

Életminőség és hasznosságértékek szerepe a bőrgyógyászati döntéshozatalban

Doktori tézisek

Dr. Rencz Fanni

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Brodszky Valentin Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Prof. Dr. Juhász István, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Mészáros Ágnes, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Németh János, az MTA doktora, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Prof. Hajnal György, Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Preisz Klaudia, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2016

1 Bevezetés

Az egészséggel összefüggő életminőséget (továbbiakban életminőség) a mindennapi klinikai gyakorlatban, valamint különféle megfigyeléses vagy beavatkozással járó kutatásokban egyaránt széleskörűen használják a krónikus bőrgyógyászati kórképek okozta betegségteher mérésére. Sok krónikus bőrgyógyászati betegségben az életminőség nem mutat szoros összefüggést a betegség súlyossággal, azonban az életminőség eredményekkel kiegészítve pontosabb képet kaphatunk egy-egy beteg egészségi állapotáról. A betegek ellátása során számos klinikai döntésben kap szerepet az életminőség, többek között diagnosztikus kritériumokban, a terápia megválasztása, terápiás hatás monitorozása vagy a kórházi felvételt illető döntésekben.

Az orvos-szakmai döntések mellett a betegek életminőségének ismerete fontos információval szolgálhat az egyes terápiák valós hasznát illetően, mind az egészségügyi finanszírozók, mind a döntéshozók számára. A Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Life Quality Index, DLQI) a bőrgyógyászat területén leggyakrabban használt életminőség mérce, mely az orvos-szakmai döntéseken felül, számos európai országban, köztük Magyarországon is, a középsúlyos vagy súlyos psoriasisos betegek biológiai terápiájának finanszírozói kritériumai között szerepel.

A krónikus bőrgyógyászati betegek életminőségével foglalkozó szakirodalom igen széleskörű. Magyarországról eddig nagyon kevés ilyen tanulmányt közöltek, annak ellenére is, hogy az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséről szóló irányelv az egészségügyi technológiák társadalombiztosítási támogatott körbe fogadásáról történő döntéseknél hazai életminőség adatok felhasználást javasolja.

2 Célkitűzés

Értekezésem célja a krónikus bőrgyógyászati betegségek okozta életminőség-csökkenés és hasznosság-vesztesség vizsgálata Magyarországon, különös tekintettel az orvos-szakmai és finanszírozói döntéseket befolyásoló területekre. A disszertáció három önálló, empirikus kutatáson alapul, melyeket 2012 és 2015 között végeztünk.

2.1 Psoriasis kutatás

1. A magyarországi, felnőtt közepsúlyos vagy súlyos psoriasisos betegek egészségi állapotának és életminőségének felmérése, az egészségi állapotot meghatározó változók azonosítása és a betegek EQ-5D eredményeinek összehasonlítása a hazai általános populáció eredményeivel;
2. A betegek élettartással és életminőséggel kapcsolatos várakozásainak vizsgálata egy rövidebb hat hónapos időtávon, illetve évtizedenként lépcsőzetesen 60-90 éves korukra.

2.2 Pemphigus kutatás

Szisztematikus irodalomkeresés és metaanalízis

1. Pemphigusos betegek életminőségével foglalkozó tanulmányok szisztematikus áttekintése;
2. A leggyakrabban használt életminőség mércék eredményeinek metaanalízise;
3. Pemphigusban az életminőséget meghatározó tényezők azonosítása.

Pemphiguszal összefüggő egészségi állapotok hasznosságának mérése

1. Hipotetikus pemphigus vulgaris és foliaceus egészségi állapotok hasznosságának mérése két direkt módszer, a vizuális analóg skála (VAS) és az időalku alkalmazásával;

2. A különböző módszerrel mért hasznosságok, illetve a pemphigus vulgaris és foliaceus állapotok hasznosságának összehasonlítása.

2.3 DLQI kutatás

1. A Bőrgyógyászati Életminőség Index (DLQI) tíz elemével leírt egészségi állapotok hasznosságának mérése időalku módszerrel.
2. Elemezni, hogy az azonos DLQI összpontszámú állapotok hasznossága eltérhet-e, illetve, hogy a különböző DLQI összpontszámú állapotok hasznossága azonos lehet-e.

3 Módszerek

3.1 Psoriasis kutatás

2012 szeptembere és 2013 májusa között keresztmetszeti kérdőíves felmérést végeztünk két egyetemi bőrgyógyászati klinika járóbeteg-ellátásban egymást követően megjelenő psoriasisos betegek részvételével. A vizsgálatban azok a 18 éves és idősebb betegek vehettek részt, akiknél legalább 12 hónappal a kérdőív kitöltését megelőzően középsúlyos vagy súlyos psoriasis diagnózisát állították fel (Psoriasis Area and Severity Index, PASI>10 és DLQI>10; illetve a beteg tradicionális vagy biológiai szisztémás kezelésben részesült). A kutatás etikai engedélyszáma: ETT-TUKEB 35183/2012-EKU.

A betegek és kezelőorvosai egy kutatócsoportunk által összeállított kérdéssort töltötték ki. Az adatgyűjtés során a következőkre kérdeztünk rá a betegeknél: általános demográfia, psoriasis a családi kórelőzményben, betegségfennállási idő, érintett testtájak és életminőség. A kérdőív második részében a bőrgyógyász szakorvosok válaszoltak a psoriasis klinikai altípusaira vonatkozó, továbbá az elmúlt 12 hónapban a betegen alkalmazott terápiákat érintő kérdésekre, valamint PASI index segítségével felmérték a betegség súlyosságát.

A betegek életminőségének méréséhez az általános EQ-5D-3L (továbbiakban EQ-5D) leíró rendszert és a hozzá tartozó vizuális analóg skálát (EQ VAS), illetve a bőrgyógyászat-specifikus DLQI kérdőív magyar nyelvű, validált változatát használtuk. Az életminőséggel kapcsolatos várakozásokat 6 hónapra, illetve 60, 70, 80 és 90 éves korra az EQ-5D leíró rendszerének módosított változatával vizsgáltuk. Az élettartammal kapcsolatos várakozások felméréséhez megkérdeztük a betegeket, hogy vélik, hány éves korukig fognak élni.

3.2 *Pemphigus* kutatás

Szisztematikus irodalomkeresés és metaanalízis

Szisztematikus folyóirat keresést végeztünk a következő adatbázisokban 2014. október 6-ig bezáróan: Ovid Medline, EMBASE, Web of Science, CINAHL, PsycINFO és a Cochrane Library. A találatokat két független kutató (R.F. és B.V.) tekintette át a címek és absztraktok alapján. A találatokra a következő beválogatási kritériumokat alkalmaztuk: 1) a betegpopuláció felnőtt pemphigusos betegekből állt, 2) a közlemény bármilyen mércével mért életminőség eredményeket közölt pemphigusos betegekre vonatkozóan és 3) eredeti közlemény.

Azon életminőség mércék eredményeinek (összpontszám vagy dimenziókénti pontszám) végeztük el a metaanalízist, amelyekre vonatkozóan legalább három független közleményben találtunk eredményeket hasonló betegpopuláción. A vizsgálatok közötti heterogenitást Cochran-féle Q-próba és I^2 statisztika segítségével elemeztük. Ahol szignifikáns heterogenitást találtunk ($Q < 0.01$ vagy $I^2 > 50\%$), ott random hatású metaanalízist végeztük (DerSimonian-Laird módszer), minden más esetben fix hatásút.

A közleményekből kigyűjtöttük az életminőséget befolyásoló tényezőket. Egy-egy tényező és az életminőség közötti kapcsolatot akkor tekintettük egyértelműnek, ha az ≥ 2 különálló vizsgálatban szignifikáns egyirányú kapcsolatot mutatott az életminőséggel.

Pemphigusszal összefüggő egészségi állapotok hasznosságának mérése

2014 decembere és 2015 májusa között 18 éves vagy idősebb személyekből álló kényelmi mintát toboroztunk. Az adatgyűjtés csoportos interjú formában történt papír-alapú kérdőívekkel a Budapesti Corvinus Egyetemen. A kutatást a Semmelweis Egyetem Regionális Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (275./2014).

A résztvevőket három, hipotetikus, pemphigusszal összefüggő egészségi állapot értékelésére kértük: kezeletlen pemphigus vulgaris, kezeletlen pemphigus foliaceus és kezelt pemphigus. Az állapotleírásokat saját szisztematikus irodalomkeresésünk eredményei, az Autoimmune Bullous Disease Quality of Life betegség-specifikus kérdőív dimenziói és két bőrgyógyász szakorvossal történt konzultáció eredményeként alakítottuk ki, majd négy pemphigusos beteggel történt pilot-vizsgálat során pontosítottuk.

A hasznosságokat VAS és időalku módszerrel mértük. A módszer megértése végett, a válaszadókat próbafeladatként először egy vakság állapot értékelésére kértük. A halálnál jobbra értékelt állapotok esetén hagyományos 10 éves időtávú időalkut alkalmaztunk. Az időalkuban a résztvevőknek sorozatos döntéseket kellett hozni, vagy 10 évet élnek egy pemphigus egészségi állapotban vagy ennél rövidebb ideig élnek, de teljes egészségben. A felkínált lehetőségek 10 évről fokozatosan csökkentek 0 évig (10 év, 9 év 6 hónap, 9 év, 8 év, 7 év stb.). Amennyiben egy válaszadó teljes egészségben töltött 0 évet választott 10 év pemphigusszal szemben, tehát úgy értékelte, hogy az adott állapot rosszabb a halálnál, abban az esetben felkínáltunk neki további 10 teljes egészségben töltött évet, amely a pemphigusban eltöltendő 10 évet előzte meg. A döntési alternatívát azonban változatlanul hagytuk, tehát továbbra is teljes egészségben töltött 10 év maradt. A válaszokból hasznosságokat számoltunk, amelyek a VAS esetén 0-1 skálán, míg az időalku esetén -1 és +1 közötti skálán helyezkednek el.

3.3 DLQI kutatás

A DLQI 10 elemű bőrgyógyászat-specifikus kérdőív minden kérdésén 0 és 3 közötti pontot lehet elérni az alapján, hogy a bőrprobléma mennyire befolyásolja a beteg életét (0 = egyáltalán nem/nem vonatkozik önre, 1 = kissé, 2 = meglehetősen, 3 = nagyon). Az összpontszám 0 és 30 között változhat, ahol a magasabb pontszám rosszabb életminőséget jelent.

2015 márciusában internetalapú keresztmetszeti kérdőíves felmérést végeztünk 18 éves vagy idősebb egyetemi hallgatókból és dolgozókból álló kényelmi mintán. A felmérésben bárki részt vehetett függetlenül attól, hogy volt-e valamilyen bőrgyógyászati betegsége a kitöltés időpontjában. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (58./2015).

Kutatásunkban három 6 pontos, három 11 pontos és egy 16 pontos, a DLQI tíz elemével leírt egészségi állapotot választottunk ki. A 11 pontos állapotok mellett azért döntöttünk, mert jellemzően a 10 pontot meghaladó DLQI összpontszám azt jelenti, hogy a bőrbetegség olyan nagy hatással van a beteg életére, hogy az már aktív terápiás intervenciót tesz szükségessé. Az állapotok közötti különbségnek 5 pontot választottunk, mert ez meghaladja a minimális klinikailag fontos különbséget általános gyulladásoos bőrbetegségek esetén (4 pont). A 6 és 11 pontos állapotok között célunk volt a lehető legnagyobb mértékben eltérő állapotok összeállítása, figyelembe véve az érintett DLQI elemeket, azok számát és az életminőségre gyakorolt hatás nagyságát. A válaszadókat tájékoztattuk, hogy az állapotleírások nem vonatkoztak egy konkrét bőrgyógyászati betegségre sem. A hasznosság mérés 10 éves időtávú időalku módszerrel történt, a pemphigus kutatás jobb a halálnál állapotok értékelésével megegyező módon.

4 Eredmények

4.1 Psoriasis kutatás

A betegcsoport jellemzői

A felmérésben összesen 200 középsúlyos vagy súlyos psoriasos beteg vett részt. Az átlagéletkor 51 év volt és a betegek 69%-a férfi volt. Az átlagos betegségfennállási idő 22 év volt. A mintában leggyakrabban előforduló klinikai típusok a krónikus plakkos psoriasis (63%), köröm psoriasis (36%), fejbőr psoriasis (35%) arthritis psoriatica (29%), inverz psoriasis (9%) és tenyér-talpi psoriasis (6%) voltak (kombinációk lehetségesek). A felmérés időpontjában rendre 103 (52%), 61 (31%) és 30 (15%) beteg részesült biológiai, szisztémás nem-biológiai és lokális kezelésben, továbbá hat (3%) kezeletlen beteg volt.

Életminőség eredmények

A betegek átlag EQ-5D, EQ VAS, DLQI és PASI eredményei $0,69\pm 0,31$, $64,43\pm 21,34$, $6,29\pm 7,29$ és $8,01\pm 10,01$ voltak. Az EQ-5D kérdőív fájdalom/rossz közérzet, mozgékonyág, szokásos tevékenységek, szorongás/lehangoltság és önellátás dimenzióiban rendre a betegek 60%-a, 47%-a, 47%-a, 39%-a és 14%-a jelzett problémát, amely rosszabb az életkorban illesztett általános populáció eredményeinél. Hasonlóképpen a legtöbb korcsoportban – legyenek akár nők akár férfiak – szignifikánsan rosszabb EQ-5D pontszámokat találtunk az általános populációhoz képest.

A mintában a nők EQ-5D-val mért életminősége szignifikánsan rosszabb volt a férfi betegekenél ($0,62$ vs. $0,73$; $p < 0,001$), annak ellenére, hogy a két csoport PASI értékei nem tértek el szignifikánsan. Nem találtunk azonban ilyen eltérést sem az EQ VAS ($62,9$ és $65,1$, $p = 0,461$) sem pedig a DLQI esetén ($7,20$ és $5,88$; $p = 0,535$). Különösen rossz volt a tenyér-talpi psoriasos és az arthritis psoriaticában szenvedő betegek életminősége (EQ-5D $0,36$ és $0,48$; EQ VAS $50,33$ és $56,61$;

DLQI 11,42 és 9,26). A biológiai terápiában részesülő betegek pedig szignifikánsan jobb életminőségről számoltak be, mint bármely más kezelésben részesülő betegek (EQ-5D 0,75 vs. 0,63, EQ VAS 70,72 vs. 57,46 és DLQI 2,14 vs. 10,80; $p < 0,001$ minden esetben).

Életminőséggel és élettartammal kapcsolatos várakozások

A 200 beteg közül 167-en adtak értékelhető választ a várakozásaikról. A rövidebb, 6 hónapos időtávon a betegek átlagosan $0,10 \pm 0,23$ javulást vártak EQ-5D pontszámukban. A legtöbben, 83-an (49%) egyáltalán nem vártak változást egészségi állapotukban, 62-en (37%) javulást vártak és 22-en (13%) rosszabbodást. Ennek a három, jól elkülönülő csoportnak az átlagos aktuális EQ-5D pontszáma sorrendben a következő volt: 0,52, 0,86 és 0,69. A legnagyobb javulást a szorongás/lehangoltság és a fájdalom/rossz közérzet dimenziókban várták a betegek (16% és 17% remélte, hogy teljesen megszűnnek problémái ezeken a területeken). A következő alcsoportok inkább javulást vártak: nők, fiatalabbak, nem házasságban élők, az arthritis psoriatica, tenyér-talpi és inverz psoriasisos betegek, továbbá akik rosszabb egészségi állapotban voltak (EQ-5D, DLQI vagy PASI) valamint akiknél az első biológiai terápia indikációja fennállt. Ezzel szemben az idősebbek, akik jobb egészségi állapotban voltak (EQ-5D), valamint a köröm és fejbőr psoriasisos betegek hajlamosabbak voltak rosszabbodást várni.

Az élettartammal kapcsolatosan, a férfi betegek átlagosan $74,86 \pm 9,54$, míg a nők $80,09 \pm 1,77$ évet vártak. Ez férfiaknál a nemben- és korban illesztett statisztikai élettartam felülbecslése, míg nőknél alulbecslése. Azok a betegek, akik azt várták, hogy életben lesznek 60, 70, 80 és 90 éves korukban átlagosan $0,59 \pm 0,46$, $0,48 \pm 0,41$, $0,42 \pm 0,41$ és $0,22 \pm 0,47$ EQ-5D pontszámot vártak ezekre az életkorokra. A betegek minden időskori évtizedre a legnagyobb rosszabbodást a mozgás és a fájdalom/rossz közérzet dimenzióban várták. A közép súlyos vagy súlyos psoriasisos betegek

várakozásai jelentősen elmaradtak a hazai általános populáció körében azonos módszertannal mért időskori életminőséggel kapcsolatos várakozásoktól.

4.2 Pemphigus kutatás

Szisztematikus irodalomkeresés

Nyolc különböző országból, összesen 16 közlemény került beválogatásra: Olaszország (n=5), Irán (n=4), India (n=2), Japán (n=1), Németország (n=1), Lengyelország (n=1), Marokkó (n=1) és Brazília (n=1). Tizenegy keresztmetszeti, négy eset-kontroll és egy prospektív kohorsz vizsgálatot találtunk, utóbbi követési ideje négy hónap volt. A betegpopulációk nagysága 7 és 380 között változott, amelyek között öt olyan vizsgálat volt, amely >100 beteget foglalt magába. A 16 közlemény összesített betegszáma 1 465 fő, közülük 966 (66%) pemphigus vulgaris beteg. Emellett 123 pemphigus foliaceus, 41 seborrheás pemphigus, nyolc pemphigus vegetans, kettő IgA pemphigus és kettő paraneoplasziás pemphigus fordult elő. Továbbá 323 (22%) beteg esetén a klinikai típus ismeretlen volt vagy nem közölték. A minták átlagéletkora 39 és 62 év között volt (n=12) és a férfiak aránya 37% és 80% között változott (n=13). Két vizsgálatba csak újonnan diagnosztizált vagy nem kezelt betegeket vontak be, öt kutatásban adjuváns és/vagy kortikoszteroid kezelésben részesülő betegek kerültek beválogatásra, egy kisebb kutatásban pedig a fizioterápia életminőségre gyakorolt hatását elemezték.

A kutatásokban négyféle általános életminőség mércét használtak: Short form-36 (SF-36), Activities of Daily Livings (ADLs), World Health Organization Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF) és World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0). Továbbá négyféle bőrgyógyászat-specifikus vagy szájbetegség-specifikus mércét alkalmaztak: DLQI, Skindex-29, Skindex-17 és Chronic Oral Mucosal Diseases Questionnaire (COMDQ). A leggyakrabban használt mércék az SF-36 (n=8), a DLQI (n=5) és a Skindex-29 (n=4) voltak.

Metaanalízis

Összesen 5 olyan kutatás volt, amelyben az SF-36 minden dimenziójában közöltek eredményeket járóbeteg- vagy fekvőbeteg-ellátásban kezelt vagy kórházban ápolott betegekről. A metaanalízis a legnagyobb életminőség csökkenést a fizikai problémákból adódó szerepkorlátozottság (38,1, 95% CI 20,4-55,9), érzelmi problémákból adódó szerepkorlátozottság (47,5, 95% CI 21,9-73,2), vitalitás (50,7, 95% CI 43,6-57,7) és az általános egészségérzet (51,5, 95% CI 45,9-57,0) dimenziókban mutatta.

Négy tanulmányban közölték újonnan diagnosztizált vagy kezeletlen pemphigusos betegek DLQI pontszámait, ezek metaanalízis eredménye 12,0 (95% CI 11,1-12,9). Három vizsgálatban közöltek Skindex-29 dimenziókénti pontszámokat járóbeteg- vagy fekvőbeteg-ellátásban kezelt betegekről. Ezek metaanalízise hasonló életminőség-csökkenést mutatott a tünetek (35,8, 95% CI 32,7-38,9) és érzelmek (36,5, 95% CI 33,8-39,2) dimenziókban, és némileg rosszabbat a társadalmi aktivitás dimenzióban (32,8, 95% CI 29,9-35,6).

Életminőséget befolyásoló tényezők

Összesen 41 olyan tényezőt azonosítottunk, amelyek befolyásolhatják a pemphigusos betegek életminőségét. Ezeket társadalmi-demográfiai, klinikai, kezeléssel összefüggő és pszichológiai tényezők csoportokba soroltuk. A nagyobb betegség súlyosság és a társult szorongás vagy depresszió egyértelmű összefüggést mutattak a csökkent életminőséggel. Számos más tényező hatása az életminőségre egyelőre bizonytalan, ilyenek az életkor, nem, pemphigus típusa, betegségfennállási idő, nyálkahártya érintettség, pruritus vagy az adjuváns kezelés.

Pemphigusszal összefüggő egészségi állapotok hasznosságának mérése

Összesen 108 felnőtt értékelt az állapotokat. A mintában az átlagéletkor 26 év, a nők aránya 58% volt. A résztvevők között nem volt pemphigusos beteg és 97%-uk ezt a kérdőívet megelőzően még nem hallott a pemphigusról.

A három vizsgált egészségi állapot – kezeletlen pemphigus vulgaris, kezeletlen pemphigus foliaceus és kezelt pemphigus – átlagos VAS hasznossága rendre $0,25 \pm 0,15$, $0,37 \pm 0,17$ és $0,63 \pm 0,16$ volt. Az időalku hasznosságok átlaga ehhez képest ugyanebben a sorrendben: $0,34 \pm 0,38$, $0,51 \pm 0,32$ és $0,75 \pm 0,31$. A válaszadók 14%-a értékelt a kezeletlen pemphigus vulgaris állapotot a halálnál rosszabbra, ugyanez a kezeletlen pemphigus foliaceus esetében csak 6% volt. A három állapot hasznossága bármelyik módszerrel mérve szignifikánsan eltért ($p < 0,001$). Az időalkuval mért hasznosságok mindhárom egészségi állapot esetében szignifikánsan magasabbak voltak a VAS-hoz képest ($p < 0,001$).

A férfiak és az idősebb válaszadók VAS-án szignifikánsan jobbra értékelték a kezeletlen pemphigus foliaceus állapotot. A magasabb iskolázottságú kitöltők hajlamosabbak voltak jobbra értékelni a kezeletlen pemphigus vulgarist és foliaceust is a VAS-án, a pemphigus foliaceust pedig az időalkuban. Ezzel szemben sem a nem, sem az életkor nem befolyásolta az időalku válaszokat. Elmondható továbbá, hogy a foglalkoztatottság egyik módszerrel mért hasznosságra sem volt hatással.

4.3 DLQI kutatás

A válaszadók jellemzői

Összesen 308 válaszadó adatait elemeztük. Az átlagéletkor 27 év (18-75 év), a többség pedig nő volt (69%). A résztvevők közel fele felsőfokú végzettségű volt (47%). A válaszadók 18%-ának volt valamilyen orvos által diagnosztizált bőrgyógyászati betegsége a kitöltés időpontjában. A leggyakoribb diagnózis a nem-atópiás dermatitis (4%), az acné (3%) és a psoriasis (2%) volt.

DLQI állapotok hasznossága

A három 6 pontos állapot hasznosságának átlaga rendre $0,64\pm 0,32$, $0,75\pm 0,27$ és $0,62\pm 0,30$ volt. Ugyanez a 11 pontos állapotok esetén $0,66\pm 0,31$, $0,64\pm 0,28$ és $0,59\pm 0,29$ volt. A legalacsonyabb hasznosság a 16 pontos állapoté volt ($0,56\pm 0,29$).

A hét állapot között összesen 21 páronkénti összehasonlítást végeztünk, ebből hat esetben azonos DLQI összpontszámú, 15 esetben pedig eltérő DLQI összpontszámú állapotokat állítottunk szembe. Az azonos DLQI összpontszámú állapotok hasznosságértékei hatból három esetben szignifikánsan különböztek. A minimális klinikailag fontos különbségnél nagyobb DLQI pontszámban eltérő egészségi állapotok hasznossága 15-ből nyolc esetben nem tért el szignifikánsan.

A kitöltés időpontjában bőrgyógyászati betegséggel rendelkező válaszadók szignifikánsan magasabb hasznosságokat értékelték azokhoz képest, akiknek nem volt bőrgyógyászati betegsége ($0,68\pm 0,30$ és $0,63\pm 0,29$; $p=0,029$). Ezt a különbséget azonban nem tudtuk kimutatni az időalku próbafeladat során alkalmazott vakság állapot esetén ($0,49\pm 0,30$ vs. $0,50\pm 0,27$; $p=0,796$). Érzékenységvizsgálatként a bőrgyógyászati betegséget jelentő válaszadókat kizárva megismételtük az összes elemzést és csak minimális eltérést találtunk mind a hasznosságértékeket mind az állapotok közti eltérések szignifikanciáira vonatkozóan.

5 Következtetések

5.1 *Psoriasis kutatás*

1. Magyarországon és Közép-Kelet Európában is elsőként vizsgáltuk psoriasisos betegek egészségi állapotát és életminőségét az EQ-5D kérdőívvel. A közepsúlyos vagy súlyos psoriasisos betegek életminősége a legtöbb korcsoportban szignifikánsan rosszabb a hazai nemben és életkorban illesztett EQ-5D populációs normához képest. A legnagyobb mértékű életminőség csökkenést a tenyér-talpi psoriasis és az arthritis psoriatica szenvedő betegeknél találtuk. A biológiai terápiában részesülő betegek életminősége szignifikánsan jobb, mint a bármely más kezelésben részesülő betegeké.
2. Nemzetközi szinten is elsőként mértük fel a betegek élettartammal és életminőséggel kapcsolatos várakozásait. A férfi betegek túlbecsülik, míg a nők inkább alulbecsülték statisztikai várható élettartamukat. A betegek rövid távon inkább javulást várnak egészségi állapotukban, ezzel szemben idősebb korokra fokozatos mértékű, igen jelentős rosszabbodást. A várakozásokat befolyásolják az életkor, nem, psoriasis típusa, betegség súlyosság, aktuális életminőség és az alkalmazott terápia. Eredményeink a psoriasis egész életen át tartó betegségterhének új dimenzióját tárják fel.

5.2 *Pemphigus kutatás*

Szisztematikus irodalomkeresés és metaanalízis

1. Nemzetközi szinten először végeztünk szisztematikus irodalomkeresést és metaanalízist pemphigusos betegek életminőségével foglalkozó tanulmányokra vonatkozóan.

2. Metaanalízisünk kimutatta, hogy a pemphigusos betegek életminőség-csökkenése elsősorban a fizikai és érzelmi tünetek miatti szerepkorlátozottság és a vitalitás dimenziókban jelentkezik.
3. Összesen 41 olyan tényezőt azonosítottunk, melyek potenciálisan meghatározzák az életminőséget pemphigusban. Ezek közül a betegség súlyosság és a társult szorongás, valamint depresszió egyértelmű negatív kapcsolatot mutattak az életminőséggel.
4. Szükség lenne longitudinális vizsgálatokra a területen, hogy megismerjük a pemphigus hosszú távú életminőségre gyakorolt hatását.
5. Eddig egészségügyi hasznosságot nem mértek pemphigusban, így ezek az alapadatok – amelyek elengedhetetlenek a pemphigus terápiák költség-hatékonysági elemzéséhez – egyelőre nem állnak rendelkezésre.

Pemphigusszal összefüggő egészségi állapotok hasznosságának mérése

1. A nemzetközi szakirodalomban elsőként közöltünk hasznosságértékeket pemphigus vulgarisban és foliaceusban, melyek későbbi egészség-gazdaságtani elemzések alapjául szolgálhatnak.
2. Az általános populáció szignifikánsan alacsonyabbra értékelt a pemphigus vulgaris hasznosságát a pemphigus foliaceushoz képest.
3. A pemphigus sikeres kezelése jelentős egészség-nyereséggel járhat, amely ígéretes lehet a későbbi pemphigus terápiákra vonatkozó költség-hatékonysági elemzések várható eredményei szempontjából.

5.3 *DLQI kutatás*

Ellentmondásokat találtunk a DLQI pontszámok és egy általános populációs minta által értékelt hasznosságok között, amelyek arra engednek következtetni, hogy:

1. Azonos DLQI összpontszámú betegek életminősége (hasznossága) szignifikánsan eltérhet.
2. A minimális klinikailag fontos különbségnél nagyobb pontszámokban eltérő DLQI összpontszámú betegek életminősége (hasznossága) azonos lehet.
3. A DLQI összpontszámokban elért minimális klinikailag fontos különbséget meghaladó csökkenéshez nem szükségszerűen társul egészség-nyereség.

Mindezek megkérdőjelezhetik a DLQI alkalmazását mind az orvos-szakmai, mind a finanszírozói döntéshozatalban a bőrgyógyászati betegek ellátása során.

6 Saját publikációk jegyzéke

6.1 A disszertációhoz kapcsolódó saját közlemények

Szakmailag lektorált folyóiratban megjelent közlemények

1. **Rencz F**, Baji P, Gulácsi L, Kárpáti S, Péntek M, Poór AK, Brodszky V. (2015) Discrepancies between the Dermatology Life Quality Index and utility scores. *Qual Life Res*, 2015 Dec 18. [Epub ahead of print]
2. **Rencz F**, Gulácsi L, Tamási B, Kárpáti S, Péntek M, Baji P, Brodszky V. (2015) Health related quality of life and its determinants in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 173: 1076-80.
3. **Rencz F**, Holló P, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik E, Szegedi A, Balogh O, Herédi E, Herszényi K, Jókai H, Brodszky V, Gulácsi L. (2015) Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29: 1398-405.
4. **Rencz F**, Brodszky V, Péntek M, Balogh O, Remenyik E, Szegedi A, Holló P, Kárpáti S, Jókai H, Herszényi K, Herédi E, Szántó S, Gulácsi L. (2014) Disease burden of psoriasis associated with psoriatic arthritis in Hungary. *Orv Hetil*, 155: 1913-21.

Megjelent absztraktok

5. **Rencz F**, Gulácsi L, Tamási B, Kárpáti S, Brodszky V. (2015) Social Utility Values for Pemphigus Vulgaris and Foliaceus: A Composite Time Trade-Off Study. *Value Health*, 18: A673.
6. **Rencz F**, Kárpáti S, Baji P, Péntek M, Gulácsi L, Brodszky V. (2015) Valuation of health states defined by Dermatology Life Quality Index using time trade-off. (P1842). (24th European Academy of Dermatology & Venereology (EADV) Annual congress, October 7-11, 2015, Copenhagen, Denmark)
7. **Rencz F**, Gulácsi L, Remenyik É, Szegedi A, Holló P, Kárpáti S, Péntek M, Brodszky V. (2014) Subjective Expectations Regarding Life Expectancy And Health Related Quality Of Life In Moderate To Severe Psoriasis Patients. *Value Health*, 17: A611.

6.2 *A disszertációhoz nem kapcsolódó saját közlemények*

1. Brodszky V, **Rencz F**, Péntek M, Baji P, Lakatos PL, Gulácsi L. (2016) A budget impact model for biosimilar infliximab in Crohn's disease in Bulgaria, the Czech Republic, Hungary, Poland, Romania and Slovakia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 16: 119-125.
2. Baji P, Gulácsi L, Lovász BD, Golovics PA, Brodszky V, Péntek M, **Rencz F**, Lakatos PL. (2016) Treatment preferences of originator versus biosimilar drugs in Crohn's disease; discrete choice experiment among gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol*, 51: 22-7.
3. **Rencz F**, Kemény L, Gajdácsi JZ, Owczarek W, Arenberger P, Tiplica GS, Stanimirović A, Niewada M, Petrova G, Marinov LT, Péntek M, Brodszky V, Gulácsi L. (2015) Use of biologics for psoriasis in Central and Eastern European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29: 2222-30.
4. **Rencz F**, Kovács Á, Brodszky V, Gulácsi L, Németh Z, Nagy GJ, Nagy J, Buzogány I, Böszörményi-Nagy G, Majoros A, Nyirády P. (2015) Cost of illness of medically treated benign prostatic hyperplasia in Hungary, *Int Urol Nephrol*. 47: 1241-9.
5. **Rencz F**, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Liwczyński A, Diculescu MM, Kupcinkas L, Gece KB, Gulácsi L, Lakatos PL. (2015) Biological therapy in inflammatory bowel diseases: Access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol*, 21: 1728-1737.
6. **Rencz F**, Brodszky V, Péntek M, Bereczki D, Gulácsi L. (2015) Health state utilities for migraine based on attack frequency: a time trade-off study. *Neurol Sci*, 36: 197-202.
7. Moradi M*, **Rencz F***, Brodszky V, Moradi A, Balogh O, Gulácsi L. (2015) Health Status and Quality of Life in Patients with Psoriasis: An Iranian Cross-Sectional Survey. *Arch Iran Med*, 18: 153-159.
**megosztott elsőszervezők*
8. Fábíán M, Tóth V, Somlai B, Hársing J, Kuroli E, **Rencz F**, Szakonyi J, Tóth B, Kuzmanovszki D, Kárpáti S. (2015) Retrospective analysis of clinicopathological characteristics of pregnancy associated melanoma. *Pathol Oncol Res*, 21: 1265-71.

9. Baji P, Brodszky V, **Rencz F**, Boncz, I, Gulácsi L, Péntek M. (2015) Health state of the population in Hungary between 2000-2010. *Orv Hetil*, 156: 2043-2052.
10. **Rencz F**, Brodszky V, Varga P, Gajdácsi J, Nyirády P, Gulácsi L. (2014) The economic burden of prostate cancer: a systematic literature overview of registry-based studies. *Orv Hetil*, 155: 509–520.
11. Heredi E*, **Rencz F***, Balogh O, Gulacsi L, Herszenyi K, Hollo P, Jokai H, Karpati S, Pentek M, Remenyik E, Szegedi A, Brodszky V. (2014) Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ*, 15: S111-9.
**megosztott elsőszerzők*
12. Gulacsi L, **Rencz F**, Pentek M, Brodszky V, Lopert R, Hever NV, Baji P. (2014) Transferability of results of cost utility analyses for biologicals in inflammatory conditions for Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*, 15: S27-34.
13. Gulacsi L, Rotar AM, Niewada M, Loblova 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: S13-25.
14. Brodszky V, Péntek M, Baji P, **Rencz F**, Géczi L, Szűcs M, Berczi C, Gulácsi L. (2014) Clinical efficacy and safety of enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: systematic review and meta-analysis *Magy Onkol*, 58: 189-97.