottá válik. Mind az OLS, mind a SDEM modell megadja, hogy a szocio-ökonómiai mutató egy egysége mennyivel változtatja a helyi amputációs számarány alakulását, azonban azt nem tudjuk pontosan megmondani, hogy mit jelent egy egység az index vonatkozásában. A mutató számértékeinek tartománya -2-től +2.5-ig terjed. Ebben a tartományban legalacsonyabb fejlettséggel a Borsod-Abaúj-Zemplén megyéhez tartozó Gönci járás, a legmagasabb fejlettséggel Budapest II. kerülete jellemezhető. Az utóbbinál egy egységgel alacsonyabb fejlettségű Dunakeszi, az előbbinél egy egységgel fejlettebb a Szabolcs-Szatmár-Bereg megyéhez tartozó Tiszavasvári járás. A nemzetközi irodalomban hozzánk hasonlóan jártak el, ami a szocio-ökonómiai depriváció komplex mutatója és az amputációs aktivitás kapcsolatának feltárását illeti (175, 176, 213).

Az adott egészségügyi kimenetel és az egyéni, elemzésünk esetén a környezeti szocio-ökonómia állapot közötti kapcsolat rendkívül összetett. A perifériás érbetegség esetén további feltárássra vár az egyes jellemzők (kockázati tényezők gyakorisága, életmód, egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés, iskolázottság, egészségismeret, kulturális tényezők) súlya és azok kapcsolata a különböző kimenetekhez (amputációk, halálozás) (170).

További elemzés tárgyát képezte, hogy vajon az érbeavatkozások területi egyenlőtlensége és annak mértéke az ellátórendszer fejlesztésével megszüntetendő, vagy esetleg a területi különbségek egy része magyarázható és elfogadható.

Eredményeink szerint Magyarországon a lakosság esélye, hogy a járási szinten meghatározott lakóhelyén élve alsó végtagi revaszkularizációs beavatkozáson essen át, igen különböző. A szakirodalomban leginkább használatos, a területi variabilitás mértékét tükröző variabilitás szisztematikus komponensét (SCV) tekintve, a nyitott érműtétek nagy, az endovaszkuláris beavatkozások igen nagy területi egyenlőtlensége volt igazolható. Elemezendő, hogy ez a területi különbség mennyiben magyarázható az érintettek esetleges kézenfekvő tulajdonságaival (demográfiai, klinikai jellegzetességek), amelyek, mint az elemzést zavaró tényezők (confounder) határoznák meg az észlelt egyenlőtlenséget. Emellett az a lehetőség is felvethető, hogy a vizsgált időszakban kimutatott területi különbség kialakulásában a mintavétel esetlegessége, a véletlen szerepe a meghatározó. Az általunk választott földrajzi egység (járás) nagysága (átlagos népesség közel 50.000 fő), a megfigyelési időszakban (öt év) rögzített beavatkozások száma (közel 60.000 alsó végtagi érbeavatkozás) olyan mértékű robusztusságot biztosít, ami alapján a véletlen szerepét elhanyagolhatónak gondoljuk. Ami az egyes járások, illetve az ott élők eltérő tulajdonságait, mint az eredményeket befolyásoló zavaró tényezőket illeti, szerepük eredményeinkben nem kizárható. Mindazonáltal két demográfiai tényező (életkor, nem) hatását a beavatkozások incidenciájának standardizált közlésével kiküszöböltük. Az adott helyen (járási szint) élők sok tekintetben (társbetegség, szocio-ökonómiai háttér, életvitel) különbözhetnek, amely tényezők mindegyike potenciális zavaró faktorként (confounder) tekinthető. Itt nyer különös értelmet, hogy miközben az alsó végtagi érbeavatkozások területi egyenlőtlenségének nem elfogadható, a betegek egyedi tulajdonságától független variabilitását (UCV) céloztuk meg

feltárni, azok varianciájának (SCV) egy másik beavatkozás varianciájához, mint referenciához történő hasonlítását (SCV/SCV_{ref}) javasoltuk. Ezt több szempont is támogatja. A számláló képzésekor használt betegcsoport (alsó végtagi érbeavatkozásokban érintettek), valamint a nevezőben figyelembe vett populáció (szívinfarktus miatt ellátottak) a fenti potenciális, az elemzést zavaró tulajdonságokban hasonlóan, de nem teljesen azonosan osztoznak. Ez azt jelenti, hogy az egyes járásokban ellátott betegek ugyan más járások lakóitól sok szempontban különbözhetnek, azonban ezek a különbségek hatásai a tört képzésekor nagyrészt semlegesítik egymást. Elvben ez annyiban nem érvényesül, amennyiben az alsó végtagi artériák és a koszorúerek atherosclerotikus kockázatát meghatározó rizikótényezők jelentősége némileg különbözik (214, 215). Összességében tehát az UCV relatív mérőszámaként bevezetett metrika alkalmasnak tűnik különböző érsebészeti beavatkozások területi egyenlőtlenségének számszerű kifejezésére. A szakirodalomban ilyen mérőszám ez idáig nem volt ismeretes. Eredményeink szerint Magyarországon, a vizsgált időszakban az alsó végtagi nyitott érműtétek közel ötszörös, az endovaszkuláris beavatkozások pedig tízszeres területi egyenlőtlenséget mutatnak az infarktus ellátás területi elérhetőségéhez képest.

A lehetséges okok vonatkozásában feltételezésekre hagyatkozhatunk, aminek értelmezésekor a Wennberg koncepció alkalmazása segíthet (178). Ebben a hatékony ellátási környezet (effective care) sajátossága, hogy míg az ellátást meghatározó evidenciák, azokon alapuló irányelvek elvben ismertek, azok nem egységesen kerülnek alkalmazásra. Magyarországon az alsó végtagi érbeavatkozások alkalmazását hazai és nemzetközi irányelvek szabályozzák (1, 24, 216). Az ennek ellenére keletkező területi különbségek keletkezése vélhetően összetettebb, minthogy azt az érspecialisták egyenlőtlen elérhetőségére vezetnénk vissza. Az érbetegek betegútjának (házi orvosi észleléstől, a járóbetegszakellátáson keresztül, egészen az érbeavatkozást végző szakemberig nyúló) minden pontján feltételezhető, hogy az írott elv ellenére annak érvényesítése megbicsaklik. Az irányelvektől való eltérés nem csak ahhoz vezethet, hogy adott eljárás egyes területen nem lesz elérhető (underuse), hanem az is elképzelhető, hogy más indíttatású eltérés esetén adott beavatkozást a kelleténél többször alkalmaznak (overuse). Ezt a jelenséget írtak le új érbeavatkozás technológiák (atherectomy)

alkalmazása, valamint az indokolatlanul korán elvégzett endovaszkuláris beavatkozások kapcsán (217, 218).

Az indokolatlan területi ellátási egyenlőtlenségek elkerülésének módja az oktatás fejlesztése (beteg edukáció, orvosképzés, háziorvosi továbbképzés, társszakmák képviselőinek képzése, érspecialisták szinten tartása), valamint az ellátórendszer különböző mutatókon alapuló folyamatos ellenőrzése (*surveillance*) lehet. Míg az elmúlt években az előbbi területen látható volt némi fejlődés, az utóbbi audit jellegű ellenőrzés lényegében nem működik. A Wennberg által megfogalmazott másik ellátási környezet, amelyben adott ellátás területi egyenlőtlensége kialakulhat, a preferenciákra érzékeny (*preference sensitive*) ellátás. Ha adott betegség kezelésére több eljárás is alkalmazható, úgy a helyi preferenciák hatása jelentős lehet. Az alsó végtagi érbeavatkozások területe jellemzően ilyen. A beavatkozás indikációja is többféle lehet (panaszokat okozó klaudikáció, vagy végtagvesztéssel fenyegető kritikus végtagi iszkémia). Sajnos elemzésünkben e két indikációs kört nem tudtuk elválasztani egymástól. Mindazonáltal sok esetben a kétféle érbeavatkozás (nyitott érsebészeti, vagy endovaszkuláris) egymás alternatívái is lehetnek. Ha mindehhez hozzávesszük, hogy sajnos az alsó végtagi amputáció is lehetséges opció adott beteg ellátásakor, akkor kirajzolódik, milyen szövevényes annak elemzése, hogy vajon a végső döntés milyen preferenciák mentén születik meg. A kétféle érbeavatkozás között választásban, sok esetben az irányelvek is hagynak szabad teret a döntés meghozatalakor (1, 24, 216). A preferenciák mentén kialakuló területi különbségek komplexitását tovább fokozza, hogy azok értelmezése történhet a háziorvosi gondozás, a járóbeteg, vagy fekvőbeteg ellátás, valamint a közvetlen revaszkularizációt eredményező döntés helyzetében. A döntést azonban nem csak az ellátó orvos szempontrendszere vezérli. Az egészségügyi szolgáltató (intézmény) és a finanszírozó (biztosító) döntően gazdasági indíttatású intézkedései is figyelmet érdemelnek. Bár Magyarországon ez jelenség nem dominál, a beavatkozásról való végső döntéshozatalban az érintett beteg személyes véleményének is teret kellene hagyni. Ilyen értelemben az egészségműveltség szerepének kérdése is felvethető. Mindezen tényezők közül a gazdasági kényszerek mellett a beavatkozást lokálisan végül is kivitelező érspecialista vezetők személyes vélekedése, attitűdje,

szempontja, gazdasági érdeke (hálapénz rendszer), valamint ezeknek a beosztottak között történő elterjedése („surgical signature”, „mi így gondoljuk”, „mi így szoktuk”) meghatározó lehet. Mindezen tényezők együttese az ellátórendszer szürke zónájának tekinthető (151).

Végezetül Wennberg szerint a területi ellátás egyenlőtlenségek további oka lehet a forráshiány olyan környezetben, amely erre érzékeny (supply sensitive care). Ezzel mindenképpen kell számolni Magyarországon, azonban ez nem korlátozódik a nyilvánvaló alulfinanszírozottságra. Döntőnek tűnik a beavatkozást végző specialisták humán erőforrás hiánya. A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság felmérése szerint, 18 megye adatait figyelembevéve, az érsebész szakember ellátottság $1,58 \pm 0,77$ 100.000 lakosra számítva. Ez a szám nemzetközi összehasonlításban nem tekinthető alacsonynak (219, 220), azonban figyelembevéve, hogy Magyarországon sokan dolgoznak úgy sebészként, hogy bár van érsebészeti szakvizsgájuk, azt nem használják, vagy csak a magánellátásban foglalkoztatottak, vagy érsebészként csak részmunkaidőben dolgoznak – így az effektíve dolgozók aránya alacsonynak tekinthető. A másik két érgyógyászati terület (intervenció radiológia, angiológia) szakember ellátása sokkal inkább alacsony ($0,9 \pm 0,56$, illetve $0,62 \pm 0,52$ 100.000 lakosra). A szakember elérhetőség ilyen mértéke vélhetően meghatározó az egyenlőtlen ellátás kialakulásában. Az angiológia szakmát tekintve nem csak az érbeavatkozást kivitelező, hanem az arra felkészítő, a betegeket kiszűrő szereplő elérhetősége is meghatározó. Természetesen az ellátottság nem csak a humán erőforrás elmaradását jelenti, hanem a megfelelően műszerezett vaszkuláris laborok hiányát is magába foglalja. Mindez elválaszthatatlan a finanszírozás kérdéseitől.

Az érgyógyászati ellátásban általunk kimutatott jelentős egyenlőtlenség kialakulásában a három fenti értelmezés tartományban megjelölt tényezők valószínűsíthetően egymással kölcsönhatásban, egymást akár erősítve hathatnak.

7. KÖVETKEZTETÉSEK – AZ ÉRTEKEZÉS MEGÁLLAPÍTÁSAI

A 2004-2019 időszakban keletkező, a magyarországi egészségügyi biztosítási adatokon alapuló kutatásunk, amely eredményeinek elemzését három módszertanában elkülönülő részben mutattunk be, az alábbi következtetések levonását tette lehetővé.

1. 137.846 alsó végtagi amputációs esemény volt azonosítható, amely 84.043 beteget érintett. A beavatkozásokat major és minor amputációkra bontva a beavatkozás száma 67.934 (55.064 beteg), illetve 69.912 (55.043) volt. Az ismétlődő beavatkozások arányai 19%, illetve 35% voltak. A vizsgálat időszakban a major amputációk nyers, illetve az Európai Standard populációra standardizált átlagos beavatkozás incidenciája $42,62 \pm 2,27/10^5/\text{év}$, illetve $50,64 \pm 4,81/10^5/\text{év}$ olt. Ugyan ezek az értékek minor amputációk esetén $43,87 \pm 1,25/10^5/\text{év}$; $51,27 \pm 2,42/10^5/\text{év}$. Míg a major amputációk esetén 2012 után mérsékelten csökkenő tendencia (korrigált incidencia értékek alapján 19%-os csökkenés) volt megfigyelhető, a minor amputációk számaránya kevésbé változott. Major amputációk esetén a comb, és lábszárszintű amputációk aránya 69,6/30,4, a minor/major amputációs arány 1,03, a primer amputációk aránya 74% volt. Utóbbi érdemi változást az évek során nem mutatott.
2. Az amputáción átesett betegek átlagos életkora $65,9 \pm 11,1$ (major amputáltak), valamint $63,58 \pm 11,2$ (minor amputáltak) volt. Jellemzőnek mondható a férfi nem dominanciája. További jellegzetesség a magas cukorbeteg arány, ami major amputáltak esetén 55%, minor amputáltak esetén 77% volt. Vélhetően a gyakori dohányzással kapcsolatban magasnak találtuk a COPD együttes jelenlétét. A komplex társbetegség teher mértékét az Elixhauser score meghatározásával határoztuk meg. Ez major amputáció esetén $11,39 \pm 9,35$, minor amputáció esetén $8,52 \pm 8,59$ volt. Az érintett betegek cerebrovaszkuláris, vagy koszorúér megbetegedése 17, illetve 13%-ban volt igazolható.

3. Területi elemzésünkben az alsó végtagi major amputációk nyers incidencia értékeit figyelembevéve, Kelet-Európa és Nyugat-Európa ilyen adatot közlő országai között markáns különbséget mutattunk ki. Ez előbbieket esetén az átlagos incidencia értéke 30/10⁵/év felett, utóbbiak esetében 20/10⁵/év alatt volt (East-West divide).
4. Az alsó végtagi major amputációk esetében a különböző földrajzi léptékű (Európai Unió Statisztikai Célú Területi Egységek Nomenklatúrájának rendszere, NUTS - Nomenclature of Territorial Units for Statistics) elemzéseinkben kimutattuk, hogy az alsó végtagi major amputációk számaránya a földrajzi egység méretétől függően különböző mértékű variabilitást mutat (módosítható területi egység problémája, Modifiable Areal Unit Problem – MAUP).
5. Az alsó végtagi major amputációk járás szintű területi egyenlőtlenségét tükröző mérőszám (variabilitás szisztematikus komponense - SCV) alapján megállapítottuk, hogy ennek mértéke nagynak mondható.
Térstatisztikai módszerrel igazoltuk, hogy a major amputációk előfordulási gyakorisága szomszédos járások lakóit tekintve hasonló (pozitív területi autokorreláció). Az ilyen értelmű szomszédos viszony mellett megállapítható volt az is, hogy a területi különbségek varianciáját felbontva (dekompozíció) adott megyei átlagos előfordulás háttérében a megyei és a járási szintű tényezők közel hasonlóan hathatnak.
6. Az alsó végtagi major amputációk járás szintű egyenlőtlenségét potenciálisan meghatározó tényezők feltárása során kimutattuk, hogy a hagyományos, legkisebb négyzetek elvén működő modell (OLS) statisztikai értelemben alul teljesít a szomszédos viszonyok elemzését is lehetővé tévő komplex térbeli modellel (térbeli Durbin hiba modell - SDEM) szemben. A járás szinten értelmezett környezeti tényezőket bevonó két modell a járási variabilitás 27%- illetve 37%-át volt képes magyarázni.
7. Komplex térbeli modellünk alapján adott járás alsó végtagi major amputációs mintázata és a járóbeteg ellátás strukturális leírására szolgáló változók és azok összesített mutatója között kapcsolatot nem találtunk. A járás szinten értelmezett revaszkularizációs aktivitás pozitív kapcsolatot mutat. Emellett a szomszédos járások

revaszkularizációs tevékenysége az adott járás amputációs gyakorlatával inverz kapcsolatot mutat. A két hatás együttese semleges kapcsolatot eredményez. A járási szintű komplex szocio-ökonómiai környezetet (iskolázottság, jövedelem, foglalkoztatottság, helyi infrastruktúra és szolgáltatások) leíró mutató inverz kapcsolatot mutat az alsó végtagi major amputációk előfordulásával. Modellünk alapján általunk számításba nem vett tényezők együttes hatása is feltételezhető.

8. Összesen 186.030 alsó végtagi érbeavatkozás eseményt azonosítottunk. Az érintett betegek köre 108.843 fő volt. A nyitott érsebészeti beavatkozások száma 113.044 (74.413 beteg), ugyanez az endovaszkuláris beavatkozások esetén 72.986 beavatkozás (55.043 beteg) volt. Összesen 11.584 olyan esetet (10.033 beteg) találtunk, amikor nyitott érsebészeti és endovaszkuláris érbeavatkozásnak megfeleltethető műtétek ugyanazon beteg esetén ugyanazon a napon történtek (összes eset 6%-a). A vizsgálat időszakban a nyitott érsebészeti műtétek nyers, illetve az Európai Standard populációra standardizált átlagos beavatkozás incidenciája $70,82 \pm 8,55 / 10^5$; $79,51 \pm 12,92 / 10^5$ volt. Ugyan ezek az értékek az endovaszkuláris beavatkozások esetén $45,94 \pm 12,04 / 10^5$; $50,75 \pm 11,31 / 10^5$. A 16 éves megfigyelési idő alatt az összes érbeavatkozás 2007-ben lecsökkent, majd annak a korábbi szintjét el nem érve visszaemelkedett. A nyitott érsebészeti beavatkozások monoton, korrigált incidencia értékek alapján 38%-os csökkenését és az endovaszkuláris beavatkozások monoton, 85%-os emelkedését igazoltuk. A két trendvonal 2016 után metszette egymást
9. Az alsó végtagi érbeavatkozásokon átesett betegek átlagos életkora $62,02 \pm 10,69$ (nyitott érműtétek), valamint $62,6 \pm 10,5$ (endovaszkuláris beavatkozások) volt. Jellemzőnek mondható a férfi nem dominanciája. További jellegzetesség a magas cukorbeteg arány, ami nyitott érműtéten átesettek esetén 31%, endovaszkuláris beavatkozás esetén 44% volt. Vélhetően a gyakori dohányzással kapcsolatban magasnak találtuk a COPD együttes jelenlétét. A komplex társbetegség teher mértékét az Elixhauser score meghatározásával határoztuk meg. Ez nyitott érműtét esetén $8,99 \pm 8,20$, endovaszkuláris beavatkozás esetén $8,79 \pm 8,40$ volt. Az érintett

betegek cerebrovaszkuláris, vagy koszorúér megbetegedése 15, illetve 18%-ban volt igazolható.

10. Az alsó végtagi érbeavatkozáson átesett betegek lakóhelyét járási szinten alapul véve, az amputációs gyakorlathoz hasonlóan, a területi egyenlőtlenség mérőszámai (SAVA) alapján jelentős területi variabilitás volt feltárható. Ennek mértéke a variabilitás szisztematikus komponense (SCV) alapján a nyitott érműtétek esetén nagynak, az endovaszkuláris beavatkozások esetén igen nagynak mondható.
11. Az amputációs gyakorlathoz hasonlóan járási szinten a revaszkularizációs aktivitás „térbe ágyazottsága” (pozitív területi autokorreláció, megyei és járási meghatározottság) volt igazolható.
12. Az alsó végtagi érbeavatkozások területi egyenlőtlensége jelentős mértékben az ellátó rendszer elégtelenségével (unwarranted clinical variation) függ össze. Erre nézve egy, a nemzetközi irodalomban ezidáig nem ismert mutató bevezetését javasoltuk, ami a kérdéses alsó végtagi érbeavatkozás területi egyenlőtlenségét a szívinfarktus során elvégzett koszorúér percutan endovaszkuláris beavatkozások területi egyenlőtlenségéhez viszonyítja (SCV/SCV_{ref}). Az így nyert viszonzszám alapján az ellátás területi egyenlőtlenség alsó végtagi nyitott érműtétek esetén közel ötszörös, endovaszkuláris beavatkozások esetén tízszeres értéket mutat.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatásunk (HUNVASCDATA vizsgálat) a NEAK elsődlegesen finanszírozási szándékkal rögzített egészségügyi biztosítási adatain alapult. Szerkezetét tekintve az ellátások során alkalmazott diagnosztikus és beavatkozás kódokat felhasználó retrospektív kohorsz vizsgálatának felelt meg. Ez a módszertan az adatok tudományos célra másodlagosan történő felhasználása révén a hagyományos epidemiológiai vizsgálatokhoz képest különböző lehetőségekkel és korlátokkal jár. Nagy előnynek tekinthető a szinte teljes népesség szintjén való vizsgálódás lehetősége, ami a külső validitást megalapozza. Emellett azonban a vizsgálat belső validitása csökkent értékű. Elemzéseinkben részletes demográfiai és klinikai jellemzését adtuk annak a betegpopulációnak, akik 2004-2019 között alsó végtagi amputáción, vagy érbeavatkozáson estek át. Ezt követte a beavatkozások időben történő előfordulásának, időtrendjeinek feltárása, majd különböző földrajzi léptékű területi mintázatainak elemzése. Ezen széles körű adatok nemzetközi közlésekkel való összevetése igazolta, hogy e két ellátási mutató tekintetében sajnos a magyarországi érgyógyászati ellátás több szempontból is elégtelennek mutatkozik. Leíró jellegű elemzésünket analitikus célzatú vizsgálatokkal is kiegészítettük. Ennek során igazoltuk, hogy vélhetően komplexitása okán a területi amputációs gyakorlat nem is feltétlen a közvetlen egészségügyi ellátás mutatóival, hanem a sokkal általánosabb, a betegek élőhelyét jellemző szocio-ökonómiai környezettel is összefüggést mutat. Az alsó végtagi nyitott érsebészeti és endovaszkuláris beavatkozások tekintetében kimutattuk, hogy a beavatkozások elérhetősége jelentős területi egyenlőtlenséget mutat. Az általunk a szakirodalomban először kidolgozott mérőszám elgondolásunk szerint ennek a területi variabilitásnak azt a részét becsüli, amely léte első sorban az ellátórendszer elégtelen működésével függhet össze (unwarranted clinical variation). Elemzéseink értékét első sorban abban látjuk, hogy azok további hipotézisek generálására lehetnek alkalmasak, ami végeredményben a magyarországi érgyógyászati ellátás minőségének a döntéshozók általi tudatos javításához vezethet.

9. SUMMARY

Our research (HUNVASCDATA study) was based on the data of the National Insurance Fund, collected primarily for financial purposes. Considering its design, it was a retrospective cohort study using the diagnostic and interventional codes of the service. This methodology, secondary use of data for scientific reasons, entails different capacities and limitations when compared to traditional epidemiological research. A study on an almost entire population level is a great advantage that contributes to a high level of external validity. Nevertheless, the internal validity is limited.

In our analysis, we gave a detailed demographic and clinical description of our study sample population, patients who underwent either lower limb amputations or vascular procedures between 2004 and 2019. The analysis was further completed by studying the occurrence and time trends of procedures and their spatial patterns on different geographic scales. In comparison to international reports, our results revealed that unfortunately, considering these two indicators of care, the vascular service shows failures in Hungary. Our descriptive analysis was also supplemented with analytical studies. According to these results, we demonstrated that probably due to its complexity, the regional pattern of amputation practice is less related to healthcare service factors but rather to the socio-economic factors in the living environment. We also showed that service provision entails a marked regional variation regarding the lower-limb open vascular surgical and endovascular procedures. We developed a novel metric that, in our view, estimates the specific part of this regional variability associated with the failure of the healthcare service (unwarranted clinical variation).

The main benefit of our analysis may be that it can lead to further hypothesis generation supporting the work of decision-makers on improving vascular care in Hungary.

10. IRODALOM

1. Farkas Katalin, Sótonyi Péter, Palásthy Zsolt, Pécsvárady Zsolt, Landi Anna, Kolossváry Endre, Járai Zoltán. (2022) Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a perifériás verőér megbetegedések ellátásáról. Egészségügyi Közlöny 4. szám, 541-593
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. (2018) 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J, 39: 763-816.
3. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, Rudan I. (2019) Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. Lancet Glob Health, 7: e1020-e1030.
4. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. (2013) Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet, 382: 1329-1340.
5. Song P, Rudan D, Wang M, Chang X, Rudan I. (2019) National and subnational estimation of the prevalence of peripheral artery disease (PAD) in China: a systematic review and meta-analysis. J Glob Health, 9: 010601.

6. Willekens F. (2014) Demographic transitions in Europe and the world. Max Planck Institute for Demographic Research Working Paper: 1-32.
7. Központi Statisztikai Hivatal. A termékenységi folyamatok hazai jellemzői, <https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/pdf/termekenysegl5.pdf>, elérve 2022 április 5.
8. Központi Statisztikai Hivatal. Népeség, népmozgalom. https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wnt001a.html, elérve 2022 április 5.
9. Központi Statisztikai Hivatal. Migrációs egyenleg. https://www.ksh.hu/stadat_eves_7, elérve 2022 április 5.
10. Központi Statisztikai Hivatal. A lakónépeség korcsoport szerint. https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wdsd004b.html, elérve 2022 április 5.
11. Központi Statisztikai Hivatal. Eltartottsági ráták, öregedési index. https://www.ksh.hu/thm/2/indi2_1_2.html, elérve 2022 április 5.
12. European Commission, Eurostat statistics. Over 27 million people aged 80 and over in the EU, <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20170930-1>, elérve 2022 április 5.
13. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. (2000) Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*, 160: 2934-2938.
14. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ. (2009) Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*, 120: 2053-2061.
15. Santosa A, Wall S, Fottrell E, Hogberg U, Byass P. (2014) The development and experience of epidemiological transition theory over four decades: a systematic review. *Glob Health Action*, 7: 23574.

16. Collaboration NCDRF. (2016) Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*, 387: 1513-1530.
17. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. (2019) Decreasing incidence of pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: A nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*, 155: 107788.
18. Collaboration NCDRF. (2020) Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature*, 582: 73-77.
19. Collaboration NCDRF. (2021) Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*, 398: 957-980.
20. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, Fine LJ, Rosenberg Y, Kaufmann PG, Mussolino ME, Hsu LL, Addou E, Engelgau MM, Gordon D. (2017) Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circ Res*, 120: 366-380.
21. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, Bell SP, Fulmer T, Reuben DB, Zieman S, Rich MW. (2018) Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*, 71: 2149-2161.
22. Bevan GH, White Solaru KT. (2020) Evidence-Based Medical Management of Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 40: 541-553.
23. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E, 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K. (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33 Suppl 1: S1-75.
24. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, Mills JL, Ricco JB, Suresh KR, Murad MH, Aboyans V, Aksoy M, Alexandrescu VA, Armstrong D, Azuma N, Belch J, Bergoeing M, Bjorck M, Chakfe N, Cheng S, Dawson J, Debus ES, Dueck A, Duval S, Eckstein HH, Ferraresi R, Gambhir R, Garguilo M, Geraghty

- P, Goode S, Gray B, Guo W, Gupta PC, Hinchliffe R, Jetty P, Komori K, Lavery L, Liang W, Lookstein R, Menard M, Misra S, Miyata T, Moneta G, Munoa Prado JA, Munoz A, Paolini JE, Patel M, Pomposelli F, Powell R, Robless P, Rogers L, Schanzer A, Schneider P, Taylor S, De Ceniga MV, Veller M, Vermassen F, Wang J, Wang S. (2019) Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 58: S1-S109.e133.
25. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, Chraim A, Canning C, Dimakakos E, Gottsäter A, Heiss C, Mazzolai L, Madaric J, Olinic DM, Pécsvárady Z, Poredoš P, Quéré I, Roztocil K, Stanek A, Vasic D, Visonà A, Wautrecht JC, Bulvas M, Colgan MP, Dorigo W, Houston G, Kahan T, Lawall H, Lindstedt I, Mahe G, Martini R, Pernod G, Przywara S, Righini M, Schlager O, Terlecki P. (2019) ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*, 48: 1-79.
26. Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Šulc P, Jozífová M, Eremiášová L, Pudil J, Linhart A, Widimský J, Jr., Filipovský J, Mayer O, Jr., Škodová Z, Poledne R, Stávek P, Lánská V. (2020) 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985 - 2016/17. *PLoS One*, 15: e0232845.
27. Movsisyan NK, Vinciguerra M, Medina-Inojosa JR, Lopez-Jimenez F. (2020) Cardiovascular Diseases in Central and Eastern Europe: A Call for More Surveillance and Evidence-Based Health Promotion. *Ann Glob Health*, 86: 21.
28. Di Girolamo C, Nusselder WJ, Bopp M, Brønnum-Hansen H, Costa G, Kovács K, Leinsalu M, Martikainen P, Pacelli B, Rubio Valverde J, Mackenbach JP. (2020) Progress in reducing inequalities in cardiovascular disease mortality in Europe. *Heart*, 106: 40-49.
29. Keltai M, Márkus R, Sitkei E, Zorándi A. (2002) Az akut coronariasyndromában alkalmazott invazív diagnosztika és terápia gyakorisága a magyar és a nemzetközi gyakorlatban (nemzetközi vizsgálatok adatai alapján). [Comparison of invasive diagnostic techniques and revascularization therapy of acute coronary syndrome in Hungarian and international databases]. *Orv Hetil*, 143: 117-122.

30. Puddu PE, Menotti A. (2016) Coronary heart disease differences in Eastern versus Western Europe: A demanding situation. *Int J Cardiol*, 217 Suppl: S60-63.
31. Budincevic H, Tiu C, Bereczki D, Kõrv J, Tsiskaridze A, Niederkorn K, Czlonkowska A, Demarin V. (2015) Management of ischemic stroke in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke*, 10 Suppl A100: 125-127.
32. Tillmann T, Pikhart H, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Tamosiunas A, Malyutina S, Steptoe A, Kivimäki M, Marmot M, Bobak M. (2017) Psychosocial and socioeconomic determinants of cardiovascular mortality in Eastern Europe: A multicentre prospective cohort study. *PLoS Med*, 14: e1002459.
33. Bobak M, Malyutina S, Horvat P, Pajak A, Tamosiunas A, Kubinova R, Simonova G, Topor-Madry R, Peasey A, Pikhart H, Marmot MG. (2016) Alcohol, drinking pattern and all-cause, cardiovascular and alcohol-related mortality in Eastern Europe. *Eur J Epidemiol*, 31: 21-30.
34. Huber A, Höfer S, Saner H, Oldridge N. (2019) East-West divide in health-related quality of life across Europe: Results from the HeartQoL sub-study. *Eur J Prev Cardiol*, 27(10):1112-1115.
35. Hirsch AT, Murphy TP, Lovell MB, Twillman G, Treat-Jacobson D, Harwood EM, Mohler ER, 3rd, Creager MA, Hobson RW, 2nd, Robertson RM, Howard WJ, Schroeder P, Criqui MH. (2007) Gaps in public knowledge of peripheral arterial disease: the first national PAD public awareness survey. *Circulation*, 116: 2086-2094.
36. El Morr C, AlHamzah M, Ng P, Purewal A, Al-Omran M. (2017) Knowledge of peripheral arterial disease: Results of an intervention to measure and improve PAD knowledge in Toronto. *Vascular*, 25: 479-487.
37. Cronin CT, McCartan DP, McMonagle M, Cross KS, Dowdall JF. (2015) Peripheral artery disease: a marked lack of awareness in Ireland. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 49: 556-562.
38. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Boiten J, Moll FL, Büller HR, Prins MH. (2004) Peripheral arterial disease: public and patient awareness in The Netherlands. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 27: 622-628.

39. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. (2001) Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*, 286: 1317-1324.
40. AlHamzah M, Eikelboom R, Hussain MA, Syed MH, Salata K, Wheatcroft M, Verma S, Al-Omran M. (2019) Knowledge gap of peripheral artery disease starts in medical school. *J Vasc Surg*, 70: 241-245.e242.
41. Dóczy Veronika, Dózsa Csaba, Dudás Dorottya, Huszti Zoltán, Juhász Jácinta, Kövi Rita, Nagyjánosi László, Németh Bertalan (2017) Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az egészségügyi technológia értékelés módszertanáról és ennek keretében költséghatékonysági elemzések készítéséről. *Egészségügyi Közlöny* 3. szám, 821-843
42. O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T. (2020) The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care*, 36: 187-190.
43. O'Rourke B, Werkö SS, Merlin T, Huang LY, Schuller T. (2020) The 'Top 10' Challenges for Health Technology Assessment: INAHTA Viewpoint. *Int J Technol Assess Health Care*, 36: 1-4.
44. Löblová O, Trayanov T, Csanádi M, Ozierański P. (2020) The Emerging Social Science Literature on Health Technology Assessment: A Narrative Review. *Value Health*, 23: 3-9.
45. Torbica A. (2020) HTA Around the World: Broadening Our Understanding of Cross-Country Differences. *Value Health*, 23: 1-2.
46. Gulácsi L, Rotar AM, Niewada M, Löblová O, Rencz F, Petrova G, Boncz I, Klazinga NS. (2014) Health technology assessment in Poland, the Czech Republic, Hungary, Romania and Bulgaria. *Eur J Health Econ*, 15 Suppl 1: S13-25.
47. Németh B, Goettsch W, Kristensen FB, Piniashko O, Huić M, Tesař T, Atanasijevic D, Lipska I, Kaló Z. (2020) The transferability of health technology assessment: the European perspective with focus on central and Eastern European countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 20: 321-330.

48. Kaló Z, Gheorghe A, Huic M, Csanádi M, Kristensen FB. (2016) HTA Implementation Roadmap in Central and Eastern European Countries. *Health Econ*, 25 Suppl 1: 179-192.
49. Nash DB, Joshi MS, Ransom ER, Ransom SB. (2019) *The Healthcare quality book, vision, and strategy* Health Administration Press.
50. Donabedian A. (1988) The quality of care. How can it be assessed? *JAMA*, 260: 1743-1748.
51. Cook JA, Collins GS. (2015) The rise of big clinical databases. *Br J Surg*, 102: e93-e101.
52. Murthy SC, Blackstone EH. (2016) Research based on big data: The good, the bad, and the ugly. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151: 629-630.
53. Raghupathi W, Raghupathi V. (2014) Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Health Inf Sci Syst*, 2: 3.
54. Sutzko DC, Mani K, Behrendt CA, Wanhainen A, Beck AW. (2020) Big data in vascular surgery: registries, international collaboration and future directions. *J Intern Med*, 288: 51-61.
55. Peerboom D, De Coster J, Vanhaecht K, Weltens C, Fourneau I. (2021) Quality Indicators in Vascular Surgery: Toward a National Consensus on 20 Quality Indicators in Belgium. *Ann Vasc Surg*, 71: 237-248.
56. Harron K, Dibben C, Boyd J, Hjern A, Azimae M, Barreto ML, Goldstein H. (2017) Challenges in administrative data linkage for research. *Big Data Soc*, 4:2053951717745678.
57. Weiskopf NG, Weng C. (2013) Methods and dimensions of electronic health record data quality assessment: enabling reuse for clinical research. *J Am Med Inform Assoc*, 20: 144-151.
58. Behrendt CA, Heidemann F, Rieß HC, Stoberock K, Debus SE. (2017) Registry and health insurance claims data in vascular research and quality improvement. *Vasa*, 46: 11-15.
59. Nguyen LL, Barshes NR. (2010) Analysis of large databases in vascular surgery. *J Vasc Surg*, 52: 768-774.

60. Behrendt CA, Bertges D, Eldrup N, Beck AW, Mani K, Venermo M, Szeberin Z, Menyhei G, Thomson I, Heller G, Wigger P, Danielsson G, Galzerano G, Lopez C, Altreuther M, Sigvant B, Rieß HC, Sedrakyan A, Beiles B, Björck M, Boyle JR, Debus ES, Cronenwett J. (2018) International Consortium of Vascular Registries Consensus Recommendations for Peripheral Revascularisation Registry Data Collection. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 56: 217-237.
61. Bellmunt S, Roqué M, Osorio D, Pardo H, Escudero JR, Bonfill X. (2014) Healthcare quality indicators of peripheral artery disease based on systematic reviews. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 48: 60-69.
62. Hischke S, Rieß HC, Bublitz MK, Kriston L, Schwaneberg T, Härter M, Bertges D, E SD, Behrendt CA. (2019) Quality Indicators in Peripheral Arterial Occlusive Disease Treatment: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 58: 738-745.
63. Rieß HC, Debus ES, Schwaneberg T, Hischke S, Maier J, Bublitz M, Kriston L, Härter M, Marschall U, Zeller T, Schellong SM, Behrendt CA. (2018) Indicators of outcome quality in peripheral arterial disease revascularisations - a Delphi expert consensus. *Vasa*, 47: 491-497.
64. Ploeg AJ, Flu HC, Lardenoye JH, Hamming JF, Breslau PJ. (2010) Assessing the quality of surgical care in vascular surgery; moving from outcome towards structural and process measures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 40: 696-707.
65. Jeffcoate WJ, van Houtum WH. (2004) Amputation as a marker of the quality of foot care in diabetes. *Diabetologia*, 47: 2051-2058.
66. Carinci F, Massi Benedetti M, Klazinga NS, Uccioli L. (2016) Lower extremity amputation rates in people with diabetes as an indicator of health systems performance. A critical appraisal of the data collection 2000-2011 by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). *Acta Diabetol*, 53: 825-832.
67. Claire M. Buckley, Karen Kearns, Patricia M. Kearney, Ivan J. Perry, Bradley CP. (2014) Lower Extremity Amputation in People with Diabetes as a Marker of Quality of Diabetes Care. *Clinical Research on Foot & Ankle*: S3-009.

68. Kolossváry E, Farkas K, Colgan MP, Edmonds M, Fitzgerald HP, Fox M, Pécsvárad Z, Wautrecht JC, Catalano M. (2017) "No more amputations": a complex scientific problem and a challenge for effective preventive strategy implementation on vascular field. *Int Angiol*, 36: 107-115.
69. Rubin HR, Pronovost P, Diette GB. (2001) The advantages and disadvantages of process-based measures of health care quality. *Int J Qual Health Care*, 13: 469-474.
70. Aboyans V, Brodmann M, De Carlo M, Clement D, Mazzolai L, van Bortel L, van Sambeek MR, Vlachopoulos C, On Behalf the ESCWGoPC. (2015) The year in cardiology 2014: peripheral circulation. *Eur Heart J*, 36: 591-597.
71. Lin C, Liu J, Sun H. (2020) Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *PLoS One*, 15:e0239236.
72. Kaminski MR, Raspovic A, McMahon LP, Strippoli GF, Palmer SC, Ruospo M, Dallimore S, Landorf KB. (2015) Risk factors for foot ulceration and lower extremity amputation in adults with end-stage renal disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 30: 1747-1766.
73. O'Neill SM, Kabir Z, McNamara G, Buckley CM. (2017) Comorbid depression and risk of lower extremity amputation in people with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 5:e000366. .
74. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, Hess CN, Hicks CW, Kwan TW, McDermott MM, Misra S, Ujueta F. (2021) Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 144: e171-e191.
75. Horsky J, Drucker EA, Ramelson HZ. (2017) Accuracy and Completeness of Clinical Coding Using ICD-10 for Ambulatory Visits. *AMIA Annu Symp Proc*, 2017: 912-920.
76. Virnig BA, McBean M. (2001) Administrative data for public health surveillance and planning. *Annu Rev Public Health*, 22: 213-230.
77. Khokhar B, Jette N, Metcalfe A, Cunningham CT, Quan H, Kaplan GG, Butalia S, Rabi D. (2016) Systematic review of validated case definitions for diabetes in ICD-9-coded and ICD-10-coded data in adult populations. *BMJ Open*, 6:e009952.

78. Stausberg J, Hagn S. (2015) New Morbidity and Comorbidity Scores based on the Structure of the ICD-10. *PLoS One*, 14;10(12):e0143365.
79. Kim M, Chae KH, Chung YJ, Hwang H, Lee M, Kim HK, Cho HH, Kim MR, Jung CY, Kim S. (2020) The effect of the look-back period for estimating incidence using administrative data. *BMC Health Serv Res*, 20: 166.
80. McBrien KA, Souri S, Symonds NE, Rouhi A, Lethebe BC, Williamson TS, Garies S, Birtwhistle R, Quan H, Fabreau GE, Ronksley PE. (2018) Identification of validated case definitions for medical conditions used in primary care electronic medical record databases: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*, 25: 1567-1578.
81. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, Irwig L, Levine D, Reitsma JB, de Vet HC, Bossuyt PM. (2016) STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*, 6: e012799.
82. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sorensen HT, von Elm E, Langan SM. (2015) The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*, 12: e1001885.
83. Országos Kórházi Főigazgatóság. Diagnózisok és beavatkozások kód törzsállománya. <https://okfo.gov.hu/kodrendszer>, elérve 2022 április 5.
84. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. (1998) Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*, 36: 8-27.
85. van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. (2009) A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care*, 47: 626-633.
86. Epping J, Geyer S, Tetzlaff J. (2020) The effects of different lookback periods on the sociodemographic structure of the study population and on the estimation of incidence rates: analyses with German claims data. *BMC Med Res Methodol*, 20: 229.

87. Czwikla J, Jobski K, Schink T. (2017) The impact of the lookback period and definition of confirmatory events on the identification of incident cancer cases in administrative data. *BMC Med Res Methodol*, 17: 122.
88. Huseynova K, Sutradhar R, Booth GL, Huang A, Ray JG. (2018) Risk of contralateral lower limb amputation and death after initial lower limb amputation - a population-based study. *Heliyon*, 4: e00836.
89. Humphries MD, Brunson A, Hedayati N, Romano P, Melnkow J. (2016) Amputation Risk in Patients with Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease Using Statewide Data. *Ann Vasc Surg*, 30: 123-131.
90. Meadows M, Peterson A, Boyko EJ, Littman A. (2022) Validity of methods to identify individuals with lower extremity amputation using Department of Veterans Affairs electronic medical records. *Arch Rehabil Res Clin Transl*, 4: 100182.
91. Weessler EH, Lippmann SJ, Smerek MM, Ward RA, Kansal A, Brock A, Sullivan RC, Long C, Patel MR, Greiner MA, Hardy NC, Curtis LH, Jones WS. (2020) Model-Based Algorithms for Detecting Peripheral Artery Disease Using Administrative Data From an Electronic Health Record Data System: Algorithm Development Study. *JMIR Med Inform*, 8: e18542.
92. Bekwelem W, Bengtson LG, Oldenburg NC, Winden TJ, Keo HH, Hirsch AT, Duval S. (2014) Development of administrative data algorithms to identify patients with critical limb ischemia. *Vasc Med*, 19: 483-490.
93. Coloma PM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, Nielsson MS, Pedersen L, Molokhia M, Mosseveld M, Morabito P, Schuemie MJ, van der Lei J, Sturkenboom M, Trifirò G. (2013) Identification of acute myocardial infarction from electronic healthcare records using different disease coding systems: a validation study in three European countries. *BMJ Open*, 3:e002862.
94. Williamson T, Green ME, Birtwhistle R, Khan S, Garies S, Wong ST, Natarajan N, Manca D, Drummond N. (2014) Validating the 8 CPCSSN case definitions for chronic disease surveillance in a primary care database of electronic health records. *Ann Fam Med*, 12: 367-372.

95. Sharma N, Schwendimann R, Endrich O, Ausserhofer D, Simon M. (2021) Comparing Charlson and Elixhauser comorbidity indices with different weightings to predict in-hospital mortality: an analysis of national inpatient data. *BMC Health Serv Res*, 21: 13.
96. Ahmad N, Thomas N, Gill P, Torella F. (2016) Endovascular revascularization is associated with a lower risk of above knee amputation than surgical or combined modalities. Analysis of English hospital admissions over a six year period. *Int Angiol*, 35: 498-503.
97. Baubeta Fridh E, Andersson M, Thuresson M, Sigvant B, Kragsterman B, Johansson S, Hasvold P, Nordanstig J, Falkenberg M. (2018) Editor's Choice - Impact of Comorbidity, Medication, and Gender on Amputation Rate Following Revascularisation for Chronic Limb Threatening Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 56: 681-688.
98. Vogel TR, Petroski GF, Kruse RL. (2014) Impact of amputation level and comorbidities on functional status of nursing home residents after lower extremity amputation. *J Vasc Surg*, 59: 1323-1330.e1321.
99. Aziz F, Reichardt B, Sourij C, Dimai HP, Reichart D, Köhler G, Brodmann M, Sourij H. (2020) Epidemiology of major lower extremity amputations in individuals with diabetes in Austria, 2014-2017: A retrospective analysis of health insurance database. *Diabetes Res Clin Pract*, 170: 108477.
100. Londero LS, Høgh A, Houlind K, Lindholt JS. (2019) Danish Trends in Major Amputation After Vascular Reconstruction in Patients With Peripheral Arterial Disease 2002-2014. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 57: 111-120.
101. Lopez-de-Andres A, Hernandez-Barrera V, Lopez R, Martin-Junco P, Jimenez-Trujillo I, Alvaro-Meca A, Salinero-Fort MA, Jimenez-Garcia R. (2016) Predictors of in-hospital mortality following major lower extremity amputations in type 2 diabetic patients using artificial neural networks. *BMC Med Res Methodol*, 16: 160.
102. Kurichi JE, Stineman MG, Kwong PL, Bates BE, Reker DM. (2007) Assessing and using comorbidity measures in elderly veterans with lower extremity amputations. *Gerontology*, 53: 255-259.

103. Kreutzburg T, Peters F, Kuchenbecker J, Marschall U, Lee R, Kriston L, Debus ES, Behrendt CA. (2021) Editor's Choice - The GermanVasc Score: A Pragmatic Risk Score Predicts Five Year Amputation Free Survival in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 61: 248-256.
104. de Mestral C, Hussain MA, Austin PC, Forbes TL, Sivaswamy A, Kayssi A, Salata K, Wijesundera HC, Verma S, Al-Omran M. (2020) Regional health care services and rates of lower extremity amputation related to diabetes and peripheral artery disease: an ecological study. *CMAJ Open*, 8: E659-e666.
105. Ponkilainen VT, Vuorlaakso M, Kaartinen I, Kiiski J, Saarinen E, Huttunen TT, Paloneva J, Mattila VM. (2022) The Development of Lower Limb Amputations in Finland from 1997 to 2018: A Nationwide Retrospective Registry Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 63: 138-146.
106. Goodney PP, Travis LL, Nallamotheu BK, Holman K, Suckow B, Henke PK, Lucas FL, Goodman DC, Birkmeyer JD, Fisher ES. (2012) Variation in the use of lower extremity vascular procedures for critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 5: 94-102.
107. Londero LS, Hoegh A, Houlind K, Lindholt J. (2019) Major Amputation Rates in Patients with Peripheral Arterial Disease Aged 50 Years and Over in Denmark during the period 1997-2014 and their Relationship with Demographics, Risk Factors, and Vascular Services. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 58: 729-737.
108. Vemulapalli S, Greiner MA, Jones WS, Patel MR, Hernandez AF, Curtis LH. (2014) Peripheral arterial testing before lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2000 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 7: 142-150.
109. Hagenström K, Garbe C, Debus ES, Augustin M. (2021) Vascular Diagnostic and Surgical Treatments Before Lower Limb Amputations in Patients with Arterial Vascular Diseases: A Population Based Study from 2013 to 2015 in Germany. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 62: 469-475.
110. Slovut DP, Sullivan TM. (2008) Critical limb ischemia: medical and surgical management. *Vasc Med*, 13: 281-291.

111. Kim TI, Mena C, Sumpio BE. (2020) The Role of Lower Extremity Amputation in Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Int J Angiol*, 29: 149-155.
112. Paulus N, Jacobs M, Greiner A. (2012) Primary and secondary amputation in critical limb ischemia patients: different aspects. *Acta Chir Belg*, 112: 251-254.
113. Koivunen V, Dabravolskaite V, Nikulainen V, Juonala M, Helmiö P, Hakovirta H. (2022) Major Lower Limb Amputations and Amputees in an Aging Population in Southwest Finland 2007-2017. *Clin Interv Aging*, 17: 925-936.
114. Goodney PP, Tarulli M, Faerber AE, Schanzer A, Zwolak RM. (2015) Fifteen-year trends in lower limb amputation, revascularization, and preventive measures among medicare patients. *JAMA Surg*, 150: 84-86.
115. Zayed M, Bech F, Hernandez-Boussard T. (2014) National review of factors influencing disparities and types of major lower extremity amputations. *Ann Vasc Surg*, 28: 1157-1165.
116. Claessen H, Narres M, Haastert B, Arend W, Hoffmann F, Morbach S, Rümenapf G, Kvitkina T, Friedel H, Günster C, Schubert I, Ullrich W, Westerhoff B, Wilk A, Icks A. (2018) Lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Germany, 2008-2012 - an analysis of more than 30 million inhabitants. *Clin Epidemiol*, 10: 475-488.
117. Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R. (2014) Lower extremity amputations in persons with and without diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS One*, 9:e86405.
118. Cramb S, Golledge J, Zhang Y, Lazzarini PA. (2021) Re "Trends in Lower Extremity Amputation Incidence in European Union 15+ Countries 1990-2017". *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 61: 344-345.
119. Patel SD, Donati T, Zayed H. (2014) Hybrid revascularization of complex multilevel disease: a paradigm shift in critical limb ischemia treatment. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 55: 613-623.
120. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM, Holt PJ. (2011) Lower extremity amputations--a review of global variability in incidence. *Diabet Med*, 28: 1144-1153.

121. Dillon MP, Kohler F, Peeva V. (2014) Incidence of lower limb amputation in Australian hospitals from 2000 to 2010. *Prosthet Orthot Int*, 38: 122-132.
122. Heyer K, Debus ES, Mayerhoff L, Augustin M. (2015) Prevalence and Regional Distribution of Lower Limb Amputations from 2006 to 2012 in Germany: A Population based Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 50: 761-766.
123. Kroger K, Berg C, Santosa F, Malyar N, Reinecke H. (2017) Lower Limb Amputation in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 114: 130-136.
124. Jørgensen ME, Almdal TP, Faerch K. (2014) Reduced incidence of lower-extremity amputations in a Danish diabetes population from 2000 to 2011. *Diabet Med*, 31: 443-447.
125. Egorova NN, Guillerme S, Gelijns A, Morrissey N, Dayal R, McKinsey JF, Nowygrod R. (2010) An analysis of the outcomes of a decade of experience with lower extremity revascularization including limb salvage, lengths of stay, and safety. *J Vasc Surg*, 51: 878-885, 885.e871.
126. Wright MA, Steffens D, Huilgol RL. (2019) Vascular surgery trends in Australia: 2001-2015: less open surgery, less limb loss and more endovascular intervention. *ANZ J Surg*, 89: 309-313.
127. Wendt K, Kristiansen R, Krohg-Sørensen K, Gregersen FA, Fosse E. (2017) Norwegian trends in numbers of lower extremity revascularisations and amputations including regional trends in endovascular treatments for peripheral arterial disease: a retrospective cross-sectional registry study from 2001 to 2014. *BMJ Open*, 14;7(11):e016210.
128. Eickmeyer F, Moysidis T, Nowak T, Fifer B, Santosa F, Luther B, Kroger K. (2011) Trends in lower extremity surgical and endovascular revascularization in Germany. *Vasa*, 40: 398-403.
129. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM. (2010) Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg*, 51: 5s-17s.

130. Conte MS. (2010) Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. *J Vasc Surg*, 51: 69-75.
131. Popplewell MA, Davies H, Jarrett H, Bate G, Grant M, Patel S, Mehta S, Andronis L, Roberts T, Deeks J, Bradbury A. (2016) Bypass versus angio plasty in severe ischaemia of the leg - 2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 17: 11.
132. Farber A, Rosenfield K, Siami FS, Strong M, Menard M. (2019) The BEST-CLI trial is nearing the finish line and promises to be worth the wait. *J Vasc Surg*, 69: 470-481.e472.
133. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop LJ, Bradbury A, Kolh P, Conte MS, Murad MH. (2018) A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*, 68: 624-633.
134. Bisdas T, Borowski M, Stavroulakis K, Torsello G. (2016) Endovascular Therapy Versus Bypass Surgery as First-Line Treatment Strategies for Critical Limb Ischemia: Results of the Interim Analysis of the CRITISCH Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 9: 2557-2565.
135. Klaphake S, de Leur K, Mulder PGH, Ho GH, de Groot HGW, Veen EJ, van der Laan L. (2018) Life Expectancy and Outcome of Different Treatment Strategies for Critical Limb Ischemia in the Elderly Patients. *Ann Vasc Surg*, 46: 241-248.
136. Lin JH, Brunson A, Romano PS, Mell MW, Humphries MD. (2019) Endovascular-First Treatment Is Associated With Improved Amputation-Free Survival in Patients With Critical Limb Ischemia. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, (8):e005273.
137. Beckman JA, Schneider PA, Conte MS. (2021) Advances in Revascularization for Peripheral Artery Disease: Revascularization in PAD. *Circ Res*, 128: 1885-1912.
138. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. (2008) *Modern epidemiology*. Wolters Kluwer / Lippincott Williams and Wilkins London

139. Pace M, Lanzieri G, Glickman M. (2013) Revision of the European Standard Population: report of Eurostat's task force. Publications Office of the European Union.
140. Wood SN. (2017) Generalized additive models: an introduction with R. . Chapman and Hall/CRC.
141. Hilbe JM. (2011) Negative binomial regression. Cambridge University Press.
142. Team RC. R (2019) A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
143. Behrendt CA, Sigvant B, Szeberin Z, Beiles B, Eldrup N, Thomson IA, Venermo M, Altreuther M, Menyhei G, Nordanstig J, Clarke M, Rieß HC, Björck M, Debus ES. (2018) International Variations in Amputation Practice: A VASCUNET Report. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 56: 391-399.
144. Margolis DJ, Jeffcoate W. (2013) Epidemiology of foot ulceration and amputation: can global variation be explained? *Med Clin North Am*, 97: 791-805.
145. Wright MA, Steffens D, Huilgol RL. (2018) Vascular surgery trends in Australia: 2001-2015: less open surgery, less limb loss and more endovascular intervention. *ANZ J Surg*, 89: 309-313.
146. Aitken SJ, Randall DA, Noguchi N, Blyth FM, Naganathan V. (2020) Multiple Peri-Operative Complications are Associated with Reduced Long Term Amputation Free Survival Following Revascularisation for Lower Limb Peripheral Artery Disease: A Population Based Linked Data Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 59: 437-445.
147. Bailey SR, Beckman JA, Dao TD, Misra S, Sobieszczyk PS, White CJ, Wann LS, Bailey SR, Dao T, Aronow HD, Fazel R, Gornik HL, Gray BH, Halperin JL, Hirsch AT, Jaff MR, Krishnamurthy V, Parikh SA, Reed AB, Shamoun F, Shugart RE, Yucel EK. (2019) ACC/AHA/SCAI/SIR/SVM 2018 Appropriate Use Criteria for Peripheral Artery Intervention: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 73: 214-237.

148. Glover JA. (1938) The Incidence of Tonsillectomy in School Children: (Section of Epidemiology and State Medicine). *Proc R Soc Med*, 31: 1219-1236.
149. Wennberg JE, Gittelsohn A. (1975) Health care delivery in Maine I: patterns of use of common surgical procedures. *J Maine Med Assoc*, 66: 123-130, 149.
150. Wennberg J. (2008) Commentary: A debt of gratitude to J. Alison Glover. *Int J Epidemiol*, 37: 26-29.
151. Birkmeyer JD, Reames BN, McCulloch P, Carr AJ, Campbell WB, Wennberg JE. (2013) Understanding of regional variation in the use of surgery. *Lancet*, 382: 1121-1129.
152. Kolossváry E, Ferenci T, Kováts T, Kovács L, Farkas K, Járαι Z. (2020) Regional variation of lower limb major amputations on different geographic scales - a Hungarian nationwide study over 13 years. *Vasa*, 49: 1-9.
153. Magner D, Mirocha J, Gewertz BL. (2009) Regional variation in the utilization of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 49: 893-901; discussion 901.
154. Shean KE, McCallum JC, Soden PA, Deery SE, Schneider JR, Nolan BW, Rockman CB, Schermerhorn ML. (2017) Regional variation in patient selection and treatment for carotid artery disease in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg*, 66: 112-121.
155. Zettervall SL, Buck DB, Soden PA, Cronenwett JL, Goodney PP, Eslami MH, Lee JT, Schermerhorn ML. (2016) Regional variation exists in patient selection and treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 64: 921-927.e921.
156. Goodney PP, Holman K, Henke PK, Travis LL, Dimick JB, Stukel TA, Fisher ES, Birkmeyer JD. (2013) Regional intensity of vascular care and lower extremity amputation rates. *J Vasc Surg*, 57: 1471-1479, 1480 e1471-1473; discussion 1479-1480.
157. Ahmad N, Thomas GN, Gill P, Chan C, Torella F. (2014) Lower limb amputation in England: prevalence, regional variation and relationship with revascularisation, deprivation and risk factors. A retrospective review of hospital data. *J R Soc Med*, 107: 483-489.

158. Meffen A, Houghton JSM, Nickinson ATO, Pepper CJ, Sayers RD, Gray LJ. (2021) Understanding variations in reported epidemiology of major lower extremity amputation in the UK: a systematic review. *BMJ Open*, 11: e053599.
159. Winell K, Venermo M, Ikonen T, Sund R. (2013) Indicators for comparing the incidence of diabetic amputations: a nationwide population-based register study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 46: 569-574.
160. Rodriguez Perez MDC, Chines C, Pedrero Garcia AJ, Sousa D, Cuevas Fernandez FJ, Marcelino-Rodriguez I, Dominguez Coello S, Cabrera de Leon A. (2020) Major amputations in type 2 diabetes between 2001 and 2015 in Spain: regional differences. *BMC Public Health*, 20: 54.
161. van Houtum WH, Lavery LA. (1996) Regional variation in the incidence of diabetes-related amputations in The Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract*, 31: 125-132.
162. Soden PA, Zettervall SL, Curran T, Vouyouka AG, Goodney PP, Mills JL, Hallett JW, Jr., Schermerhorn ML. (2017) Regional variation in patient selection and treatment for lower extremity vascular disease in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg*, 65: 108-118.
163. Franco RDL, Iora PH, Dutra AC, Belczak SQ, Vissoci J, Staton C, Andrade L. (2020) Spatial inequalities of major lower limb amputation rates in Paraná state, Brazil. *BMJ Open*, 10: e038980.
164. Kolossváry E, Ferenci T, Kováts T, Kovács L, Járai Z, Menyhei G, Farkas K. (2015) Trends in Major Lower Limb Amputation Related to Peripheral Arterial Disease in Hungary: A Nationwide Study (2004-2012). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 50: 78-85.
165. Rudolfker EW, Hogan SE, Armstrong EJ. (2018) Preventing Major Amputations in Patients with Critical Limb Ischemia. *Curr Cardiol Rep*, 20: 74.
166. Ying AF, Tang TY, Jin A, Chong TT, Hausenloy DJ, Koh WP. (2022) Diabetes and other vascular risk factors in association with the risk of lower extremity amputation in chronic limb-threatening ischemia: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*, 21: 7.
167. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr., Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. (2014) Statin

- therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*, 35: 2864-2872.
168. Belch JJF, Brodmann M, Baumgartner I, Binder CJ, Casula M, Heiss C, Kahan T, Parini P, Poredos P, Catapano AL, Tokgözoğlu L. (2021) Lipid-lowering and anti-thrombotic therapy in patients with peripheral arterial disease: European Atherosclerosis Society/European Society of Vascular Medicine Joint Statement. *Atherosclerosis*, 338: 55-63.
 169. Caruso P, Scappaticcio L, Maiorino MI, Esposito K, Giugliano D. (2021) Up and down waves of glycemic control and lower-extremity amputation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 20: 135.
 170. Nash D, McClure G, Mastracci TM, Anand SS. (2021) Social Deprivation and Peripheral Artery Disease. *Can J Cardiol*, 38: 612-622.
 171. Margolis DJ, Hoffstad O, Nafash J, Leonard CE, Freeman CP, Hennessy S, Wiebe DJ. (2011) Location, location, location: geographic clustering of lower-extremity amputation among Medicare beneficiaries with diabetes. *Diabetes Care*, 34: 2363-2367.
 172. Goodney PP, Holman K, Henke PK, Travis LL, Dimick JB, Stukel TA, Fisher ES, Birkmeyer JD. (2013) Regional intensity of vascular care and lower extremity amputation rates. *J Vasc Surg*, 57: 1471-1479, 1480.e1471-1473; discussion 1479-1480.
 173. Goodney PP, Travis LL, Brooke BS, DeMartino RR, Goodman DC, Fisher ES, Birkmeyer JD. (2014) Relationship between regional spending on vascular care and amputation rate. *JAMA Surg*, 149: 34-42.
 174. Meza-Torres B, Carinci F, Heiss C, Joy M, de Lusignan S. (2021) Health service organisation impact on lower extremity amputations in people with type 2 diabetes with foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*, 58: 735-747.
 175. Davie-Smith F, Paul L, Stuart W, Kennon B, Young R, Wyke S. (2019) The Influence of Socio-economic Deprivation on Mobility, Participation, and Quality of Life Following Major Lower Extremity Amputation in the West of Scotland. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 57: 554-560.

176. Heikkilä K, Loftus IM, Waton S, Johal AS, Boyle JR, Cromwell DA. (2020) Association of neighbourhood deprivation with risks of major amputation and death following lower limb revascularisation. *Atherosclerosis*, 306: 11-14.
177. Stevens CD, Schriger DL, Raffetto B, Davis AC, Zingmond D, Roby DH. (2014) Geographic clustering of diabetic lower-extremity amputations in low-income regions of California. *Health Aff (Millwood)*, 33: 1383-1390.
178. Wennberg JE. (2002) Unwarranted variations in healthcare delivery: implications for academic medical centres. *Bmj*, 325: 961-964.
179. Reames BN, Shubeck SP, Birkmeyer JD. (2014) Strategies for reducing regional variation in the use of surgery: a systematic review. *Ann Surg*, 259: 616-627.
180. Wennberg DE, Wennberg JE. (2003) Addressing variations: is there hope for the future? *Health Aff (Millwood)*, Suppl Web Exclusives: W3-614-617.
181. Sutherland K, Levesque JF. (2020) Unwarranted clinical variation in health care: Definitions and proposal of an analytic framework. *J Eval Clin Pract*, 26: 687-696.
182. Wierzba W, Krasnodębski P, Śliwczyński A, Karnafel W. (2020) Geographic variability of major non-traumatic lower limb amputations in diabetic and non-diabetic patients in Poland. *Ann Agric Environ Med*, 27: 76-79.
183. Veresiu IA, Iancu SS, Bondor C. (2015) Trends in diabetes-related lower extremities amputations in Romania-A five year nationwide evaluation. *Diabetes Res Clin Pract*, 109: 293-298.
184. Piřhová P, Honěk P, Dušek L, Pavlík T, Kvapil M. (2015) [Incidence of amputations among patients with diabetes mellitus in the Czech Republic from 2010 to 2014]. *Vnitr Lek*, 61: 3s21-24.
185. European Commission, Eurostat. Regions in the European Union, Nomenclature of territorial units for statistics NUTS 2013/EU-28. European Commission/Eurostat, 2015. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-manuals-and-guidelines/-/ks-gq-14-006>, elérve 2022 április 5.
186. Központi Statisztikai Hivatal. Tájékoztatósi adatbázis. A továbbszámított népesség száma járások szerint 2015-től (NT5C01), <https://statinfo.ksh.hu/Statinfo/QueryServlet?ha=NT5C01>, elérve 2022 április 5.

187. OpenStreetMap. Közigazgatási határok. <http://data2.openstreetmap.hu/hatarok/kozighatarok.zip>, elérve 2022 április 5.
188. Cliff AD., Ord K. (1970) "Spatial autocorrelation: a review of existing and new measures with applications." *Economic Geography* 46: 269-292.
189. Ibanez B, Librero J, Bernal-Delgado E, Peiro S, Lopez-Valcarcel BG, Martinez N, Aizpuru F. (2009) Is there much variation in variation? Revisiting statistics of small area variation in health services research. *BMC Health Serv Res*, 9: 60.
190. Appleby J, Raleigh V, Frosini F, Bevan G, Gao H, Lyscom T. Variations in Health Care. The good, the bad and the inexplicable. *The King's Fund* 2011: 1-30.
191. Kim AM, Park JH, Kang S, Hwang K, Lee T, Kim Y. (2016) The Effect of Geographic Units of Analysis on Measuring Geographic Variation in Medical Services Utilization. *J Prev Med Public Health*, 49: 230-239.
192. Davison AC, Hinkley DV. *Bootstrap methods and their application*. Cambridge University Press 1997.
193. Team RC. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2018.
194. Dowle M, Srinivasan A, Gorecki (2018) *J. data.table: Extension of `data.frame`*. R package version 1.11.4.
195. Bivand RS, Pebesma E, Gomez-Rubio V. (2013) *Applied spatial data analysis with R*. Springer, NY.
196. Aragon TJ, Fay MP, Wollschlaeger D, Omidpanah A. (2017) *epitools: Epidemiology Tools*. R package version 0.5-10.
197. Canty A, Ripley B. (2017) *boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions*. R package version 1.3-20.
198. Anselin L. (2010) Thirty years of spatial econometrics. *Papers in Regional Science*, 89: 3-25.
199. Manski CF. (1993) Identification of Endogenous Social Effects: The Reflection Problem. *Review of Economic Studies*, 60: 531-542.
200. Elhorst JP. (2010) Applied spatial econometrics: Raising the bar. *Spatial Economic Analysis*, 5: 9-28.

201. Bivand RS, Wong DWS. (2018) Comparing implementations of global and local indicators of spatial association. *TEST*, 27: 716-748.
202. Bivand R, Piras G. (2015) Comparing Implementations of Estimation Methods for Spatial Econometrics. 2015, 63: 36.
203. Becker D, Merkely B. (2016) [Current therapy of the acute coronary syndrome - 2016]. *Orv Hetil*, 157: 1500-1506.
204. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37: 267-315.
205. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM. (2021) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 42: 1289-1367.
206. Diehr P. (2005) Small Area Variation Analysis. In: P. A, T. C (szerk.), *Encyclopedia of Biostatistics*. John Wiley & Sons.
207. Waller L, Gotway C. (2004) *Applied spatial statistics for public health data*. John Wiley & Sons.
208. Tobler WR. (1970) A Computer Movie Simulating Urban Growth in the Detroit Region. *Economic Geography*, 46: 234-240.
209. Paisey RB, Abbott A, Levenson R, Harrington A, Browne D, Moore J, Bamford M, Roe M. (2018) Diabetes-related major lower limb amputation incidence is strongly related to diabetic foot service provision and improves with enhancement of services: peer review of the South-West of England. *Diabet Med*, 35: 53-62.

210. Nickinson ATO, Dimitrova J, Houghton JSM, Rate L, Dubkova S, Lines H, Gray LJ, Nduwayo S, Payne TJ, Sayers RD, Davies RSM. (2021) Does the Introduction of a Vascular Limb Salvage Service Improve One Year Amputation Outcomes for Patients with Chronic Limb-Threatening Ischaemia? *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 61: 612-619.
211. Mullan L, Wynter K, Driscoll A, Rasmussen B. (2020) Prioritisation of diabetes-related footcare amongst primary care healthcare professionals. *J Clin Nurs*, 29: 4653-4673.
212. Søggaard R, Londero LS, Lindholt J. (2022) Geographical Variation in the Management of Peripheral Arterial Occlusive Disease: A Nationwide Danish Cohort Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 63: 72-79.
213. Hurst JE, Barn R, Gibson L, Innes H, Bus SA, Kennon B, Wylie D, Woodburn J. (2020) Geospatial mapping and data linkage uncovers variability in outcomes of foot disease according to multiple deprivation: a population cohort study of people with diabetes. *Diabetologia*, 63: 659-667.
214. Shammass NW. (2007) Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*, 3: 229-234.
215. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B. (2021) 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 42: 3227-3337.
216. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Bastos Gonçalves F, Cochenec F, Debus ES, Hinchliffe R, Jongkind V, Koelemay MJW, Menyhei G, Svetlikov AV, Tshomba Y, Van Den Berg JC, Esvs Guidelines C, de Borst GJ, Chakfé N, Kakkos SK, Koncar I, Lindholt JS, Tulamo R, Vega de Ceniga M, Vermassen F, Document R, Boyle JR, Mani K, Azuma N, Choke ETC, Cohnert TU, Fitridge RA, Forbes TL, Hamady MS, Munoz A, Müller-Hülsbeck S, Rai K. (2020) Editor's Choice - European Society for

- Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 59: 173-218.
217. Hicks CW, Holscher CM, Wang P, Dun C, Abularrage CJ, Black JH, 3rd, Hodgson KJ, Makary MA. (2021) Use of Atherectomy During Index Peripheral Vascular Interventions. *JACC Cardiovasc Interv*, 14: 678-688.
 218. Hicks CW, Holscher CM, Wang P, Black JH, 3rd, Abularrage CJ, Makary MA. (2020) Overuse of early peripheral vascular interventions for claudication. *J Vasc Surg*, 71: 121-130.e121.
 219. Williams K, Schneider B, Lajos P, Marin M, Faries P. (2016) Supply and demand: Will we have enough vascular surgeons by 2030? *Vascular*, 24: 414-420.
 220. Go MR, Oslock WM, Way DP, Baselice HE, Tamer RM, Kent KC, Williams TE, Satiani B. (2020) An Updated Physician Workforce Model Predicts a Shortage of Vascular Surgeons for the Next 20 Years. *Ann Vasc Surg*, 66: 282-288.

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

11.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények (IF 29.135)

1. **Kolossváry E**, Ferenci T, Kováts T, Kovács L, Járai Z, Menyhei G, Farkas K. (2015) Trends in Major Lower Limb Amputation Related to Peripheral Arterial Disease in Hungary: A Nationwide Study (2004-2012). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 50(1):78-85.
Kolossváry E, Ferenci T, Kováts T, Kovács L, Járai Z, Menyhei G, Farkas K (2019) Corrigendum to 'Trends in Major Lower Limb Amputations Related to Peripheral Arterial Disease in Hungary. A Nationwide Study (2004-2012). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 58(5):783. **IF: 2.912**
2. **Kolossváry E**, Járai Z, Farkas K. (2016) A perifériás verőérbetegséggel és a cukorbetegséggel összefüggő alsó végtagi amputációk. Epidemiológiai adatok bemutatása és a megelőző stratégia lehetőségeinek elemzése. *Orv Hetil.* 57(32):1266-74. **IF: 0.349**
3. **Kolossváry E**, Farkas K, Colgan MP, Edmonds M, Fitzgerald HP, Fox M, Pécsvárady Z, Wautrecht JC, Catalano M; VAS-Vascular-Independent Research and Education-European Organization. (2017) "No more amputations": a complex scientific problem and a challenge for effective preventive strategy implementation on vascular field. *Int Angiol.* 36(2):107-115. **IF: 1.156**
4. **Kolossváry E**, Ferenci T, Kováts T, Kovács L, Szeberin Z, Sótónyi P, Dósa E, Járai Z, Farkas K. (2020) Lower Limb Amputations and Revascularisation Procedures in the Hungarian Population: A 14 Year Retrospective Cohort Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 59(3):447-456. **IF: 7.069**
5. **Kolossváry E**, Björck M, Behrendt CA. (2020) Lower Limb Major Amputation Data as a Signal of an East/West Health Divide Across Europe. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 60(5):645-646. **IF: 0.0**

6. **Kolossvary E**, Ferenci T, Kovats T. (2020) Potentials, challenges, and limitations of the analysis of administrative data on vascular limb amputations in health care. *VASA*. 49(2):87-97. **IF: 1.961**
7. **Kolossvary E**, Ferenci T, Kovats T, Kovacs L, Farkas K, Jarai Z. (2020) Regional variation of lower limb major amputations on different geographic scales - a Hungarian nationwide study over 13 years. *VASA*. 49(6):500-508. **IF: 1.961**
8. **Kolossvary E**, Bjorck M, Behrendt CA. (2021) A Divide between the Western European and the Central and Eastern European Countries in the Peripheral Vascular Field: A Narrative Review of the Literature. *J Clin Med*.12;10(16):3553. **IF: 4.964**
9. **Kolossvary Endre**, Farkas Katalin, Edit D. (2021) Az ereredetu also vegtagi amputaciok es erbeavatkozasok országos es területi adatai. A primer es szekunder prevencio hatekonysaganak fontossaga (VIII. Magyar Kardiovaszkularis Konszenzus Konferencia). *Metabolizmus*, 19:57-60. **IF: 0.0**
10. **E. Kolossvary**, T. Ferenci, T. Kovats, P. Sotonyi, Z. Szeberin, B. Nemes, E. Dosa, K. Farkas, Z. Jarai. (2022) High level of unwarranted clinical variation in the utilisation of lower extremity revascularisation procedures in Hungary (2013–2017). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 10:S1078-5884(22)00147-2. **IF: 6.427**
11. **E. Kolossvary**, M. Kolossvary, T. Ferenci, T. Kovats, K. Farkas, Z. Jarai. (2022) Spatial analysis of factors impacting lower limb major amputation rates in Hungary: Is geography partially destiny? *VASA*. doi: 10.1024/0301-1526/a000995. **IF: 2.336**
12. Farkas Katalin, **Kolossvary Endre**. (2022) Periferias veroerbetegek szurese es ellatasa Magyarorszagon. *LAM* 32(3):87–94. **IF:0.0**.

11.2 További közlemények (IF 23.23)

1. **Kolossváry Endre**, Farkas Katalin, Stella Péter, Farsang Csaba. (2003) A bőr mikrokeringésének vizsgálata diabetes mellitusban, lézer-Doppler vizsgálóeljárással. *Lege Artis Medicinae*, 13/4; 282-288 **IF: 0.0**
2. Farkas K, Fábíán E, **Kolossváry E**, Járai Z, Farsang Cs. (2003) Non-invasive assessment of endothelial dysfunction in essential hypertension; comparison of the forearm microvascular reactivity with flow mediated dilation of the brachial artery. *Int J Angiol*, 12:224-228. **IF: 0.0**.
3. Farkas Katalin, **Kolossváry Endre**, Járai Zoltán, Farsang Csaba. (2003) Endotheldysfunctio kimutatása essentialis hypertoniában laser-Doppler áramlásméréssel, *Hypertonia és Nephrologia* 7(1):39-43 **IF: 0.0**
4. Farkas K, **Kolossváry E**, Járai Z, Nemcsik J, Farsang Cs. (2004) Non-invasive assessment of microvascular function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis*. 173: 97-102 **IF: 3.796**
5. **Kolossváry Endre**, Pintér Hajnalka, Erényi Éva, Kollár Attila, Kiséry István, Farkas Katalin, Harcos Péter, Mogán István, Simon Károly, Farsang Csaba, Kiss István. (2004) Óriássejtes arteritis nagyér-manifesztációjának klinikai esetbemutatása. *Lege Artis Medicinae*, 14(2):132-135 **IF: 0.0**
6. Farkas K, Nemcsik J, **Kolossváry E**, Járai Z, Nadory E, Farsang C, Kiss I. (2005) Impairment of skin microvascular reactivity in hypertension and uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 20(9):1821-7 **IF: 2.976**
7. **Kolossváry E**, Kollár A, Pinter H, Erényi E, Kiséry I, Peter H, Farkas K, Mogán L, Farsang C, Kiss I. (2005) Bilateral axillobrachial and external carotid artery manifestation of giant cell arteritis: important role of color duplex ultrasonography in the diagnosis. *Int Angiol*. 24(2):202-5. **IF: 0.808**
8. **Kolossváry Endre**, Farkas Katalin, Kiss István. (2005) Óriássejtes arteritis – új megfigyelések és ismeretek egy régi betegségről, *Orvosi Hetilap*,146/36 1877-1883 **IF: 0.0**

9. Nemcsik J, Farkas K, **Kolossváry E**, Járai Z, Egresits J, Borgulya G, Kiss I, Lengyel M. (2007) Intracardiac calcification is a marker of generalized atherosclerosis. *Angiology*. 58(4):413-9. **IF: 0.625**
10. **Kolossváry Endre**, Farkas Katalin, Kerkovits Lóránt, Kiss István. (2010) Az arteria renalis szűkület diagnosztikájának és terápiájának aktualitásai 2010-ben, *Hypertonia és Nephrologia*. 14(4):193-201 **IF: 0.0**
11. Farkas K, Járai Z, **Kolossváry E**, Ludányi A, Clement DL, Kiss I; ERV Study Group. (2012) High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: the Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *J Hypertens*.30(8):1526-32. **IF: 3.806**
12. Farkas K, Jarai Z, **Kolossvary E**. (2017) A cilostazol hatékony és biztonságos lehetőség a claudicatio intermittens kezelésére A NOCLAUD vizsgálat eredményei. *Orv Hetil*. 158(4):123-8. **IF: 0.322**
13. **Kolossváry E**, Bánsághi Z, Szabó GV, Járai Z, Farkas K. (2017) A diabeteses láb ischaemiás eredete. *Epidemiológia, a diagnózis nehézségei, prevenció és revascularisatiós lehetőségek*. *Orv Hetil*. 158(6):203-11. **IF: 0.322**
14. Járai Zoltán, **Kolossváry Endre**, Szabó Ildikó, Kiss István, Farsang Csaba, Farkas Katalin. (2018) A boka-kar index oszcillometriás elven működő meghatározásának helye a klinikai gyakorlatban *Orv Hetil*. 159(5):176-182. **IF: 0.564**
15. **Kolossváry Endre**, Farkas Katalin. (2019) Az idős kori alsó végtagi verőérszűkület jelentősége a háziorvosi gyakorlatban. *Lege Artis Medicinae, Lege Artis Medicinae*. 29:11, 511-517. **IF: 0.0**
16. **Kolossváry E**, Balázs G, Dósa E, Moravszki M, Járai Z, Farkas K. (2020) A nagyérvasculitisek képkotó vizsgálatának lehetőségei és azok jelentősége. *Orv Hetil*. 161(23):939-50. **IF: 0.54**
17. Farkas K, **Kolossváry E**, Járai Z. (2020) A cilostazol diabeteses betegekben is javítja az életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást. *Orv Hetil*. 161(38):1637-1645. **IF: 0.54**
18. Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, Olinic DM, Farkas K, Elalamy I, Falanga A, Fareed J, Papageorgiou C, Arellano RS,

- Agathagelou P, Antic D, Auad L, Banfic L, Bartolomew JR, Benczur B, Bernardo MB, Boccardo F, Cifkova R, Cosmi B, De Marchi S, Dimakakos E, Dimopoulos MA, Dimitrov G, Durand-Zaleski I, Edmonds M, El Nazar EA, Erer D, Esponda OL, Gresele P, Gschwandtner M, Gu Y, Heinzmann M, Hamburg NM, Hamadé A, Jatoi NA, Karahan O, Karetova D, Karplus T, Klein-Weigel P, **Kolossvary E**, Kozak M, Lefkou E, Lessiani G, Liew A, Marcoccia A, Marshang P, Marakomichelakis G, Matuska J, Moraglia L, Pillon S, Poredos P, Prior M, Salvador DRK, Schlager O, Scherthaner G, Sieron A, Spaak J, Spyropoulos A, Sprynger M, Suput D, Stanek A, Stvrtinova V, Szuba A, Tafur A, Vandreden P, Vardas PE, Vasic D, Vikkula M, Wennberg P, Zhai Z (2020) Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost.* 120: 1597-1628. **IF: 5.723**
19. Mihály Zsuzsanna, Fontanini Danielle Mariastefano, Sándor Ágnes Dóra, , Dósa Edit, Lovas Gábor, **Kolossváry Endre**, Kovács Illés, István Lilla, Entz László, Sótónyi Péter. (2020) A nyaki verőér-szűkületes betegek ellátási irányelveinek különbségei Európa különböző országaiban. *Orv Hetil.* 161(51):2139-45. **IF: 0.54**
20. Farkas K, **Kolossváry E**, Járai Z. (2020) Simple assessment of quality of life and lower limb functional capacity during cilostazol treatment - results of the SHort-tERm cIlostazol eFFicacy and quality of life (SHERIFF) study. *VASA* 49(3):235-242. **IF: 1.961**
21. Járai Zoltán, Farkas Katalin, Takács Johanna, **Kolossváry Endre**. (2021) A cilostazolkezelés hatékonyan növeli a betegek járástávolságát függetlenül a diabetesztől és a dohányzási szokásoktól, *Cardiologia Hungarica* 51: 55–62. **IF: 0.0**
22. **Kolossváry Endre**, Szabó Ildikó, Dósa Edit, Csobay-Novák Csaba, Farkas Katalin, Járai Zoltán. (2022) Az alsó végtagi endovascularis verőér-beavatkozások során alkalmazott antithromboticus, antikoaguláns terápia szempontjai, *Orv Hetil.* 163(3): 98–108. **IF: 0.707**

23. Virág Éva, Jaczó Zsuzsanna, Váradi Tímea, Rapcsányi Andrea, Szabó Ildikó, Radeleczki Sándor, Gasparics Roland, Simonyi Gábor, Baranyai Árpád, Skribek Levente, Nagyszegi Dóra, Farkas Katalin, **Kolossváry Endre**. (2022) SARS-CoV-2 fertőzés során kialakult alsó végtagi akut artériás elzáródás esete. „Örülök, hogy élek ...” *Hypertonia és Nephrologia* 26:1. 51-54. **IF 0.0**

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsőként szeretnék köszönetet mondani két nagy formátumú személyiségnek, akik már nincsenek közöttünk, de akik emlékét igyekszem őrizni. Bóna József tanár úr az ELTE Apáczai Csere János Gyakorló Gimnázium biológia szakos tanáraként igen nagy hatással volt rám és meghatározta tantárgya iránt kialakult lelkesedésemet, ami végül is az orvosi pályára irányított. Különös tisztelettel gondolok Juhász-Nagy Sándor professzor úrra, aki a Városmajor utcai kísérletes élettani laboratóriumban orvosegyetemistaként folytatott tudományos diákköri munkámat felügyelte. Az ő közelsége sokunk számára meghatározó volt. Intellektusa, embersége alázatra tanított, ami a tudományos gondolkodás fontos elemeként tekinthető.

Nagy köszönettel tartozom Farsang Csaba professzor úrnak és Farkas Katalinnak, akik kezdő orvos korom óta, munkahelyi vezetőként pályámat felügyelték. Tudományos gondolkodásban is társul fogadtak, ilyen jellegű érdeklődésemben, törekvéseimben mindenkor támogattak. Ebben a körben szeretnék köszönetet mondani Járai Zoltán professzor úrnak, aki a fenti munkahelyi vezetőimmel szoros együttműködésben megtisztelt, hogy hosszú évtizedek óta tudományos érdeklődését, aktivitását velem megosztotta, PhD. témavezetőmként minden pillanatban támogatott és segített. E kört egy részről iskolaként is tekintem, más részről igazi barátság alapjának látom.

Szeretném kifejezni köszönetemet Kováts Tamás, Ferenci Tamás és Kolossváry Márton irányában. Ők voltak azok, akik a disszertáció témájául szolgáló kutatás során az adatkezelés, a statisztikai elemzés kivitelezésében, értelmezésében segítettek. Társként a kutatásban, általam egyedül el nem érhető szintre emelték az elemzések mélységét és az ő általuk képviselt, nem orvosi terület gondolkodásával rendkívül inspirálólag hatottak.

Végezetül szeretnék köszönetet mondani szüleimnek, akik ezt a pillanatot már nem élhették meg, de mindig kívánták, hogy egyszer megvalósuljon. Különös köszönet illeti családomat, feleségemet, lányaimat és unokáimat, akiknek bár az elmúlt években, a kutatás miatti elfoglaltságomban engem sokszor nélkülözniük kellett, számomra biztos háttérrel, örömet és támogatást adtak. Enélkül ez a munka nem jöhetett volna létre.