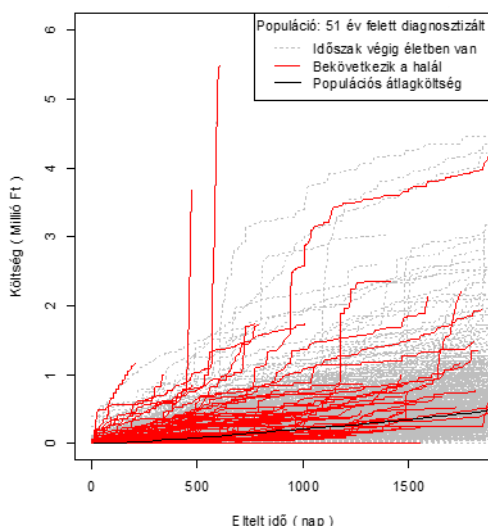
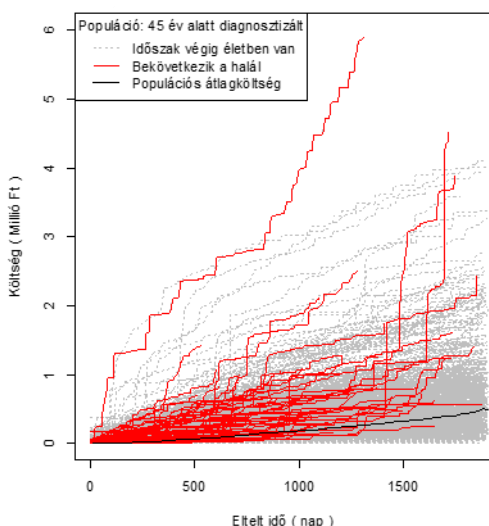




Összekapcsolt modellek alkalmazása cenzorált adatokon

Rakonczai Pál, Lang Zsolt, Csiha Julianna, Berényi Diána, Fekete Dóra
Healthware Tanácsadó Kft.

Hepatitisz C ellátási költségeinek időbeli alakulása



1. ábra: Hepatitisz C ellátásának költségei 45 év alatt és 51 év felett diagnosztizált betegek esetén

Háttér

Az egészség-gazdaságtani és biztosításmatematikai elemzések kulcsfontosságú részét képezik a költségmodellek. Különösen így van ez a két terület határán elhelyezkedő kassza-hatás és kockázat-elemzések esetében, illetve az ezekben megfogalmazott előrejelzések visszaellenőrzésére. Az egyszerű kiadábecslések gyakran a becslült átlagos betegszám és erőforrás felhasználás trendjének figyelembevételével születnek, azonban az ellátási események és betegek heterogenitása jelentős szórást eredményeznek mind egyéni, mind a betegpopulációra aggregált kiadás értékek tekintetében. Az előrejelzések pontosításához a kezdeti paraméterek kontrollja, valamint az esetleges eltéréseket magyarázó újabb paraméterek beemelése szükséges.

Célkitűzés:

Jelen tanulmány célja a Hepatitisz C betegek egészségügyi ellátással kapcsolatos költségeinek időbeli tendenciájának modellezése cenzorált adatokon. A költség alatt a fekvő- és járó-beteg kasszában keletkezett, az idő előrehaladtával kumulálódó összköltséget értjük, a jelentős nagyságrendi különbség miatt kihagyott gyógyszerterápia költsége nélkül.

1. táblázat Az illesztett költség modellek fix hatásainak együtthatói, 45 év alatt

	Napi alapszorító(Ft)	Nő	Szövődmény	Idő kitevője	Eves becslült költség
LME	56.3*	1.48*	2.69*	1.07*	123 645 Ft
JM	48.4*	1.48*	2.75*	1.08*	115 270 Ft

A költség kitevője a halálozás kockázatában: 0.87

2. táblázat Az illesztett költség modellek fix hatásainak együtthatói, 51 év felett

	Napi alapszorító(Ft)	Nő	Szövődmény	Idő kitevője	Eves becslült költség
LME	23.3*	1.09	1.92*	1.26*	82 522 Ft
JM	11.5*	1.16*	2.14*	1.34*	77 454 Ft

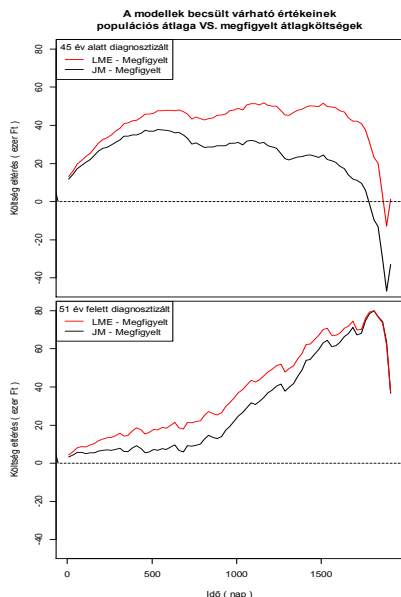
A költség kitevője a halálozás kockázatában: 0.40

Módszerek:

A költségek időbeli alakulását adminisztratív cenzorálás mellett regressziós modellekkel vizsgálhatjuk. Ezeknek a módszereknek az alkalmazásához fel kell tenni, hogy a vizsgált időszak megválasztása, a betegek időbeli követésének cenzorálásával nincs kapcsolatban, statisztikailag független a költségek időbeli alakulásától. Ha a követés megállítása, a cenzorálás független a betegült eseményeitől, azaz informatív cenzorálásról van szó, akkor a költségelemző módszerek torzított eredményeket adhatnak. Ilyen esetben a követést megszakító eseményig (pl. halálozásig) tartó idő hagyományos túlélés elemzéssel, pl. Cox-regresszióval történő vizsgálata szintén torzított becslésekre vezethet ([1], [2]). A betegkövetést megállító eseményig tartó idő és a költségek halmozódása közötti kapcsolat erőssége, pozitív vagy negatív iránya betegenként és időszakonként eltérő lehet. Annak érdekében, hogy a költségek időbeli alakulását és a követést megszakító eseményig tartó időt egyaránt torzítatlanul becsülhessük, ezek közös modellkeretben való vizsgálatára van szükség. Ezekben az úgynevezett összekapcsolt regressziós modellekben (joint model) a költségeket és az eseményig tartó időt közös magyarázó változókkal, kovariánsokkal jellemezzük, a betegeket jellemző, szubjektív kapcsolatokat pedig közös beteg specifikus random hatásokkal vesszük figyelembe ([2]). A két részmodell összekapcsolását, integrálását tovább erősíti, ha a költségek beteg specifikus regressziós trendjét, időtől való függését időben dinamikus magyarázó változóként beépítjük az eseményig tartó időtartam Cox-regressziójába. A Hepatitisz C betegek halálozással cenzorált költség-idő kapcsolatát Rizopoulos eljárásával modelleztük az R 3.0.2 statisztikai szoftver 'JM' programcsomagjával ([2], [3]). A cenzorálást és/vagy annak informatív jellegét figyelmen kívül hagyó statisztikai becslések akkor alkalmazhatóak, ha a cenzorálás torzító hatása nem jelentős. Ennek mértékét megállapíthatjuk, ha a részmodellek egymástól független illesztésével kapott becsléseket összehasonlítjuk az összekapcsolt modell becsléseivel. A költségek időtől való függése ebben az esetben olyan lineáris kevert, fix és random hatásos modellre redukálódik, melyben az eltelt idő, mint fix, minden betegre ugyanolyan hatású, és mint random beteg specifikus magyarázó változó is szerepet kap (linear mixed effects model, LME). A halálozásig tartó idő önálló modellje paraméteres vagy szemiparaméteres túlélési elemzési modell lehet, a jelenlegi adatokra paraméteres, Weibull-eloszlásos modellt választottunk.

Eredmények:

A modelleket a betegek életkora szerint két részpopulációban illesztettük, a medián-életkornál (45 év) fiatalabbakon, illetve a felső kvartilisnél (51 év) idősebbeken. A két részpopulációban a mortalitás eltérő, így a halálozás miatti informatív cenzor hatása összevethető. A 45 évnél fiatalabbak körében a halálozás részaránya 4.0%, az 51 évesnél idősebbek körében 9.5%. Az előbbieknél a halálozás miatti cenzorálás miatt csak kevésbé módosulnak az LME modell együtthatói, az utóbbiak esetében a cenzorálás hatása jelentős (1. és 2. táblázat). Az idősebbeknél különösen a követési időszak elején fellépő halálozások miatt a nyers LME modell a követési időszak elején felfelé torzítja a költségek trendbecslését és később lefelé torzítja, tompítja a költség-idő tendencia meredekségét (2. táblázat, 2/b ábra). Mindkét korosztálynál releváns a költség és a halálozás házárdjának kapcsolata. A fiatalabbak körében ez közel lineáris (kitevő 0.87), az idősebbeknél négyzetgyök nagyságrendű (kitevő 0.40).



2. ábra: Az LME és JM modellek által számolt populációs átlagok és megfigyelt átlagköltségek különbsége 45 év alatt (a) és 51 felett (b) diagnosztizált betegkör esetén

Konklúzió:

A Hepatitisz C betegek esetében kölcsönhatás van a költségek trendje és a halálozás kockázata között. Költségtrendet és halálozási kockázatot csak a kettő együttes, összekapcsolt modelljével becsülhetünk torzítatlanul. A költségek trendjét különösen akkor torzítja a halálozás miatti cenzorálás, ha ez időben hamar, a követés kezdetén számottevő (1. ábra).

Hivatkozások:

- [1] Rakonczai P., Lang Zs., Csiha J., Balázs T., Bacskai M.: Költség eloszlások statisztikai modellezése cenzorált adatokon. INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN: AZ EGÉSZSÉGÜGYI VEZETŐK SZAKLAPJA XII:(különszám) pp. 16-20. (2013)
- [2] Rizopoulos D (2012): Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data With Applications in R. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- [3] Rizopoulos D (2010): JM: An R Package for the Joint Modelling of Longitudinal and Time-to-Event Data. Journal of Statistical Software, 35(9), 1-33. URL <http://www.jstatsoft.org/v35/i09/>.