

Terápiás hatások mérése betegforgalmi adatokon

Lang Zsolt, Dr. Bacskai Miklós, Rakonczai Pál, Csiha Julianna
Healthware Tanácsadó Kft.

Az elmúlt évek során előtérbe helyeződtek a világszerte felhalmozott egészségügyi adatokon végezhető obszervációs és retrospektív vizsgálatok. Ezzel párhuzamosan terjedtek el a longitudinális adatokra épülő, oksági kapcsolatokat feltáró statisztikai eljárások is, amelyek kiterjesztik a betegforgalmi adatok elemzési lehetőségeit a klinikai kísérletekhez hasonló kérdések kutatására. Az OEP részletes és stabil, időbeli változást tükröző betegforgalmi adatbázist kezel, ahol a beteg állapotának jellemzői, eseményei, költségei oksági kapcsolata a betegek kezelési stratégiáival párhuzamosan vizsgálható. Longitudinális, időben változó betegút-adatok oksági elemzésére Robins (1999) módszere alkalmas, ami a betegút időben dinamikusan változó át-súlyozásával elkülöníti a terápiát a betegút eseményeitől és a beteg állapotának változásától a klinikai kísérletekhez hasonlóan. A módszer alkalmas klinikai vizsgálatok eredményeinek megerősítésére, az egyes ellátás-beli tényezőknek a betegutakra kifejtett hatásainak mérésére, különösen, ha a betegforgalmi adatokat további, a klinikai regiszterekben fellelhető fiziológiai, diagnosztikai, labor információkkal is kiegészítjük.

In recent years, observational and retrospective studies have become more conspicuous approaches worldwide in the healthcare research. Meanwhile the statistical methods of longitudinal data revealing causal relationship have been becoming widespread. By the application of these new methods, analyses similar to assessment of randomized clinical trials have become available. NHIFA has established a detailed and stable patient turnover database, which reflects time dependent changes. We studied causal effects of the strategy of treatment, especially the frequency of retreatment of responder patients on features of status, events and costs of patients. Causal inference on longitudinal patient path data is possible using the methods of Robins (1999). It makes therapy history independent of the actual status of the patient via dynamical, time dependent reweighting of individual patient paths similarly to cohort data of randomized clinical trials. The method can be used to confirm the results of RCTs, furthermore for measuring the causal effects of certain factors of care on patient pathways, especially if patient turnover data are supplemented with physiologic, diagnostic and lab information found in clinical registers.

HÁTTÉR

Az elmúlt évek nemzetközi tapasztalatai azt mutatják, hogy a beavatkozással nem járó, obszervációs vizsgálatok a gyógyszergyártók, egészségügyi kutatók, szolgáltatók és szolgáltatót vásárlók érdeklődésének középpontjába kerültek, és a vizsgálatok száma folyamatosan nő. Mindezek hátterében az információs technológiák, valamint a befogadási és terápiás döntések minőségének folyamatos fejlődése áll, ami az erre a célra fordítható felhasználási adatok felhalmozódását eredményezte világszerte. Bár a jól szervezett metaanalízisek sok támpontot szolgáltathatnak, de az egyes head-to-head vizsgálatok hiánya, valamint a klinikai vizsgálatokban mért hatásosság és a valós ellátási körülmények között megjelenő eredményesség különbözősége, a különbségek rejtett okainak bizonytalansága új típusú vizsgálatok szükségét teremtették meg a szakmai és finanszírozói döntéshozók körében.

Az igények mentén egyre nagyobb figyelmet kapnak az eredmények összevethetőségét és felhasználhatóságát biztosító minőségügyi ajánlások, valamint a longitudinális adatokra épülő, oksági kapcsolatokat feltáró statisztikai eljárások fejlesztése. Előbbire példák a STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies), a GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) és GRACE (Good Research for Comparative Effectiveness) módszertani ajánlásokban foglalt elvek, utóbbira pedig azoknak a statisztikai módszereknek egészségügyi területre történő adaptálása, amivel a 'Real World' adatok összehasonlító elemzése a klinikai vizsgálatokban elterjedt statisztikai megközelítések logikájában és minőségében elvégezhetővé válik. Mindez sokszor az adatok speciális előkészítését igényli, ezért felértékelődnek azok az eljárások, amivel az egyes betegutak adott célok mentén történő standardizálása hatékonyan és jó minőséggel hajtható végre [1, 2, 3, 4].

ADATOK ÉS MÓDSZEREK

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) működése során részletes és stabil, időbeli változást tükröző betegforgalmi adatbázist hozott létre. A társadalombiztosítással rendelkező összes magyarországi betegről időpontok szerint megjelölve az OEP adatbázisába kerül minden gyógyszerforgalmi, fekvőbeteg és járóbeteg szakellátással stb. kapcsolatos betegforgalmi természetes és költségjellegű adat és esemény. A betegségekhez, terápiákhoz és orvosi beavatkozásokhoz kapcsolódó diagnózisok részben bekerülnek a betegek adatai közé, kimaradnak azonban többek

között a beteg laboreredményei, a beteg fizikai állapotával, szociális körülményeivel összhangba hozható adatok. Az ilyen módon összeállított, folyamatosan karbantartott és időben bővülő longitudinális betegforgalmi adatbázist főleg országos finanszírozási trendek és tendenciák megállapítására és ellenőrzésére használják.

A megfigyelt és adatbázisban összegyűjtött betegadatokból hagyományos statisztikai eljárásokkal általában aszociációkat, kapcsolatokat tudunk csak megállapítani, a mélyebb ok-okozati kapcsolatok rejtve maradnak. Gyógyszerek, terápiák hatékonyságának összehasonlítására klasszikus statisztikai módszerekkel, pl. regressziós modellek illesztésével szintén felhasználhatók az ilyen adatok, azonban az eredmények értelmezését sok esetben megnehezíti, hogy a terápiák különbsége nem választható el a betegek eltérő összetételének hatásától. Más szavakkal, a terápiákat, gyógyszereket a betegek diagnózisának, állapotának megfelelően állapítják meg, így az összehasonlítandó terápiákat rendszerint eltérő betegkörön alkalmazzák. A hagyományos regressziós modellekkel nem mindig lehet az eltérő betegpopulációk hatását kiegyensúlyozni. Ennek oka egyrészt az, hogy legtöbbször a kiegyensúlyozáshoz szükséges adatok, magyarázó változók egy része nem érhető el. Másrészt, a magyarázó változók olyan szövevényes, időben is változó interakcióit, kapcsolatait kellene a regressziós modellbe építeni, ami túlbonyolítaná és instabillá tenné a regressziós összefüggést, és az eredmények értelmezése lehetetlenné válna.

A megfelelő, longitudinális adatokra épülő, oksági kapcsolatokat feltáró statisztikai eljárások azonban kiterjeszthetik a betegforgalmi adatok elemzési lehetőségeit a klinikai kísérletekhez hasonló kérdések vizsgálatára. A betegutak időben dinamikus átsúlyozásával bizonyos feltételek mellett a betegutak olyan pszeudopopulációját értelmezhetjük, amin a betegösszetétel hatása semlegesíthető a vizsgált terápiás hatások vonatkozásában [5, 6, 7, 8]. Ezzel az eljárással a betegutakat a klinikai longitudinális kísérletek kohorszaival megegyező módon elemezhetjük. A módszer klinikai vizsgálatok eredményeinek megerősítésére vagy azok helyettesítésére használható olyan esetekben is, amikor etikai okok miatt randomizált kontrollós vizsgálatra nincs lehetőség.

ROBINS ALGORITMUSA

Longitudinális betegút-adatokból ok-okozati következtetés akkor vonható le, ha a betegek összetétele és állapota, ezek időbeni változása nincs hatással a terápiák kiválasztására, sorrendjére és időtartamára, vagyis a terápiák sorozata exogén. Ez a feltétel randomizált kontrollós klinikai kohorszvizsgálatok esetében teljesül, a természetes gyógyítási tevékenység során viszont szükségszerű és időben dinamikus változó összefüggés, összhang van a betegek állapota és a gyógyító eljárások, terápiák között. Ha a betegút-adatokból a beteg állapotának elegendően sok jellemzője ismert minden időpontban, akkor a betegek szerepének

betegspecifikus és időtől függő súlyozásával létrehozható egy olyan pszeudopopuláció, amiben a terápiák sorozata exogén [7, 8]. Az átsúlyozott populáción a terápiák okozta hatás vizsgálható.

A súlyozás úgy történik, hogy terápiaváltáskor a váltás valószínűségének egyedül csak a korábbi terápiás rezsimtől függő változatára cseréljük azt a valószínűséget, ami a beteg állapotától és korábbi terápiáitól egyaránt függ. Hogy ezt elérjük, a betegút vizsgált szakaszának súlyát a két valószínűség hányadosával megszorozzuk. Ezt az átalakítást minden terápiaváltáskor megtesszük, az időben egymást követő szorzásokat egymás után elvégezve. Az eljárás pontos matematikai részletei a publikációkban olvashatók el [7, 8]. A kauzalitásról átfogó összefoglalást nyújt Pearl 2009-es tanulmánya [6].

A módszer ismertetését követően két esettanulmányt mutatunk be, melyek hepatitisz C és osteoporosisos betegek adataira épülnek. A statisztikai számításokat az R 3.0.1 statisztikai szoftver ipw csomagjával végeztük [9, 10].

CSONTTÖRÉSI KOCKÁZATOK OSTEOPOROSISBAN

Osteoporosisos betegek csonttörési kockázatát vizsgáltuk az OEP adatbázisában szereplő longitudinális betegút-adatok alapján. Az adatok között az életkor, az alkalmazott terápiák egymásutánja az időszakok megjelölésével, a törések, a hospitalizációk és a halálozások eseményei szerepeltek. A törések valószínűségét Cox-féle arányos kockázati modellekkel hoztuk kapcsolatba a betegút terápiáival, ezek sorrendjével, időtartamával, a beteg egészségügyi állapotjellemezőivel, demográfiai adataival, együttműködését mérő indexeivel. A betegutakat Robins módszerével átsúlyozva az illesztett Cox-modelleket oksági következtetések levonására is alkalmassá tettük.

A betegek csonttörési kockázatát Cox-féle arányos kockázati modellel vizsgáltuk. A modell fő magyarázó változói a nem és életkor mellett az aktuális terápia, a megelőző évben a terápiás gyógyszerrel ellátott napok aránya (MPR, medication possession ratio) és az, hogy a követés előtt volt-e törése a betegnek. Az aktuális terápia alapján kilenc nagyobb kezelési sémához rendeltük adott időpillanatban a betegeket, s a terápiás hatás becslése mellett megvizsgáltuk, hogy milyen feltételek mellett mutatható ki közöttük szignifikáns különbség.

A Robins-modellekhez szükséges időben dinamikus súlyokat a terápiaváltások és a halálozás valószínűségének Cox-modelljeivel határoztuk meg. Ezekben az almodellekben az előbbi magyarázó változókon kívül a betegek időben változó állapotával kapcsolatos változók is szerepelnek (kumulált törésszám az adott időpontig, volt-e hospitalizáció az elmúlt évben). A példaként bemutatott modellben a terápiás rezsimhez kapcsolódó magyarázó változók: az aktuális terápia, a terápiaváltások óta eltelt idő terapatípusonként, MPR és komedikáció.

A statisztikai modelleket 2009.01.01-től, 2010.01.01-től és 2011.01.01-től kezdődő és 2012.12.31-ig tartó, retrospektív be-

tegüt-követéssel illesztettük. Ezek közül a 2011.01.01-2012.12.31-es időszakra vonatkozó eredményeket ismertetjük.

EREDMÉNYEK I.

A modellben az életkor és a terápiák hatását különválasztottuk (1. és 2. táblázat). Az életkor növekedése fokozza a csonttörés kockázatát minden terápia mellett. A 10 éves korcsoportok relatív kockázatát mutatjuk be az 50-60 éves korosztályhoz képest a 1. táblázatban.

| Korcsoport | RR | 95%-os CI | |
|------------|------|-----------|------|
| 60-70 | 1.32 | 1.16 | 1.50 |
| 70-80 | 1.74 | 1.53 | 1.97 |
| 80- | 2.72 | 2.37 | 3.13 |

1. táblázat

Törések relatív kockázatai korcsoportonként

A törések kockázatát szignifikánsan növeli, ha a megfigyelési időszak kezdetéig már volt csonttörés (RR=1.94, a 95%-os CI 1.75–2.15).

Több terápia esetén szignifikáns különbséget találtunk a csonttörés kockázatában, ha a beteg előző évi gyógyszerelátottsága (MPR) meghaladta a 80%-os naparányt, a 80%-nál alacsonyabb ellátottsági arányhoz képest. A törések MPR által okozott kockázatváltozásait, relatív kockázatait és ezek 95%-os konfidencia intervallumait terápia típusonként a 2. táblázat tartalmazza.

| Terápia* | RR | 95%-os CI | |
|----------|------|-----------|------|
| 1. | 2.85 | 1.80 | 4.51 |
| 2. | 0.75 | 0.58 | 0.98 |
| 3. | 3.59 | 2.00 | 6.45 |
| 4. | 0.31 | 0.17 | 0.54 |
| 5. | 0.85 | 0.60 | 1.22 |
| 6. | 0.39 | 0.25 | 0.62 |
| 7. | 4.33 | 2.35 | 7.98 |
| 8. | 0.37 | 0.19 | 0.73 |
| 9. | 0.08 | 0.04 | 0.14 |

2. táblázat

A törési események MPR által okozott relatív kockázatai a főbb kezelési sémák mellett

*a sorszám a kórkép súlyosságához igazított terápiás lépcsőkben elfoglalt helyet jelöli megközelítőleg

A terápiák többségénél kimutattuk, hogy 80% feletti gyógyszerellátottság hatására a csonttörés kockázata jelentősen csökken azoknak a betegeknek a kockázatához képest, akiknél az MPR mutató 80% alatti. Kivétel ez alól például az 1-es terápia, ahol a nagyszámú betegen történt megfigyelés ellenére, a 80% feletti MPR átlagosan növeli a csonttörés kockázatát. Ennek a paradoxonnak lehet az is magyarázata, hogy olyan betegek is nagy számban az 1-es terápián maradnak huzamos ideig, akiknek állapotuk súlyossága, ismétlődő csonttörések elszívódása folytán már

másik terápiára kellett volna váltaniuk. Az ő esetükben a 80% feletti MPR a nem adekvát terápiához való ragaszkodást mutatja.

A várakozással szintén ellentétes hatást kaptunk a 3-as és a 7-es terápiák esetében, ahol azonban alacsony volt a betegszám, ami a modellek nem kellően stabil illeszkedését eredményezheti. A hosszabb megfigyelési időszakra illesztett modellekben már nem tapasztaltunk szignifikáns kockázatnövekedést a 3-as és 7-es terápiák eseteiben.

Kontrasztvizsgálattal összehasonlítottuk a csonttörés 6-os és 8-as terápia melletti relatív kockázatait azon betegek körében, akik megfelelő rendszerességgel, legalább 80%-os éves MPR mellett váltották ki a terápiás gyógyszereket. A 6-os terápia mellett a csonttörés kockázata 16%-kal magasabb a 8-ashoz képest, azonban az eredmény nem szignifikáns, a relatív kockázatok hányadosának 95%-os konfidencia intervalluma 0.59 2.31, ami tartalmazza az 1-et. Miután a 2011.01.01-2012.12.31 időszak viszonylag szűk, talán ez is magyarázza, hogy a CI tartomány meglehetősen tág. Ha 2010.01.01-2012.12.31 között hasonlítjuk össze a két terápiát, akkor már szignifikánsan nagyobb a 6-os terápia mellett a csonttörés kockázata, de ettől még a 8-ast továbbra is csak rövid időtartamon tudjuk vizsgálni a későbbi forgalomba helyezése következtében. Mindez rámutat a megfelelő vizsgálati időszak és logika alkalmazásának fontosságára. Elmondható, hogy törekedni kell a választott terápiák hosszabb időtartamú együttes megfigyelésére, hogy statisztikai értelemben konkluzív eredményt kaphassunk, illetve az időben halmozódó adatok esetében ajánlott a vizsgálat ismételt és folyamatos újrafuttatása a felismerések és módszertanok erősségének ellenőrzése érdekében.

HEPATITISZ C BETEGEK SZÖVŐDMÉNYEI

Hepatitisz C betegek OEP adatain vizsgáltuk, hogy a beteg állapotának jellemzői, eseményei, költségei oksági kapcsolatba hozhatók-e a betegek kezelési stratégiáival, kiemelten a nem gyógyult, de rezponder betegek újramelegzési gyakoriságával. Hepatitisz-C fertőzött betegek longitudinális, betegforgalmi adatait az OEP adatbázisából használtuk fel, ami betegenként és időpontokhoz rendelve tartalmazza a vizsgált betegséghez kapcsolódó diagnózisokat, a terápiás vonalak elemeit, a kialakuló szövődményeket, daganatok megjelenését, halálozást, továbbá a felmerülő egészségügyi költségeket.

Az időfüggő hazárdokat Cox-regresszióval vizsgáltuk a halálozás, májszövődmények, daganatok és az összkiadások eseteire. Az ismétlődő terápiás vonalak mellett, a kor és nem szerepét elemeztük a rizikók alakulásában. A terápiás vonalak exogénné tétele érdekében Robins módszerével átsúlyoztuk a betegutakat. Az átsúlyozáshoz a terápiaváltások valószínűségeit olyan Cox-regressziókkal becsültük meg, melyek magyarázó változói a nem és életkor mellett a korábbi terápiák, kialakult szövődmények (anémia, cirrózis, májelégtelenség), daganatok és az, hogy volt-e a betegnek egy éven belül májtranszplantációja. Az átsúlyozott pszeu-

dopuláción a szövődmények, daganatok kialakulásának kockázatát, ezek létrejötte után a gyógyítás költségeit olyan kauzális Cox regresszióval modelleztük, ami alkalmas a terápiás vonal választott szintje által okozott, kiváltott hatások kockázatának statisztikai becslésére.

A statisztikai modelleket 2009.01.01-től, 2010.01.01-től és 2011.01.01-től kezdődő és 2012.12.31-ig tartó, retrospektív betegút-követéssel illesztettük. Ezek közül a 2011.01.01-2012.12.31-es időszakra vonatkozó eredményeket ismertetjük.

EREDMÉNYEK II.

A módszert költségelemzésre használva megállapítható, hogy az ismételt kombinált interferon kezelések ellenére az ekkor kialakuló cirrhosis és daganat diagnózisok egy kezelési hónapra eső terápiás költségei a gyógyszer, valamint a járó- és fekvő kasszákban magasabbak a csak egyszeri kúrában részesült, sikeres és tartós vírusválaszt adó betegek hasonló adatainál.

A 3. táblázat az egyszeri interferon terápiában részesültek ellátási költségeinek mediánjával (ami a betegek 50%-a esetében elegendő) ellátható több gyógyszeres kezelési ciklust kapott betegek százalékát mutatja szövődmények és daganat kialakulása mellett. Az ellátható betegek százalékaránya az ismételt terápia mellett 50%-nál mindenhol kisebb, a legnagyobb kiadások a daganatos terápiák megjelenése mellett tapasztalhatóak. A kovariánsok elemzése rámutatott, hogy az ismételt kombinált interferon terápia a szövődmények várható költségeire növelő hatással bír.

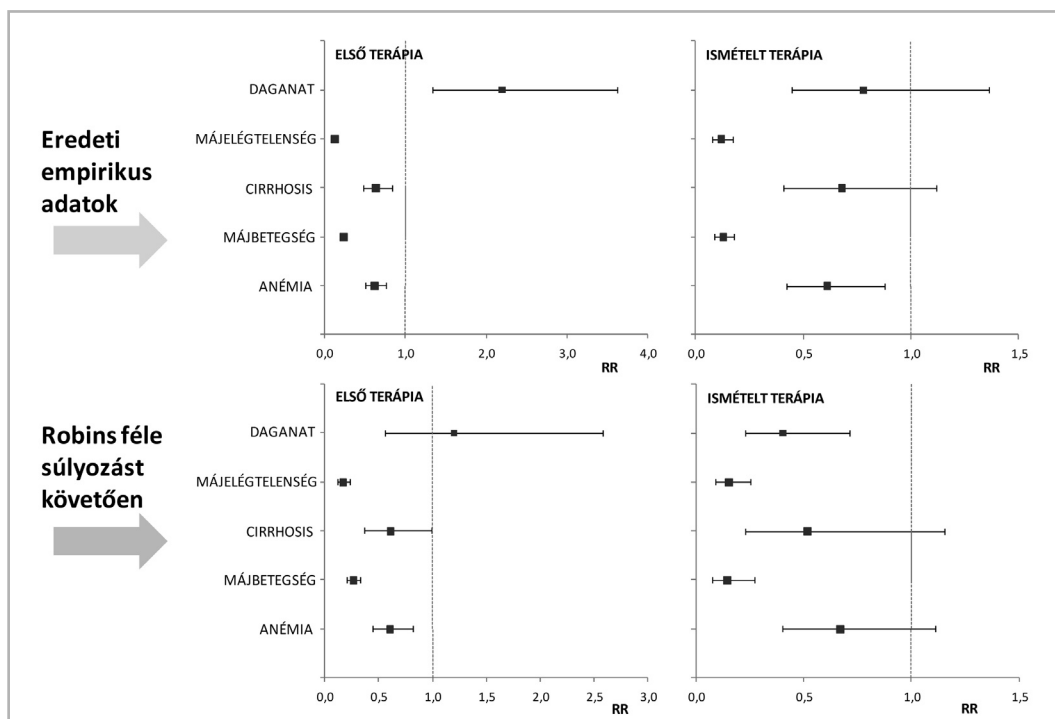
| Esemény | Terápia ismétlő betegek |
|-----------------|-------------------------|
| Májbetegség | 32% |
| Májelégtelenség | 25% |
| Anémia | 23% |
| Cirrhózis | 20% |
| Daganat | 16% |

3. táblázat
A terápia nélküli költségek mediánjával ellátható betegek százalékaránya

Robins módszerével azonban az is megállapítható, hogy a májat érintő szövődmények többségének és hepatocellularis carcinoma kialakulásának kockázata szignifikánsan csökkent az ismételt kombinációs terápiák hatására. A betegutak súlyozását követően a daganatok kialakulása az ismételt kezelések hatására csökken, míg az empirikus adatok alapján ezt nem jelenthetjük ki még egyértelműen, lásd 1. ábra.

A relatív kockázatok százalékos alakulását a terápia és kezelési stratégia hatására az átsúlyozott populáción a 4. táblázat mutatja. A súlyos májszövődmények elkerülésében kiemelkedő az elsődleges kombinált kezelés hatékonysága, de a daganatok elkerülésében indokoltnak tűnik a részleges választ adó rezponder betegek ismételt interferon kezelése is.

A fentiek igazolják a sejtést, hogy a nem tökéletes vírus-titert eredményező kezeléseket követő, idővel kialakuló szövődmények költségei az állapot romlásával magasabbak, a gyógyszeres terápiákkal együtt jelentős kiadást eredmé-



1. ábra
Az egyszeri és ismételt interferon terápiák hatása az eredeti adatokkal és Robins-féle súlyozást követően a betegség és ellátás szövődményeinek tekintetében

| Esemény | Első terápia | Ismételt terápia |
|------------------------------------|--------------|------------------|
| Anémia | 60* | 67 |
| Cirrhózis | 60* | 52 |
| Májbetegségek | 26* | 14* |
| Májelégtelenség | 16* | 15* |
| Daganat (Robins módszerével) | 120 | 40* |
| Daganat (Robins átsúlyozás nélkül) | 220* | 78 |

* Szignifikáns eredmény, $p < 0.05$

4. táblázat
Relatív kockázatok százaléka a terápia és kezelési stratégia hatására

nyeznek. Robins módszerével megállapítható azonban az is, hogy a vállalt finanszírozási terhekért cserébe a daganatos betegségek száma alacsonyabb ahhoz képest, mint ha a gyógyszeres kezelés nem kerülne ismétlésre.

MEGBESZÉLÉS

Országos méretű adatbázisban gyűjtött, valódi megfigyeléseken alapuló, időben változó, longitudinális, nem randomizált egészségügyi adatokból oksági következtetéseket Robins módszerével vonhatunk le. A módszert két terápiás területre illesztett alkalmazáson keresztül mutattuk be. Az OEP adatbázisában lévő adatok mindkét esettanulmánynál elegendőnek bizonyultak ahhoz, hogy az egymást követő terápiásorozatot Robins módszerével exogénné alakítsuk.

A módszer alkalmas egyes ellátásbeli tényezők betegutakra tett hatásainak mérésére, különösen, ha a betegforgalmi adatokhoz további, a klinikai regiszterekben fellelhető fiziológiai státusz, diagnosztikai, labor információkkal is rendelhetünk. Bár az OEP adatbázisában szereplő adatok köre

a beteg- és betegség adott állapotjellemzőire vonatkozólag erősen korlátozott, a modellek tovább finomíthatók és bővíthetők az elérhető betegregiszterek adatainak bevonásával. Ezáltal a finanszírozói adatbázis kemény végpontjai a kezelés során megjelenő döntéspontokkal, mint köztes, prediktív végpontokkal, illetve a betegút részleteit pontosabban vizsgáló folyamat-indikátorokkal egészíthetők ki. A betegségi adatok megfelelő informatikai és jogi háttér mellett összerendelhetők, míg a további populációs szakértői becslések információtartama Bayes-i statisztikai eljárások segítségével kerülhet figyelembe vételre.

A módszer alkalmas klinikai vizsgálatok eredményeinek megerősítésére vagy azok helyettesítésére az olyan esetekben is, amikor etikai okok miatt randomizált kontroll kísérletre nincs lehetőség. A finanszírozó oldaláról mindez nagymértékben segítheti a teljesítmény és kockázatmegosztás alapú szolgáltatásvásárlás eszköztárának fejlesztését, az ésszerű feltételek támogatási megállapodások bevezetését, akár a nagy értékű vagy az ún. ritka betegségek speciális eseteiben is.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Louis P. Garrison Jr. et al. (2007): Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report, Value in Health, Volume 10 Number 5.
- [2] Diana I. Brixner et al. (2009): Standardizing Quality Assessment of Observational Studies for Decision Making in Health Care, Journal of Managed Care Pharmacy, Vol. 15, No. 3
- [3] Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, et al. (2010): GRACE Principles: Recognizing High-Quality Observational Studies of Comparative Effectiveness, Am J Manag Care, 16(6):467-471
- [4] Hogue, S., Hollis, K., McLeod, L., Brogan, A.P., & Heyes, A. (2013). European Payer Advisors' Use of Observational Studies for Health Care Reimbursement Decisions, Presented at ISPOR 16th Annual European Congress, Nov 2013
- [5] Hernán MA, Brumback B, Robins JM (2001): Marginal Structural Models to Estimate the Joint Causal Effect of Nonrandomized Treatments, J Am Stat Assoc, 96, 440-448.
- [6] Pearl J (2009): Causality. Models, reasoning, and inference, 2nd edition, Cambridge Univ. Press.
- [7] Robins JM (1999): Marginal Structural Models versus Structural Nested Models as Tools for Causal Inference. In 'Statistical Models in Epidemiology: The Environment and Clinical Trials.' M.E. Halloran and D. Berry, Editors, NY: Springer-Verlag, pp 95-134.
- [8] Robins JM, Hernán MA, Brumback B (2000): Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology, Epidemiology, 11, 5, pp. 550-560.
- [9] R Core Team (2013): R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
- [10] Wal WM, Geskus RB (2011): ipw: An R Package for Inverse Probability Weighting, Journal of Statistical Software, 43, 13, 1-23. URL <http://www.jstatsoft.org/v43/i13/>.

Lang Zsolt, Dr. Bacskai Miklós, Rakonczi Pál és Csiha Julianna bemutatása lapunk 20. oldalán olvasható.