Életminőség- és hasznosságmérés hazai psoriasisos betegeken

Doktori értekezés

Dr. Poór Adrienn Katalin

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Péntek Márta Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Juhász István Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Mészáros Ágnes Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Vásárhelyi Barna D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Benyó Zoltán D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Folyovich András Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest

2018

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke 8

1. Bevezetés 10

2. Irodalmi háttér 12

2.1. A psoriasis bemutatása 12

2.1.1. Epidemiológia és patomechanizmus 12

2.1.2. Klinikai tünetek, betegségtípusok 15

2.1.3. Arthritis psoriatica, körömtünetek 15

2.1.4. Komorbiditások 17

2.1.5. A psoriasis kezelése 18

2.1.6. A pikkelysömör betegség-súlyosság mércéi 22

2.1.7. Betegség-költség psoriasisban Magyarországon 22

2.2. A psoriasis és az életminőség 23

2.2.1. Általános egészségi állapot és életminőség mércék 24

2.2.2. Bőrgyógyászat-specifikus mércék 25

2.2.3. Psoriasis-specifikus mércék 26

2.2.4. Kombinált mércék 29

2.3. Hasznosságmérés, preferencián alapuló általános mércék 32

2.3.1. Direkt hasznosságmérő módszerek 32

2.3.2. Indirekt hasznosságmérő módszerek 35

2.4. Egészség-gazdaságtani elemzések: életminőség- és hasznosságmércék szerepe az értékelésekben 40

2.5. Az életminőség mércék szerepe a biológiai terápia disztribúciója során psoriasisban 44

2.5.1. Biológiai terápiákhoz való hozzáférés, a psoriasis gazdasági terhe 44

2.5.2. Életminőség- és hasznosságmércék a finanszírozási protokollban. 45

3. Célkitűzések 47

3.1. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mérési tulajdonságainak összehasonlítása. 47

3.2. Pikkelysömör állapotok hasznosságának értékelése időalku módszerrel. 48

3.3. Hipotézisek 49

4. Módszerek 51

4.1. A kutatás felépítése és a vizsgált beteganyag 51

4.2. A kérdőív bemutatása 52

4.3. A kutatás során használt betegség-súlyosság és életminőség mércék 52

4.3.1. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 52

4.3.2. EQ-5D-3L és EQ-5D-5L 54

4.3.3. Dermatology Life Quality Index (DLQI) 55

4.4. Elemzési módszerek 57

4.4.1. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L pszichometriai elemzése 57

4.4.2. A betegek saját állapot és a DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosságának értékelése 61

5. Eredmények 68

5.1. A betegek demográfiai és klinikai jellemzői 68

5.2. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L pszichometriai elemzése 73

5.2.1. Alkalmazhatóság 73

5.2.2. Plafonhatás 75

5.2.3. Redisztribúciós tulajdonságok, inkonzisztens válaszpárok 77

5.2.4. Diszkriminációs erő, informativitás 79

5.2.5. Konvergens validitás 81

5.2.6. Ismert csoportok szerinti validitás 83

5.3. A betegek saját állapot és a DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosságának értékelése ... 87

5.3.1. A betegek saját egészségi állapotának és a hipotetikus DLQI egészségi állapotoknak az összehasonlítása ... 87

5.3.2. A hipotetikus DLQI egészségi állapotok hasznosság értékei ... 89

5.3.3. A psoriasisban szenvedő betegek és a normál populáció hasznosság értékeinek összehasonlítása ... 93

6. Megbeszélés ... 95

6.1. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mérési tulajdonságainak összehasonlítása. ... 95

6.1.1. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L pszichometriai elemzése során kapott eredmények ... 95

6.1.2. A kutatási eredményeink összehasonlítása a nemzetközi tudományos szakirodalommal ... 96

6.1.3. Limitációk ... 98

6.1.4. Lehetséges további kutatási irányok ... 99

6.2. A DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosság értéke ... 100

6.2.1. A DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosság értékelése során kapott eredmények ... 100

6.2.2. A kutatási eredményeink összehasonlítása a nemzetközi tudományos szakirodalommal ... 100

6.2.3. Limitációk ... 101

6.2.4. Lehetséges további kutatási irányok ... 102

7. Következtetések ... 104

7.1. A hipotézisek vizsgálatának eredményei ... 104

7.2. Új tudományos eredmények ... 106

8. Összefoglalás ... 109

9. Irodalomjegyzék ... 111

10. Saját publikációk jegyzéke 137

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk jegyzéke 137

10.2. A disszertációtól független publikációk jegyzéke 137

11. Köszönetnyilvánítás 138

12. Mellékletek 139

12.1. EQ-5D-5L kérdőív 139

12.2. EQ VAS kérdőív 140

12.3. DLQI kérdőív 141

12.4. EQ-5D-3L kérdőív 142

12.5. Time trade-off, időalku 143

12.6. PASI táblázat 144

12.7. A „Bőrgyógyászati Életminőség Index-szel leírt egészségi állapotok hasznosságának meghatározása time trade-off módszerrel” című kutatás során értékelt egészségi állapotok leírása 145

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat: A bőrgyógyászat-specifikus, a psoriasis-specifikus és a kombinált mércék felosztása a vizsgált terület szerint 31
2. táblázat: Főbb direkt és indirekt hasznosságmérő módszerek 39
3. táblázat: Az egészség-gazdaságtani elemzések főbb típusai 42
4. táblázat: A DLQI által definiált egészségi állapotok 64
5. táblázat: A betegek demográfiai és klinikai jellemzői 70
6. táblázat: Plafonhatás az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L kérdőíveken 76
7. táblázat: Redisztribúciós tulajdonságok az EQ-5D-3L-től az EQ-5D-5L-ig: a dimenziók pontszámainak táblázatos kimutatása (N, %) 78
8. táblázat: Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L közötti inkonzisztencia és a Shannon (H') és Shannon Evenness index (J') értékek 80
9. táblázat: Konvergens validitás; Spearman-féle rangkorrelációs koefficiensek 82
10. táblázat: Az ismert csoportok szerinti validitás az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L esetén 84
11. táblázat: A betegek saját egészségi állapotának és a hipotetikus DLQI egészségi állapotoknak az összehasonlítása (N, %) 88
12. táblázat: A DLQI által definiált egészségi állapotok időalku hasznosság értékei 90
13. táblázat: A DLQI által definiált egészségi állapotok páronkénti összehasonlítása 92

Ábrák jegyzéke

1. ábra: A psoriasis patomechanizmusának hipotetikus modellje 14
2. ábra: A psoriasis kezelési lehetőségei 20
3. ábra: Egy hipotetikus DLQI egészségi állapot leírása (L3 egészségi állapot) 66
4. ábra: A psoriasisos beteganyag, illetve a nemben és korban illesztett magyar lakosság életminőségének összehasonlítása EQ-5D-3L index pontszám alapján..... 72
5. ábra: Kernel-féle denzitás görbe, a psoriasisos betegek hasznosság értékei (Egyesült Királyság hasznossági súlyai)..... 74
6. ábra: A DLQI által definiált egészségi állapotok átlagos hasznosság értékeinek összehasonlítása a psoriasisban szenvedő betegek és az általános populáció értékelése esetén (konfidencia intervallum 95%)..... 94

Rövidítések jegyzéke

BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, spondylitis betegség-aktivitás mérce
BRMD	Biological Response Modifying Drug, biológiai válaszmódosító terápia
BSA	Body Surface Area, a testfelszín százalékban kifejezett értéke
BTD	Better Than Dead, halálnál jobb egészségi állapot
CAPP	Comprehensive Assessment of the Psoriasis Patient mérce
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, arthritis psoriatica klasszifikációs kritériuma
DALY	Disability-Adjusted Life Year, egészségkárosodással korrigált életév
DAS44	Disease Activity Score, arthritis betegség-aktivitás mérce (44 ízületre vonatkozóan)
DCE	Discrete Choice Experiment, diszkrét választás módszere
DLQI	Dermatology Life Quality Index, Bőrgyógyászati Életminőség Index
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions questionnaire, egészségi állapot kérdőív (3 fokozatú válaszskála)
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions questionnaire, egészségi állapot kérdőív (5 fokozatú válaszskála)
EQ-PSO	EQ-5D-5L psoriasis-specifikus továbbfejlesztése
EMA	European Medicines Agency, Európai Gyógyszerügynökség
FDA	Food and Drug Administration, Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság, Amerikai Egyesült Államok
GRAPP	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis kutatócsoport
HRQoL	Health-Related Quality of Life, egészséggel összefüggő életminőség
HUI	Health Utilities Index, egészség-hasznossági index
IMIDs	Immune-Mediated Inflammatory Diseases, immun-mediált inflammatorikus betegségek
KMPI	Koo-Menter Psoriasis Instrument mérce
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index, Köröm Psoriasis Súlyossági Index
NbUVB	Narrowband Ultraviolet B, szűk spektrumú UV-B sugárzás

NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
MCID	Minimal Clinically Importance Difference, minimális klinikailag jelentős különbség
OGYÉI	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
PASI	Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Kiterjedési és Súlyossági Index
PDI	Psoriasis Disability Index
PGA	Physician's Global Assessment, orvosok globális értékelő indexe
PLSI	Psoriasis Life Stress Inventory mérce
PRO	Patient Reported Outcome, betegek beszámolóján alapuló kimenet
PSI	Psoriasis Symptom Inventory mérce
PSORIQoL	Psoriasis Index of Quality of Life kérdőív
PSORS	Psoriasis Susceptibility Gene, psoriasis fogékonysági gén
PUVA	Psoralen and Ultraviolet A, psoralen kapszula és UV-A sugárzás
QALY	Quality-Adjusted Life Year, életminőséggel korrigált életév
QES	Questionnaire of Experience with Skin Complaints kérdőív
SF-QES	Sort Form Questionnaire of Experience with Skin Complaints kérdőív, a QES kérdőív rövid formája
QWB	Quality of Well-Being Scale, jóllét skála
QWB-SA	Quality of Well-Being Scale Self-Administered, a QWB jóllét skála önkitöltős formája
RCT	Randomized Controlled Trial, randomizált kontrollált vizsgálat
SAPASI	Self-Adminstered Psoriasis Area and Severity Index, a PASI index önkitöltős formája
SF-6D	Short-Form Six-Dimension, egészségi állapot kérdőív (6 dimenziós)
SG	Standard Gamble, standard játszma
SPI	Salford Psoriasis Index
TTO	Time Trade-Off, időalku
VAS	Visual Analogue Scale, vizuális analóg skála
WTD	Worse Than Dead, halálnál rosszabb egészségi állapot
YLD	Years Lost due to Disability, betegségben/rokkantságban leélt életévek
YLL	Years of Life Lost, idő előtti elhalálozás következtében elveszített életévek

1. Bevezetés

A modern orvostudomány kialakulása, illetve a dermatológia belgyógyászattól történő leválása a XIX. századra tehető. A psoriasis (pikkelysömör) az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati betegség, melynek az egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt hatása nemzetközi szakirodalmi adatok szerint is jelentős. Ennek hátterében a bőrtünetek mellett egyrészről a betegek harmadában jelentkező ízületi érintettség (arthritis psoriatica), másrészről a társuló morbiditások, illetve harmadrészről a komoly pszichoszociális terhek állnak [1].

Psoriasisban az általános egészségi állapot mérésére az EuroQol munkacsoport által kifejlesztett EQ-5D kérdőív, a bőrgyógyászat-specifikus egészségi állapot monitorozására a Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Life Quality Index, DLQI), a betegség súlyosságának a vizsgálatára a Psoriasis Kiterjedési és Súlyossági Index (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) szolgálnak, melyek más mércék mellett elfogadott és széleskörűen elterjedt eszközök [2-4].

A psoriasissal kezelt betegek állapotának értékelése történhet hasznosságméréssel is, mely egy specifikus egészségi állapot vagy kimenet preferáltságának a mértékét tükrözi. Az így nyert hasznosság értékek alapján rangsorolhatóak az eltérő állapotok, illetve életminőséggel korrigált életév (quality-adjusted life year, QALY) számolható. A különböző állapotokhoz társítható hasznosság értékek vizsgálata egészség-gazdaságtani szempontból is kiemelt jelentőségű, mivel ezek alapján történnek a gyógyszer-finanszírozási, illetve az egészségpolitikai döntés-előkészítő költség-hatékonysági (költség-hasznossági) elemzések [5].

A XX-XXI. században az egészségügyben észlelt örvendetes technológiai fejlődés a betegek gyógyítására fordított költségek extrém mértékű növekedésével járt együtt. A társadalombiztosítók kiadásai fokozatosan emelkednek, az igénybe vehető gyógyszerészeti termékek és hatóanyagok köre fokozatosan bővül. Az ellátások igénybevételét Magyarországon szakmai és finanszírozói protokollok szabályozzák. A társadalombiztosítás által támogatott ellátások egy részéhez – melyek jellemzően a magasabb költségű technológiák – már nem elég a diagnózis fennállása, a terápiák alkalmazását meghatározott súlyossági állapothoz, illetve betegséggel összefüggő életminőség szintekhez kötik. Ezekben a klinikai és finanszírozási döntésekben a fentebb

említett egészségi állapot, betegség-súlyosság, életminőség-, illetve hasznosságmércék kiemelt szereppel bírnak [6].

A medicina számos területén az új évezredben nyílt meg a betegek számára a biológiai válaszmódosító gyógyszeres (biological response modifying drug, BRMD) kezelés lehetősége, melynek lényege célzott, blokkoló immunfehérjék élő szervezetek által/abból történő előállítása a gyulladásképződésben és daganatképződésben kulcsfontosságú fehérjék ellen. Gyártásuk során géntechnológiai módszereket alkalmaznak [7]. Az orvostudomány számos ágában használják ezt az eljárást; a gyulladásos bélbetegség, az inzulin dependens cukorbetegség, a cardiovascularis-, a neuromuscularis kórképek, a hematológia, az onkológia, a szemészet, a reumatológia és a bőrgyógyászat szakterületén.

A nemzetközi szakmai irányelvekben és a költség-hatékonyság alapú forrás-allokáció során (pl.: gyógyszeres terápia indikálásakor, kezelés nyomon követésekor, váltásakor, szisztémás készítmények társadalombiztosítási támogatásának kialakításakor) alapvető szerepet kapnak pikkelysömörben a betegség-súlyossági (PASI) és a bőrgyógyászat-specifikus mércék (DLQI), ezért kiemelt jelentőségű ezek validitása. A nem megfelelő mérési módszerek alkalmazása esetenként nem kellően magalapozott klinikai döntésekhez és nem költség-hatékony kezelések alkalmazásához, vagy ellenkezőleg, azok indokolatlan elmulasztásához vezethet. A betegek állapotát, életminőségét leíró valid mércék alkalmazása mára az orvosszakmailag megalapozott és költség-hatékony forrásallokáció nélkülözhetetlen eszközeivé váltak.

2. Irodalmi háttér

A szakirodalmi háttér áttekintése magában foglalja a psoriasis bemutatását, a betegség életminőség vonatkozásait, valamint a főbb egészség-gazdaságtani elemzések rövid ismertetését, különös tekintettel az életminőség és a hasznosságmérésen alapuló módszerekre.

2.1. A psoriasis bemutatása

A psoriasis egy gyakori dermatológiai autoimmun kórkép, az immun-mediált inflammatorikus betegségek (immune-mediated inflammatory diseases, IMIDs) közé tartozik. A beteg egészséggel összefüggő életminőségre (health-related quality of life, HRQoL) gyakorolt terhét a bőrtünetek mellett az ízületi érintettség, a társbetegségek és a pszichoszociális problémák tovább fokozzák. A megbetegedés gazdasági és társadalmi terhe jelentősnek mondható.

A psoriasis neve a görög psora szóból ered, mely viszketést, rühöt, pikkelyt jelent. Első magyarországi leírása Prof. Dr. Poór Imre nevéhez fűződik, aki az általa 1861 óta szerkesztett „Gyógyászat" című lapban 1875-1876-ban öt számban folytatólagosan jelentette meg „A pikkelyeg (psoriasis) isméje és gyógyítása" című közleményeit. Fia, Prof. Dr. Poór Ferenc az 1922-ben kiadott „Dermatológia" című könyvében részletesen ismertette a kórképet [8, 9].

Jelen alfejezet a psoriasis epidemiológiája, patomechanizmusa, klinikai tünetei, típusai, az arthritis psoriatica, a körömtünetek, a komorbiditások, a kezelési lehetőségek, a betegség-súlyosság mércék, illetve a betegség-költség mentén került felosztásra.

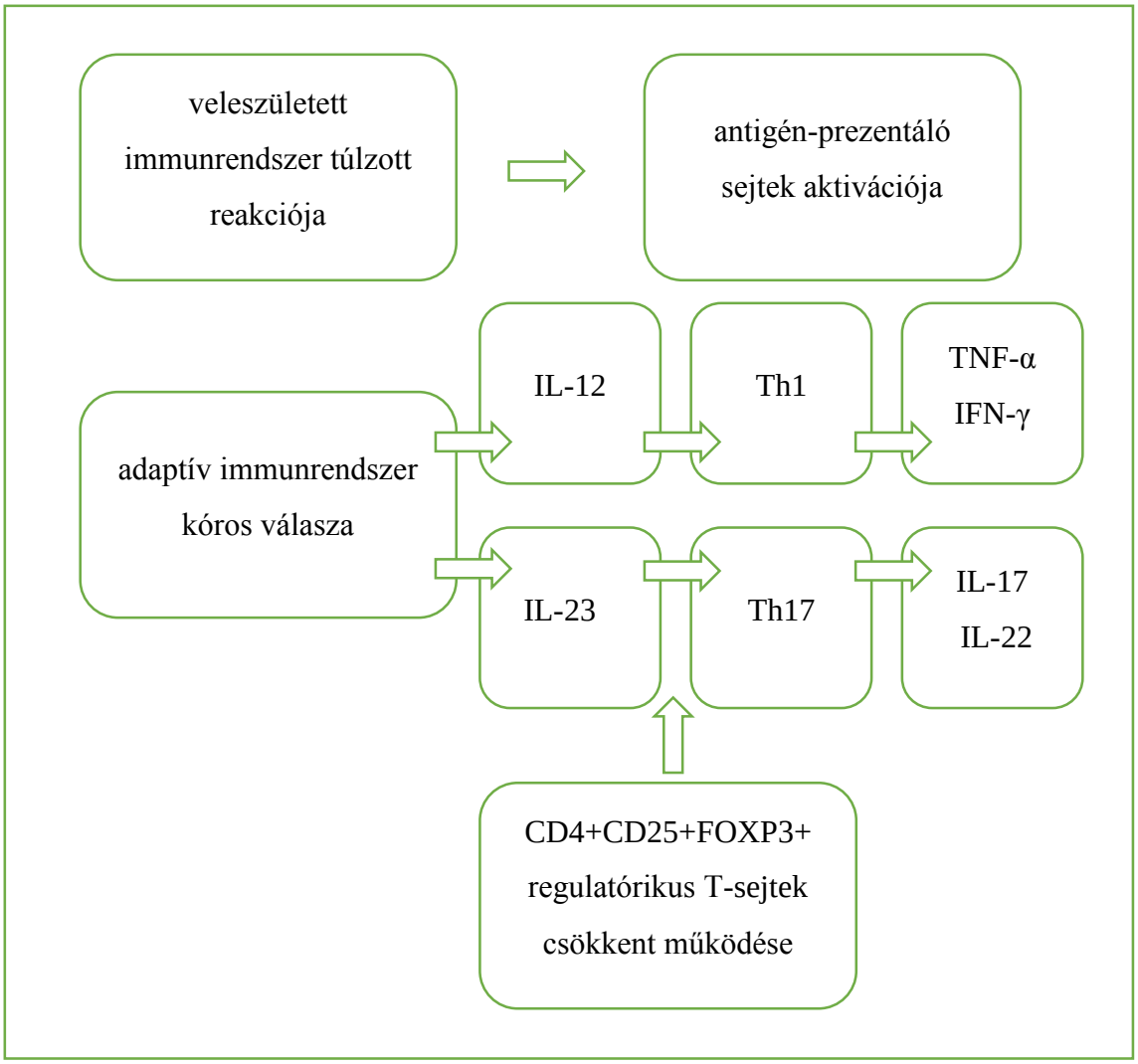
2.1.1. Epidemiológia és patomechanizmus

A pikkelysömör egy krónikus, autoimmun, papulosquamosus dermatológiai betegség. Felnőttkori prevalenciája 0,51-11,43% közötti, átlagosan 2% körüli, előfordulását a genetika, az életkor, a környezet és a földrajzi régió is meghatározza [10, 11]. A genetikai prediszpozíció hátterében számos psoriasis fogékonysági gént azonosítottak (psoriasis susceptibility gene, PSORS), az egyik legfontosabb gén a PSORS 1 – 6p21 – HLA-Cw6. Megfigyelték, hogy a fogékonysági gének nemcsak a multifaktoriális betegség korai kialakulásában (I. típus), hanem a lefolyásában, a

súlyosságában (pl.: koinfectio), a társbetegségek megjelenésében (pl.: obesitas), a klinikai fenotípusban (psoriasis guttata), a terápiás válaszban és az arthritis psoriatica korai társulásában is szerepet játszanak [12]. A kórkép életkori megjelenésében, eloszlásában bimodális jelleg mutatkozik, az I. típus 40 éves életkor alatt, a II. típus 60 éves életkor felett fejlődik ki [13]. A környezeti tényezők, mint a fertőzés, a stressz, a dohányzás, a gyógyszerek (pl.: β-blokkoló, lítium, antimaláriás szerek, interferon, terbinafin imiquimod, programmed cell death protein 1 checkpoint inhibitorok) mellett az egyenlítőtől való nagyobb távolság és a kaukázusi faj is szerepet kap a betegség kifejlődésében [14-17].

A psoriasis kialakulására más IMID-ekhez (pl.: Crohn-betegség, colitis ulcerosa) hasonlóan jellemző, hogy a genom (beteg genetikai mintája), az exposom (környezet változatos kihívásai), a microbiom (bél microbióta összetételében előforduló változások), és az immunom (intestinalis mucosa reaktivitásának változása) bonyolult és kölcsönös egymásra hatásának eredményeképpen (interactom) alakul ki az inflammatio [18].

Az immun-mediált gyulladás kialakulásában egyrészről a veleszületett immunrendszer túlzott reakciója, az antigén-prezentáló sejtek aktiválódása, másrészről az adaptív immunrendszer kóros, gyulladásos válasza áll. Ennek során az interleukin (IL) 23 és az IL-12 közreműködésével a T-helper (Th) 0 sejtek, Th17, és Th1 útvonal irányába történő aktiválódása történik, melyhez hozzájárul a CD4+CD25+FOXP3+ (cluster of differentiation 4+, 25+, forkhead box P3+) regulatórikus T-sejtek expressziójának csökkenése. Mindezek következtében extrém mértékű citokin termelés indul meg, melyek közül kiemelendő az IL-17A, IL-17F, IL-17A/F, IL-17C, IL-22, illetve a tumor nekrózis faktor alfa (TNF-α) és az interferon gamma (IFN-γ) képződése (1. ábra). A végeredmény a keratinocyták abnormális proliferációja, differenciációja, acanthosis, papillomatosis, parakeratosis, fokozott angiogenesis, neutrofilek beáramlása, epidermisben Munro-féle microabscessusok kialakulása, összességében a betegségre jellemző patológiás gyulladás [19, 20].



1. ábra: A psoriasis patomechanizmusának hipotetikus modellje

Kárpáti et al. és Martin et al. alapján saját szerkesztés [19, 20].

IL: interleukin, Th: T-helper sejt, TNF-α: tumor nekrózis faktor alfa, IFN-γ: interferon gamma, CD4+CD25+FOXP3: cluster of differentiation 4+, 25+, forkhead box P3+.

2.1.2. Klinikai tünetek, betegségtípusok

Klasszikus esetben a klinikai tüneteket az erythema (bőrpír), infiltráció (beszűrtség), desquamáció (hámlás) triásza határozza meg. A leggyakrabban előforduló, plakkos formában a parakeratotikus hámlást mutató bőrtünetek jellemzően a fejtető, a könyök, a térd és a gluteális régió felett lokalizálódnak. Középsúlyos és súlyos esetekben a gyulladás testszerte nagyobb bőrfelületre is kiterjedhet, szövődményes esetben a bőrfelszín 90%-át elérő vagy meghaladó inflammatio léphet fel (erythroderma psoriaticum) [13]. A plakkos forma mellett klasszikusan megkülönböztetünk még guttált (psoriasis guttata), inverz (psoriasis inversa) és pustulosus (psoriasis pustulosa) típusokat, az utóbbi lehet generalizált (von Zumbusch), palmoplantaris vagy acrodermatitis continua Hallopeau [1, 13].

2.1.3. Arthritis psoriatica, körömtünetek

A psoriasisos betegek megközelítőleg egy harmadában ízületi érintettség, arthritis psoriatica alakul ki, a fellépő gyulladást nagymértékű fájdalom, funkcionális korlátozottság és ízületi destrukció jellemzi. Lokalizáció és gyakoriság tekintetében megkülönböztetünk aszimmetrikus (70%), szimmetrikus (15%), distalis interphalangealis (5%), arthritis mutilans (5%) és spondylitises (5%) formákat. A legrosszabb prognózisú a súlyos destrukcióhoz vezető mutiláló forma [21, 22].

A mozgásszervi betegség legtöbbször fokozatosan alakul ki, az esetek 65-70%-ában az ízületi tünetek már a meglévő bőrbetegséghez társulnak, 10-15%-ában a mozgásszervi és bőrpanaszok egy időben fejlődnek ki, míg 15-20%-ában az ízületi tünetek a dermatológiai érintettséget megelőzik („arthritis psoriatica sine psoriasis”) [22].

Az arthritis psoriaticára jellemző a distalis interphalangealis (DIP) ízületek érintettsége, szemben a rheumatoid arthritis lefolyásával, ahol a kéz kisízületi érintettség elsősorban a proximalis interphalangealis (PIP) és a metacarpophalangealis (MCP) ízületekben jelentkezik. Az ízületi gyulladást az íntapadási helyek (enthesitis) és az ínhüvelyek inflammatioja kíséri, ennek fizikai vizsgálattal észlelhető tünete a „kolbászujj”-nak nevezett dactylitis, amelyre egyetlen ujjon a distalis és a proximalis interphalangealis arthritis mellett kialakuló tenosynovitis (ízületi belhártya és ínhüvelygyulladás) jellemző. A gerincre lokalizált forma a kisízületek gyulladásával (spondyloarthritis), a sacroiliacalis ízület legtöbbször egyoldali gyulladásával és

parasyndesmophyta képződéssel jellemezhető, mely utóbbit a spondylitis ankylopoeticára típusos syndesmophyta képződéstől kell megkülönböztetni [22-24].

Az arthritis psoriaticában megjelenő elváltozások radiológiai vizsgálatokkal (hagyományos röntgen, mágneses rezonancia) mutathatók ki. A kézfelvételen a distalis interphalangealis ízületben a középső phalanx részleges lysise (pencil) és a distalis phalanx másodlagos csontújdonképződése (cup) hozza létre a „pencil-in-cup" elváltozást. Ezek mellett az íntapadási helyek gyulladása és esetleges csontosodása, gerinc érintettség esetén szalagmeszesedések, parasyndesmophyták ábrázolódnak [22, 25].

Általánosan használt klasszifikációs kritériuma a CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), 3 pont teljesülése esetén kell psoriasishoz kapcsolt ízületi gyulladásra gondolni. Felosztása a következő; 1. jelenleg fennálló psoriasis (2 pont az összes többi válasz 1 pont), psoriasis az anamnézisben vagy a családi anamnézisben, 2. köröm dystrophia, 3. reumatoid faktor negativitás, 4. dactylitis, 5. juxtaarticularis csontújdonképződés [26]. Az arthritis psoriatica aktivitásának monitorozása, a kezelés eredményességének értékelése perifériás ízületi érintettség esetén a Disease Activity Score (DAS) 44 ízületre vonatkozó mércével, gerincérintettség fennállásakor a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) kérdőívvel történik [22]. Az ízületi érintettség ambuláns vizsgálat vagy betegágy melletti gyors eldöntésében segítségünkre lehet a „carpal squeeze" vagy „carpalis szorítás", azaz a carpalis kéztőcsontok összenyomása, illetve ökölképzésnél a metacarpusok distalis, prominálló részének (bütyök) eltűnése.

A pikkelysömörös betegek mintegy 50%-ában, az arthritis psoriaticás betegek közel 80%-ában körömtünetek jelentkezhetnek, mely lehet körömlemez pontozottság (Beau-pont), körömlemez alatti sárga foltok (olajcsepp tünet), onycholysis, onychodystrophia. A körömérintettség mérése a Köröm Psoriasis Súlyossági Index (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) segítségével történik, mely a körmöt négy negyedre osztva 0 és 8 pont között értékeli a köröm mátrix (pontozottság, leukonychia, erythemas maculak a lunulában, morzsalékony körömlemez), illetve a körömágy (onycholysis, szálkabevérzés, olajcsepp tünet, körömágy hyperkeratosis) érintettségét [27].

2.1.4. Komorbiditások

A bőrtünetek mellett további súlyos terhet jelentenek a társbetegségek, legfőképpen a metabolikus szindróma, vagyis a cardiovascularis betegségek, az obesitas, a hypertonia, a diabetes mellitus és a dyslipidaemia [28-30]. Az arthritis psoriaticával való társulás súlyosabb állapotot feltételez, megléte előre jelzi a magasabb cardiovascularis morbiditást és mortalitást [31, 32].

Jelenleg randomizált kontrollált vizsgálatok (randomized controlled trial, RCT) nem állnak rendelkezésre a terápia hatására bekövetkező cardiovascularis rizikó csökkenésére vonatkozóan psoriasisban. Rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetén retrospektív és prospektív vizsgálatok metaanalízise feltételezte a methotrexat és a biológiai gyógyszerek (TNF-α gátló) kezelés mellett a cardiovascularis események csökkenését [33-35]. A psoriasisos betegek körében végzett vizsgálatok egyaránt a methotrexat és a TNF-α gátló terápia melletti kedvező hatásról számoltak be [35, 36]. Mindazonáltal prospektív vizsgálatok egyelőre nem igazolták ezen szisztémás kezelések cardioprotektív hatását [37, 38]. Az eltérő eredmények hátterében a vizsgálatok másfajta felépítése, a különböző kontroll csoportok és a kezelések különféle klasszifikációja állhat [39, 40].

A metabolikus szindróma mellett a leggyakrabban társuló betegségek a májfibrosis, az inflammatorikus bélbetegségek (Crohn-betegség, colitis ulcerosa), a malignus kórképek (lymphoma, T-sejtes lymphoma, nem melanoma bőrtumorok), a krónikus vesebetegség és a fertőző betegségek (Streptococcus pyogenes által okozott pharyngitis, herpes zoster, pneumonia) [41-48]. Közlésre került még az aurával jelentkező migrénes fejfájás és az alacsony D-vitamin szint gyakoribb előfordulása is [49, 50].

A pikkelysömörös betegek körében a testi panaszok mellett az egyik legjelentősebb terhet a mentális betegségek jelentik. A pszichológiai és pszichiátriai panaszok közül a hangulatzavar, a szorongás, a depresszió, az öngyilkossági gondolatok és kísérletek, valamint a befejezett öngyilkosságok fordulnak elő nagyobb valószínűséggel, melynek hátterében újabban a proinflammatorikus útvonal aktiválódását, a psoriasisban és a depresszióban egyaránt emelkedett IL-1 és IL-6 szintet feltételezik [51, 52]. A kohorsz tanulmányok egy nemrégiben végzett metaanalízise

ugyanakkor megkérdőjelezte a psoriasis, illetve az öngyilkossági kísérletek, a befejezett öngyilkosságok közötti asszociációt [53].

2.1.5. A psoriasis kezelése

A psoriasis terápiás palettája a helyi kezelést, a fényterápiát, a szisztémás kezelést, azon belül a szintetikus és biológiai terápiát foglalja magában (2. ábra).

Lokálisan a parakeratotikus réteg leválasztását, a keratolízist (5-10% szalicilsav, tejsav, karbamid, kén, ásványi anyag tartalmú fürdő) követően aktív terápiaként lokális kortikoszteroid (enyhe, közepes, erős, szuperpotens), D3-vitamin analóg (tacalcitrol, calcipotriol), calcineurin inhibitor (pimecrolimus, tacrolimus), retinoid (tazarotén), illetve dithranol, kátrány alkalmazható [54].

Kiterjedtebb esetekben fénykezelés – szűk spektrumú UV-B sugárzás (narrowband ultraviolet B, nbUVB) vagy psoralen kapszula és UV-A sugárzás (psoralen and ultraviolet A, PUVA) – indikálható kontrollált körülmények között.

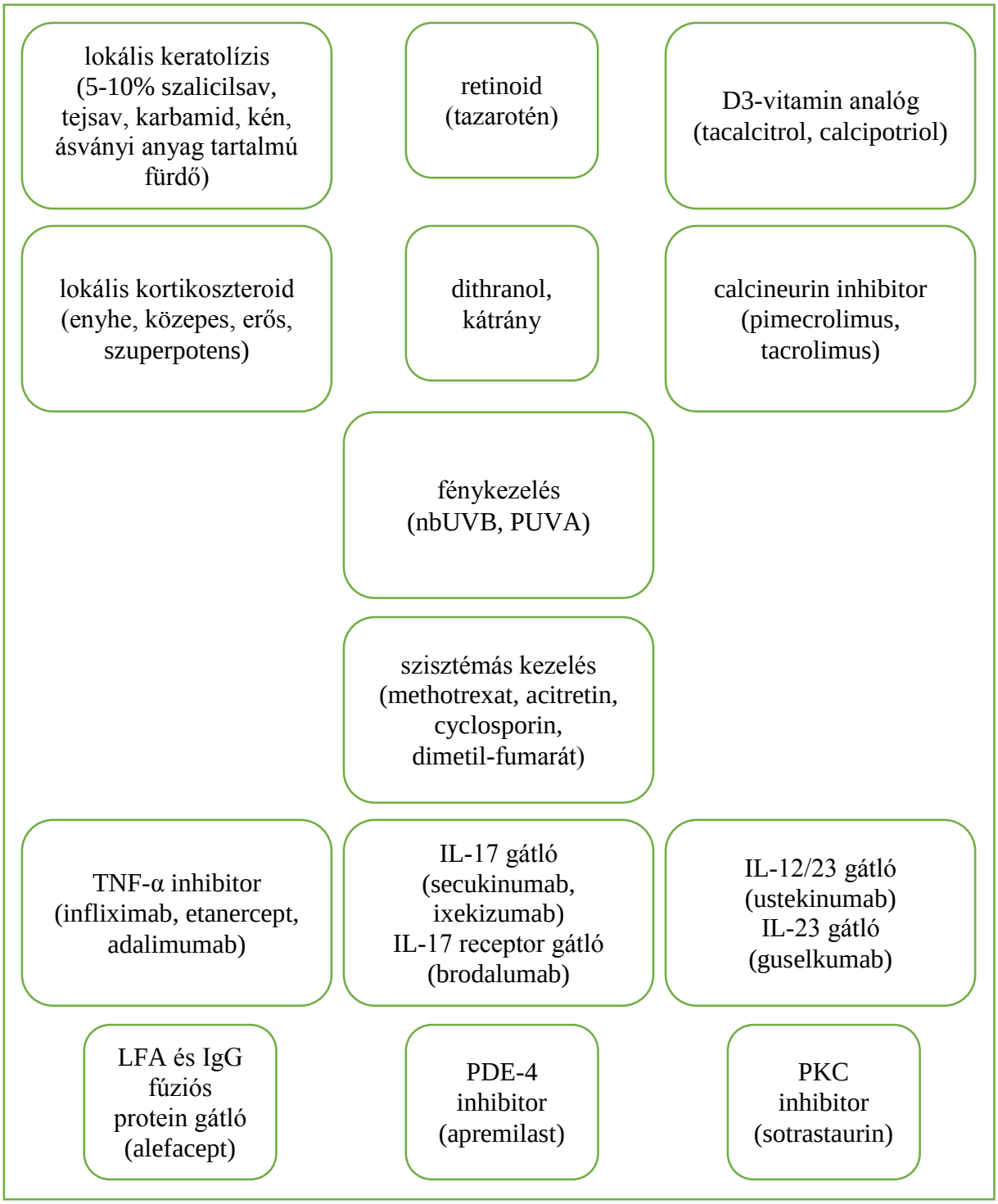
Középsúlyos, súlyos esetekben szisztémás szintetikus kezelés (methotrexat, acitretin, cyclosporin, dimetil-fumarát) vagy szisztémás biológiai kezelés adható. Utóbbiak lehetnek TNF-α inhibitorok (infliximab, etanercept, adalimumab), IL gátlók (IL-12/23 gátló ustekinumab, IL-17 gátló secukinumab vagy ixekizumab, IL-17 receptor gátló brodalumab és IL-23 gátló guselkumab), leukocytafunkció-asszociált és immunglobulin (Ig) G fúziós protein gátló (alefacept), foszfodiészteráz-4 inhibitor (apremilast), illetve protein kináz C inhibitor (sotrastaurin). Számos egyéb szerrel zajlik klinikai vizsgálat, ezek közül a JAK (janus kinase) inhibitor tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib, solcitinib, a STAT (signal transducer and activator of transcription) inhibitorok, a szfingozin-1-foszfát receptor gátló ponesimod, az IL-23 gátló tildrakizumab és mirikuzumab, valamint a CD6 gátló itolizumab tűnnek ígéretesnek [13, 55-58].

Az arthritis psoriatica és a psoriasis gyógyszeres terápiája részben átfed (methotrexat, infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, apremilast), de arthritis psoriaticában további szintetikus (leflunomid) és biológiai szerek, TNF-α gátlók (golimumab, certolizumab-pegol) is adhatók a betegség kezelésére [7, 59]. A TNF-α gátlók közül a monoklonális ellenanyagok mind a szolúbilis, mind a membránhoz kötött TNF-α-t gátolják (infliximab, adalimumab, certolizumab-pegol,

golimumab), komplementet fixálnak, apoptózist és sejtlysist indukálnak, míg a szolúbilis TNF-α gátló (etanercept) csak a nem kötött formát gátolja, utóbbi hatások nélkül [7].

A klinikai vizsgálatok jelenleg a TNF-α biohasonlók (lejárt szabadalmú biológiai gyógyszerek másolat készítményei), a különböző IL gátlók, a JAK inhibitorok, a protein kináz C inhibitorok, a CAM (cell adhesion molecule) inhibitorok és a kemokin receptorok területén zajlanak, melyekből remélhetőleg számos új eredményes és hatékony molekula kerül regisztrálásra a közeljövőben.

A biológiai komplexitás megértéséhez új megközelítések és eszközök szükségesek, amelyet a biológiai molekulák kapcsolódó csoportjainak átfogó tanulmányozásával határoztak meg, és az „omics" (pl.: genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics) elnevezést kapta [60]. A távoli jövőben ezek terápiás befolyásolhatósága is elképzelhetővé válik.



2. ábra: A psoriasis kezelési lehetőségei

Menter et al, Campanati et al., Molinelli et al., Sbidian et al., Manicassamy et al. és Poór et al. alapján saját szerkesztés [7, 54-58].

NbUVB: szűk spektrumú UV-B sugárzás, PUVA: psoralen kapszula és UV-A sugárzás, IL: interleukin, TNF-α: tumor nekrózis faktor alfa, LFA: leukocytafunkció-asszociált,

IgG: immunglobulin G, PDE: foszfodiészteráz-4 inhibitor, PKC: protein kináz C inhibitor.

2.1.6. A pikkelysömör betegség-súlyosság mércéi

Az európai konszenzus szerint a plakkos psoriasis súlyosságát három klinikai mérce segítségével definiálhatjuk. Ezek a bőrgyógyászat-specifikus életminőséget mérő DLQI, a bőrtünetek súlyosságát leíró PASI és a Body Surface Area (BSA), utóbbi a bőrérintettség testfelszín százalékban kifejezett értékét jelenti [3, 61, 62]. Az európai egyezség, a „rule of tens" értelmében a PASI ≤10 és BSA ≤10 és DLQI ≤10 enyhe, míg a PASI> 10 vagy BSA> 10 és DLQI> 10 középsúlyos vagy súlyos psoriasist jelent, melyben szisztémás kezelés javasolt [61, 63]. Egy 2015-ös, európai irányelv értelmében a psoriasisra jellemző jellemvonások (pl.: látható tünetek, kiterjedt fejbőri tünetek, genitalis érintettség, legalább két körmöt érintő onycholysis vagy onychodystrophia, vakaráshoz vezető viszketés, makacs plakkok) megléte esetén az enyhe esetek felértékelődnek és a középsúlyos vagy súlyos kategóriába kerülnek [64].

2.1.7. Betegség-költség psoriasisban Magyarországon

Hazánkban keresztmetszeti kérdőíves vizsgálat keretében mérték fel (2012-2013) két egyetemi bőrgyógyászati klinika bevonásával a középsúlyos, súlyos psoriasishoz kapcsolható betegség-költségeket. A kutatás beválogatási kritériuma a PASI> 10 és DLQI> 10 vagy szisztémás (szintetikus vagy biológiai) kezelés volt. A költség kalkuláció társadalmi nézőpontból történt, a direkt egészségügyi költségeket, a direkt nem egészségügyi költségeket és az indirekt költségeket figyelték meg retrospektív módon, az elmúlt 12 hónapra vonatkozóan. A direkt egészségügyi költségek magában foglalták a pikkelysömör betegséghez kapcsolódó orvosi vizeteket (háziorvos, szakorvos, hospitalizáció) és a szisztémás terápia költségét (szintetikus és biológiai). A direkt nem egészségügyi költségek tartalmazták az utazás (betegszállítás, utazási költség, utazási utalvány), az informális ellátás és a beteget terhelő (out of pocket) kiadások (vény nélküli termékek, nem támogatott szolgáltatások) költségét. Az indirekt költségek pedig a betegség okozta termelékenység kiesést (betegszabadság, átmeneti keresőképtelenség) ölelték fel. A mintában (N = 200) többségben voltak a biológiai terápiában részesülő betegek (53%), így a teljes betegség-költség (átlagosan 9254 euró/beteg/év) jelentős részét a direkt költségek (86%) tették ki, a biológiai gyógyszeres kezelés a teljes költség jelentős részét (79%) adta [65].

A biológiai terápiás kezelésben részesülő betegek ezzel párhuzamosan jelentősen jobb állapotban voltak (PASI, DLQI), mint a hagyományos szisztémás kezelésben részesülő, illetve a szisztémás kezelés nélküliek alcsoportja. A biológiai kezelt csoport EQ-5D index értéke azonban csak a hagyományos szisztémás kezelésben részesülőkétől különbözött szignifikánsan. Ugyanakkor mindhárom alcsoportban alacsonyabb EQ-5D-3L index értéket mértek, mint a korra és nemre egyeztetett lakossági átlag, ami a psoriasissal összefüggő életminőség terheket támasztja alá hazai adatokkal [65]. A PASI, a DLQI és az EQ-5D kérdőívet saját kutatásunkban is használtuk, melyekről a 4. Módszerek 4.3.1. Psoriasis Area and Severity Index (PASI), 4.3.3. Dermatology Life Quality Index (DLQI), 4.3.2. EQ-5D-3L és EQ-5D-5L fejezetekben részletesen értekezem.

A hazai betegség-költség nemzetközi összehasonlításban alacsonynak, közepesnek (alsó középkategória) mondható, bár korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok, különösen a közép-kelet-európai régióban, és a tanulmányok módszertani különbözőségei miatt az összehasonlítás csak hozzávetőleges lehet [65]. Nemzetközi szakirodalmi adatok a psoriasis tekintélyes gazdasági terhéről és a betegség-költségek a hospitalizáció, a beteg által fizetett és az indirekt költségek területéről a szisztémás terápia irányába való eltolódásáról számoltak be az elmúlt évek során [66].

2.2. A psoriasis és az életminőség

A psoriasisos bőrtünetek jelentős terhet jelentenek a betegek életminőségére [67]. A dermalis tüneteken túl megjelenő extracutan manifesztációk, illetve a gyakran előforduló pszichoszociális problémák még tovább növelik a betegség terhét [68, 69]. A psoriasis egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt hatása így tovább fokozódik, jelentős testi és pszichológiai gondot okozva [70, 71]. Tudományos vizsgálatokban a psoriasis életminőségre gyakorolt hatása olyan egyéb krónikus betegségek terhéhez bizonyult hasonlónak, mint a végstádiumú veseelégtelenség, a cardiovascularis betegségek, a diabetes mellitus, a rosszindulatú daganatok vagy a látásproblémák [72, 73].

A psoriasisban szenvedő betegek körében készült egyik tanulmány rámutatott, hogy a kórkép a testi és a pszichés, érzelmi hatások mellett nagy szociális terhet jelent a

hétköznapi életben. A súlyosabb pikkelysömörös betegek hajlamosabbak kritikusabban megítélni a betegségük kezelőorvosi vezetését és az esetleges terápiás ineffektivitást [74, 75]. A psoriasis fizikai és érzelmi terhe a betegek munkaképességére is negatív hatású, a munkából való hiányzás aránya magasabb a pikkelysömörös betegek, mint munkatársaik esetében [76]. A kórkép pénzügyi terhét a munkából való kiesés mellett a betegség súlyosságával arányosan növekvő gazdasági kiadások még tovább fokozzák [66].

A pikkelysömörös betegek gyakran tapasztalnak nehézséget a problémákkal való megküzdés (maladaptív coping mechanizmus), a testkép probléma, az önbecsülés, a stigmatizáció, a szégyen és a külső megjelenés miatti zavartság területén [77]. A gyakran használt megküzdési mechanizmusok közül a pikkelysömörről való beszélgetés, a bőrtünetek letakarása, az emberek kerülése szignifikánsan negatív, míg a betegség nem fertőző tulajdonságáról való konzultáció kevésbé negatív hatást gyakorolt az egészséggel kapcsolatos életminőségre [78].

Az előbbiek alapján elmondható, hogy a psoriasis egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt negatív hatása a testi, a pszichés, az érzelmi, a szociális, a munkahelyi és a pénzügyi területen egyaránt megjelenik.

A szakirodalom nem egységes az „egészséggel összefüggő életminőség mércék" fogalom alkalmazásában. Sok esetben gyűjtőfogalomként használják és különböző, a betegek beszámolóján alapuló kimeneteket (patient reported outcome, PRO), egészségi és funkcionális állapot mércéket is ide sorolnak. A következőkben röviden ismertetem a psoriasisban használatos főbb kimenet (outcome) mércéket, melyek között egyaránt van általános egészségi állapot (pl.: EQ-5D), bőrgyógyászat-specifikus életminőség mérce (pl.: DLQI) és psoriasis-specifikus, betegség-súlyossági (pl.: PASI) mérce is.

2.2.1. Általános egészségi állapot és életminőség mércék

Az általános életminőség mércék egyik legismertebb képviselője az EuroQoL Group által 1990-ben kifejlesztett EQ-5D kérdőív, melynek két változata létezik felnőttek egészségi állapotának mérésére [4]. (Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L kérdőívek részletes bemutatásra kerülnek a 4. Módszerek 4.3.2. EQ-5D-3L és EQ-5D-5L fejezetben.)

A Body Surface Area (BSA) a testfelszín nagyságát fejezi ki, illetve dermatológiai vonatkozásban a betegséggel (vagy különböző behatásokkal, pl.: UV expozíció) érintett testfelszín százalékban kifejezett értékét jelöli. Különböző állapotokban, betegségekben

használatos (pl.: gyógyszerek adagolásának kiszámolása, szívteljesítmény mérése, elhízással kapcsolatos szövődmények predikciója, égési sérülések ellátása), psoriasisban bizonyos altípusokban (erythroderma psoriaticum, psoriasis pustulosa) alkalmazható, értéke 0% és 100% között lehet [79].

A psoriasisban alkalmazott, a betegek beszámolóján alapuló általános mércék közé tartozik még a Medical Outcomes Survey Short Form (SF-36), a Health Assessment Questionnaire (HAQ-100), a World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL-100), a Treatment Satisfaction for Medication Questionnaire (TSQM), a Sickness Impact Profile (SIP), a Brief Illness Perception Questionnaire (IPQ) és a Penn State Worry Questionnaire [80].

2.2.2. Bőrgyógyászat-specifikus mércék

A bőrgyógyászat-specifikus mércék legismertebb képviselője a Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Life Quality Index, DLQI). A kérdőív a 10 legfontosabb, életminőséget negatívan befolyásoló részterületet öleli fel, értéktartományának két végpontja 0 (nem terhelt életminőség) és 30 (maximálisan terhelt életminőség) pont, kitöltése rövid időt vesz igénybe, a terápiás válasz a DLQI segítségével könnyen nyomon követhető (1. táblázat) [81, 82]. (A DLQI kérdőív részletes bemutatásra kerül a 4. Módszerek 4.3.3. Dermatology Life Quality Index (DLQI) fejezetben.)

A bőrgyógyászat-specifikus életminőség mércék kevésbé ismert tagja a Skindex, mely a kognitív hatás, a társadalmi hatás, a depresszió, a félelem, a zavarban lét, a harag, a fizikai kellemetlenség és a fizikai korlátok nézőpontjait vizsgálja. Az első verzió 61, a későbbi változat 29 kérdésben méri fel a tünetek, az érzelem és a funkció területén tapasztalt probléma gyakoriságát az elmúlt négy hétre visszamenően. Az ezeket követő továbbfejlesztett változat 16 elemből áll, azt monitorozza, hogy milyen gyakran zavarta a pácienst a betegség adott aspektusa az elmúlt hét során. Értéke 0 (nincs hatás) és 100 (maximális hatás) között helyezkedik el [83-85].

A Questionnaire of Experience with Skin Complaints (QES) kérdőív rövid formája (Short Form of the Questionnaire on Experience with Skin Complaints, SF-QES) a psoriasis szociális és lelki terheit elemzi. A stigmatizáció érzése és a terhelt életminőség a betegséggel összefüggő stressz új aspektusait nyitja meg a krónikus bőrbetegségben

szenvedő betegek körében. A kérdőív négy dimenzióba rendezhető (1. önbecsülés érintettsége és visszavonultság, 2. megtapasztalt visszautasítás, 3. betegség elrejtése/palástolása, 4. nyugalom) 23 elemet tartalmaz. A válaszskála értéke elemenként 0 (minimum érték) és 4 (maximum érték) között változhat. A SF-QES kiszámolásához az egyes dimenziókhoz tartozó elemek válaszskáláinak átlagát veszik figyelembe és összeadják azokat. A „nyugalom" dimenzió pontértéke negatív értékkel számolandó, így az összpontszám -4 és 12 között mozog, a magasabb pontérték erősebb stigmatizációt jelez. Az értékelt időtávot nem határolja be, csak a tapasztalt negatív élmény gyakoriságát részletezi [86-88].

A bőrgyógyászat-specifikus mércék közé tartozik továbbá a Psoriatic Arthritis Quality of Life Questionnaire (PsAQOL), a Satisfaction with dermatological treatment of hand eczema (DermaSat), a Patient Benefit Index (PBI), az Itch Severity Visual Analogue Scale, a Dermatology Quality of Life Scales (DQoLS), az Impact of Chronic Skin Disease on Daily Life (ISDL), az Itch questionnaire for AD, az Acne treatment adherence tool, a Rosacea Quality of Life (Rosa-QOL), a The Psychosomatic Scale for Atopic Dermatitis (PSS-AD), az Acne Quality of Life Index (Acne-QOLI), a Freiburg Life Quality Assessment (FLQA), a Quality of Life Index for Atopic Dermatitis (QoLIAD), az Acne Quality of Life (Acne-QoL), a Scalpdex: quality of life for scalp dermatology, a Dermatology Specific Quality of Life (DSQL) és az Adjustment to Chronic Skin Diseases Questionnaire [80].

2.2.3. Psoriasis-specifikus mércék

A Psoriasis Kiterjedési és Súlyossági Index (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) egy psoriasisra specifikus súlyossági mérce. A 0 (minimum) és 72 (maximum) pont közötti tartományú pontérték számításában az összaktivitás (erythema, infiltráció, desquamáció összege) a kiterjedtségi terület és a terület-specifikus szorzó egyaránt szerephez jut [3]. A kis terjedésű bőrtünetek esetén kevéssé szenzitív, azonban a randomizált kontrollált vizsgálatokban, a klinikai és a finanszírozói döntéshozatalban meghatározó [79]. A betegek által kitöltött, módosított verziója a Self-Adminstered Psoriasis Area and Severity Index (SAPASI) (1. táblázat) [89]. (A PASI kérdőív részletes bemutatásra kerül a 4. Módszerek 4.3.1. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) fejezetben.)

A közelmúltban (2013) az EQ-5D-5L általános életminőség mérce továbbfejlesztésének eredményeképpen jött létre a psoriasis-specifikus EQ-PSO kérdőív. Az EQ-5D kérdőívben meglévő öt dimenzió (mozgékonyság, önellátás, szokásos tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/depresszió) számát további kettővel növelték, mely a bőr irritáció (pl.: viszketés) és az önbizalom területét méri fel a kitöltés napján. Az EQ-5D-5L-hez hasonlóan ötfokozatú válaszskálát alkalmaz. A kérdőív által leírható legjobb állapot az „1111111", a legrosszabb az „5555555", az egészségi állapotok száma 5^7 (= 78 125) lehet [90]. A kérdőív pszichometriai jellemzőiről egyelőre kevés adat áll rendelkezésünkre és ismereteink szerint hasznosság értékkészletet is csak az Egyesült Királyságban fejlesztettek ki hozzá. Ezen túlmenően az EQ-PSO kérdőív jelenleg nem rendelkezik validált magyar verzióval, így a kutatásunk során nem volt alkalmunk használni.

A klinikai vizsgálatok fontos tagja az orvosok globális értékelő indexe (Physician's Global Assessment, PGA), segítségével lokalizált és kiterjedt bőrtünetek értékelésére egyaránt sor kerülhet. A kérdőív egyik, úgynevezett statikus változatában (korábbi státusztól független értékelés) a betegség súlyosságát értékeli az orvos adott pillanatra vonatkozóan. A kérdőív másik, úgynevezett dinamikus változatában (korábbi státusztól függő értékelés) az orvos a kezdeti értékhez történő változást értékeli egy 11 fokozatú skálán. Tartománya -5 és 5 közötti, a negatív értékek rosszabbodásra utalnak, a 0 érték minimális változást (±10%) vagy változatlanságot jelent, a pozitív értékek javulást jelentenek. Mivel a dinamikus kérdőív előfeltétele, hogy az orvos pontosan visszaemlékezzen az eredeti állapotra, az ezzel kapcsolatos bizonytalanság miatt a PGA statikus változata terjedt el. Értékelése általában egy hétfokozatú skálán történik, ahol 0 a tünetmentes, 1-6 között psoriasisos súlyossági értékek szerepelnek növekvő sorrendben, de létezik ötfokozatú és hatfokozatú verziója is [79, 91].

A Psoriasis Symptom Inventory (PSI) egy nyolc elemből (viszketés, fájdalom, égés, szúrás, repedés, hámlás, korpádzás, bőrpír) álló mérce, mely a psoriasis tüneteinek súlyosságát monitorozza az elmúlt 7 napra vagy 24 órára vonatkozóan. A válaszok egy ötfokozatú skálán mozognak (egyáltalán nem, enyhe, mérsékelt, súlyos, nagyon súlyos), az összpontszám 0 és 32 közötti tartományban található, a magasabb pontérték súlyosabb állapotot jelöl [92, 93].

A Psoriasis Disability Index (PDI) az első psoriasis-specifikus életminőség mércék közé tartozik, melyet az 1985-ös bemutatása óta 16 különböző nyelvre fordítottak le és validáltak. A 15 kérdésből álló kérdőív a betegek hétköznapi tevékenységét, a személyes kapcsolatait, a szabadidős tevékenységét és a munka/iskola/bőr kezelési nehezítettséget monitorozza az elmúlt négy hétre visszamenően, a válaszok egy négyfokozatú skálán találhatóak (egyáltalán nem, kicsit, meglehetősen, nagyon). A kapott pontérték 0 és 45 pont közötti tartományban helyezkedik el, a magasabb pontszám nagyobb életminőségre gyakorolt terhet mutat [94, 95]. A magas padlóhatás (floor effect, a pontszámok minimumértéknél való csoportosulása), a válaszok szuboptimális eloszlása, az alacsony elemek közötti különbségtételi funkció (differential item functioning) miatt a kérdőív validitását megkérdőjelezték [96, 97].

A Psoriasis Life Stress Inventory (PLSI) egy 15 elemből álló eszköz, mely a psoriasis-asszociált stresszt, társadalmi stigmát és szorongást méri fel az elmúlt négy hétre visszatekintve. A válaszok értéke egy négyfokozatú skálán (egyáltalán nem, csekély, mérsékelt, jelentős mértékű), összpontszáma 0 (minimum) és 45 (maximum) pont között mozoghat. Kezdetben leírták a magasabb pontértékek és a psoriasis súlyossága, a kozmetikailag zavaró lokalizáció, a fellángolások száma és a kifejezetten viszkető panaszok közötti összefüggést [98, 99]. Későbbi vizsgálatok felvetették a betegség kialakulásának idejével való inverz korrelációt, azonban nem találtak szignifikáns összefüggést a betegség fennállási idő és a klinikai súlyosság között [100].

A Psoriasis Index of Quality of Life (PSORIQoL) egy 25 részből álló kérdőív, melyet az egészséggel összefüggő életminőség pszichoszociális aspektusainak (pl.: társadalmi nehézségek, önbizalom, zavarban lét, hétköznapi tevékenységekben való akadályoztatottság) monitorozására fejlesztettek ki psoriasisos betegek számára, mely a kitöltés pillanatára vonatkozik. Az értéktartomány 0 és 25 pont között található, egy válasz egy pontot ér, a magasabb pontérték rosszabb életminőséget jelez [101, 102].

A psoriasis-specifikus mércék közé tartozik továbbá a Comprehensive Appraisal of Life Impact of Psoriasis (CALIPSO), a Pruritus assessment tool for psoriasis, a Patient Report of Extent of Psoriasis Involvement (PREPI), az Impact of Psoriasis Questionnaire (IPSO), a Psoriasis Empowerment Enquiry in Routine Practice (PEER), a Nail Psoriasis Questionnaire (NPQ10), a Psoriasis Quality of Life Questionnaire (PQLQ), a National

Psoriasis Foundation Score (NPF-PS) és a Pictorial Representation of Illness and Self Measure (PRISM) [80].

2.2.4. Kombinált mércék

A Salford Psoriasis Index (SPI) egy PASI alapú értékelési rendszer, mely a pszichoszociális terheket és a korábbi kezeléseken (korábbi szisztémás terápia, kórházi felvétel, erythrodermás epizódok száma) alapuló betegség-súlyosságot egyesíti. A kérdőív rövidítése egyben a vizsgált területekre is utal angol nyelven, SPI (signs, psychosocial disability, interventions). A PASI értékét egy skála segítségével konvertálják (0-10 pont), a pszichoszociális terheket egy, a kitöltés napjára vonatkozó vizuális analóg skála (0-10 pont) monitorozza, emellett a betegek anamnesztikus adatai (0-5 pont) is rögzítésre kerülnek (1. táblázat) [103].

A Simplified Psoriasis Index a Salford Psoriasis Index módosított változata, ahol PASI helyett egy funkcionális és pszichoszociális szempontból fontos, bőrfelszínekre súlyozott klinikai érték szerepel. A kitöltés napjára vonatkozóan értékeli a 13 eleme a betegség terhét, pontértéke minimálisan 0, a három részterület pontértéke maximálisan 50+10+10 lehet [104, 105].

A Koo-Menter Psoriasis Instrument (KMPI) az orvos és a beteg egészséggel összefüggő életminőség értékelését és a betegség fizikai aktivitását egyaránt magában foglaló diagnosztikus algoritmus. A kérdőív beteg által kitöltött, első része a betegséggel kapcsolatos 12 kérdést nevesít (0-10 pont) az elmúlt hónapra visszatekintve, emellett a testfelszínen észlelt pikkelysömör jelenlegi helyére, illetve az ízületi panaszok meglétére kérdez. A kérdőív orvos által kitöltött, második része testfelszíni érintettséget, a pikkelysömör súlyosságát és a fototerápia lehetőségét monitorozza, célja a szisztémás terápia alkalmasságának meghatározása [106].

A Comprehensive Assessment of the Psoriasis Patient (CAPP) a klinikai tünetek (5 pontos PGA) és a betegek által jelentett eredmények (vizuális analóg skála, VAS) átfogó értékelését olvasztja egybe a psoriasis altípusaiban (plakk, inverz, hajas fejbőr, köröm, palmoplantaris, genitalis psoriasis). A Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) kutatócsoport 2015-ben mutatta be ezt az értékelő rendszert, melynek célja a pikkelysömör okozta terhek pontos felmérése volt [107].

A jövőbeli tervek, elképzelések szerint olyan kutatócsoportok kialakítása lenne ideális, mely a felterjesztett mércéket a klinikai tünetek és a betegek beszámolóján alapuló kimenetek mentén vizsgálná és értékelné [108, 109].

1. táblázat: A bőrgyógyászat-specifikus, a psoriasis-specifikus és a kombinált mércék felosztása a vizsgált terület szerint

Mérce típusa/vizsgált terület	**Betegség-súlyosság**	**Életminőség**
Bőrgyógyászat-specifikus mérce	-	**DLQI***, Skindex, QES
Psoriasis-specifikus mérce	**PASI***, PGA, PSI	EQ-PSO, PDI, PLSI, PSORIQoL
Kombinált mérce	SPI, KMPI, CAPP	

* A félkövéren szedett mércék kerültek felhasználásra a kutatás során.

DLQI: Dermatology Life Quality Index, Skindex: Skindex 29 vagy Skindex 16, QES: Questionnaire of Experience with Skin Complaints, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, PGA: Physician's Global Assessment, PSI: Psoriasis Symptom Inventory, EQ-PSO: EQ-5D-5L psoriasis-specifikus továbbfejlesztése, PDI: Psoriasis Disability Index, PLSI: Psoriasis Life Stress Inventory, PSORIQoL: Psoriasis Index of Quality of Life, SPI: Salford Psoriasis Index, KMPI: Koo-Menter Psoriasis Instrument, CAPP: Comprehensive Assessment of the Psoriasis Patient.

2.3. Hasznosságmérés, preferencián alapuló általános mércék

Egészség-gazdaságtani értelemben a hasznosság (utility) egy specifikus egészségi állapot vagy kimenet preferáltságának a mércéje, ahol a preferencia a lehetőségek közötti képzeletbeli vagy tényleges választást jelenti. A halált 0-nak, a tökéletes egészségi állapot, a teljes egészség hasznosságát 1-nek tekintjük, és a két végpont között elhelyezkedő egészségi állapotok meghatározott hasznosság értékkel rendelkeznek [110].

Mérése történhet közvetlenül (direkt módszer) vagy közvetetten (indirekt módszer). A hasznosságmérés klinikai és gazdasági döntéshozatalban betöltött jelentősége kiemelkedő, hiszen a hasznosság értékekből számolják a QALY-t mely a költség-hatékonysági (költség-hasznossági) elemzésekben a megnyert egészséghasznot fejezi ki [111].

2.3.1. Direkt hasznosságmérő módszerek

A direkt hasznosságmérő módszerek esetén kiemelt jelentőségű a kiértékelendő egészségi állapot precíz leírása, kivéve, ha az illető saját állapotának hasznosságát kívánjuk értékelni. Fontos, hogy az egyes állapotok funkcionális jellemzőire és ne a klinikai tünetekre helyezzük a hangsúlyt. A három leggyakrabban alkalmazott direkt hasznosságmérő módszer az időalku (time trade-off, TTO), a standard játszma (standard gamble, SG) és a vizuális analóg skála (visual analogue scale, VAS). További hasznosságmérő módszer a diszkrét választás módszere (discrete choice experiment, DCE: komplex szcenáriók értékelését kell elvégezni), melyre nem térek ki részletesen az értekezésemben (2. táblázat) [110-114].

2.3.1.1. Időalku módszer (time-trade off, TTO)

Az időalku módszer egy képzeletbeli mérlegelés azon két lehetőség között, hogy a rövidebb, de teljes egészségben töltött életet, vagy a hosszabb, de betegséggel terhelt életet választjuk. Az egyén a jelen egészségi állapotát úgy értékeli, hogy a hátralévő életéveiből hány évről mondana le, hogy cserébe visszanyerje a teljes egészségét. A hipotetikus mérlegelés hátterében az a feltevés áll, hogy minél súlyosabb egy állapot, minél inkább terhelt az egészséggel összefüggő életminőség, annál több évet hajlandó az illető feláldozni a teljes egészség visszanyerése érdekében. A mérlegelést módosítja, hogy nagyon távoli jövőről (pl.: 20 éves időtáv, teljes élettartam) vagy egy közelebbi időtávról

(pl.: 10 éves időtáv) kell dönteni, mekkora a legkisebb feláldozható időkeret, illetve a hátralévő életévek mekkora részéről mondana le. A döntés különbözhet például egy egyetemista és egy nyugdíjas ember esetén, a fiatalabb generáció értékítélete vélhetően más lesz, hiszen a távoli jövőről kell döntést hoznia, ami a bizonytalanság miatt kisebb jelentőségűnek tűnhet. Az adott döntést befolyásolhatja az életkoron kívül a válaszadó neme, jelen egészségi állapota, saját élettartamával kapcsolatos elvárása, munkaviszonya, családi státusza (pl.: házastárs, gyermek), hite a halál utáni életben és további szubjektív tényezők is [112, 114]. A hasznosság értéket úgy számoljuk, hogy 1-ből kivonjuk a feláldozni hajlandó életévek és az időkeret hányadosát (pl.: 10 éves időtáv esetén 1 évet áldoz fel a teljes egészségért → 1 – 1/10 = 0,9). „Non-trader”-nek nevezzük, aki az általa értékelt állapotok egyikénél sem hajlandó semennyi időt áldozni [112, 114].

Az időalku módszert kritika érte az alkalmazhatóság (feasibility) területén. Egyrészről az időalku hasznosság értékei eredeti elképzelés szerint egy kérdező által vezetett interjú során kerültek felmérésre, azonban az idő előrehaladtával a papír alapú, illetve a számítógéppel támogatott önkitöltős módszerek terjedtek el [115, 116]. Számos olyan módszertani, eljárásbeli és analitikai tulajdonságot igazoltak az időalkuval kapcsolatosan, ami befolyásolja az értékelés eredményét. Az időalkunak többféle módszertani variációja létezik a szakirodalomban attól függően, hogy például csak a halálnál jobb (better than dead – BTD) vagy a halálnál rosszabb (worse than dead – WTD) állapotok értékelésére is lehetőség nyílik. További variációk az alkalmazott időtáv, a válaszkeresési mód (választás alapú – choice-based vagy illesztett indifferencia – matching indifference) vagy a legkisebb feláldozható időegység. Az eljárás részleteihez tartozik az adatgyűjtés módja vagy a vizuális szemléltető eszközök használata. Végezetül az analitikai szempontok magában foglalják a kizárási kritériumokat (feladat meg nem értése, enyhébb egészségi állapotok súlyosabbaknál rosszabbra értékelése, „non-trader”-ek), a végpontok definícióját (teljes egészség helyett a betegség hiánya végpont használata), a WTD értékek vizsgálatát (extrém negatív érték befolyásolhatja a hasznosság átlagos értékét) és az időpreferenciát (időben közeli életévek értékesebbnek tűnhetnek, különböző időkeretek alkalmazása) [117].

2.3.1.2. Standard játszma (standard gamble, SG)

A standard játszma egy kockázatvállalási módszer, lényegét tekintve két alternatíva közötti választást jelent, a halálozási kockázat vállalása alapján ítélik meg egy adott egészségi állapot hasznosságát. A két választható opció szerint az egyik lehetőség a jelenlegi, nem teljes egészségi állapotban töltött létezés az élet hátralévő részében, a másik lehetőség szerint pedig a válaszadó egy olyan beavatkozásra szánja rá magát, amellyel visszanyerheti a teljes egészségét, de ennek végrehajtása közben valamilyen eséllyel meg is halhat (pl.: a teljes gyógyulást hozó műtétet 10%-os halálozási kockázat esetén vállalja). Amíg az időalku módszernél az egyén biztosan ismeri a lehetséges kimeneteket, addig a standard játszma módszernél a vizsgált egészségi állapot mellett a megkérdezett ember kockázatvállalási hajlandósága is meghatározza az alternatívák bekövetkezésének valószínűségét. A cél megtalálni azt a valószínűséget, amely mellett a válaszadó a két (biztos és bizonytalan kimenetelű) alternatíva között nem tud dönteni vagy közömbös számára. A vizsgált állapot hasznosságát úgy kapjuk meg, hogy az 1-ből kivonjuk a már közömbös beavatkozás halálozási valószínűségét (mortalitás százalékos kockázatának a századát, pl.: műtét közbeni 10%-os halálozási valószínűséget vállalva → 1 – 0,1 = 0,9). A standard játszma során az azonnali halálozás bekövetkezésének lehetősége miatt általában magasabb hasznosság értékeket kapunk, mint az időalku módszerrel, emellett értékét módosítja az egyén kockázatvállalási kedve is [112, 113].

2.3.1.3. Vizuális analóg skála (visual analogue scale, VAS)

A vizuális analóg skálát, az arányskálát eredetileg fizikai ingerekre adott válaszok mérésére fejlesztették ki, a fájdalom mérésének ma is a legelterjedtebben használt eszköze, életminőség monitorozásra is alkalmas hasznosságmérce. A VAS egy két végén zárt végű egyenes, amelynek a két végpontja egy-egy jól definiált állapotot jelent. A skála egy vízszintes vagy függőleges, többségében skálázott vonal, melynek 0 értékű végpontja legtöbbször az elképzelhető legrosszabb egészségi állapotot, illetve 100 értékű végpontja az elképzelhető legjobb egészségi állapotot jellemzi. A kitöltőnek egy tollvonással kell megjelölni a skálán az értékelni kívánt különböző állapotokat (saját vagy egy pontosan megfogalmazott egészségi állapotok). A vizuális analóg skálán történő preferenciamérés kulcseleme az arányítás. A skálán értékelendő állapotok egymástól mért távolságára kell figyeljen a válaszadó, ezeknek kell tükrözniük a saját preferenciáját az adott állapotra

vonatkozóan. Ha a halál állapotát a válaszadó nem a nulla értékre, hanem annál magasabbra helyezi (pl.: bizonyos állapotokat a halálnál rosszabbnak tart), akkor a teljes egészség és a halál értéke közötti tartományt kell referenciának tekinteni a skálán megjelölt egészségi állapotok hasznosság értékének kiszámolásához. A VAS előnye az egyszerűsége, a magas válaszadási arány, hátránya, hogy a két végpontot általában elkerülik a megkérdezettek, mely torzíthatja az eredményeket [110, 112, 114].

2.3.1.4. A direkt hasznosságmérő mércék összehasonlítása

A háromféle hasznosságmérce (TTO, SG, VAS) általában eltérő eredményt ad, a legmagasabb hasznosságokat a standard játszma módszernél kapjuk, mivel az azonnal bekövetkező halálozási esély mérlegelése miatt az adott egészségi állapotunkat általában jobbnak értékeljük. Az időalku módszernél a jövőre vonatkozó életévekről mondunk le, az egészségi állapot elbírálásánál talán itt kaphatjuk a leginkább reális értéket. A vizuális analóg skálánál az egészségi állapot minősítésének nincs alternatíva-költsége (id est feláldozott haszon nincs, nem kell kockázatot vállalnunk), így legtöbbször ebben az esetben kapjuk a legalacsonyabb hasznosságokat. A különbségek tehát egyfelől abban keresendők, hogy az emberek kockázatkerülők, nehezebben fogadják el a halálozás kockázatát még hipotetikus esetekben is, másfelől pozitív időpreferenciával rendelkeznek, azaz az életünk végén lévő éveket kevésbé tartják értékesnek, így ezekről könnyebben lemondanak. Az időalku és a standard játszma esetén két alternatíva közötti döntéssel adunk választ, míg a vizuális analóg skála esetén egy skála használatával értékelünk. Kimenetek tekintetében az időalku és a vizuális analóg skála esetén biztos, míg standard játszma esetén bizonytalan kimenetekkel számolhatunk. Kivitelezhetőség szempontjából a legkönnyebb a vizuális analóg skála, ezt követi az időalku, majd a standard játszma [112, 113].

2.3.2. Indirekt hasznosságmérő módszerek

Az indirekt módszer esetén egy egészségi állapot kérdőív által leírható, különböző egészségi állapotokat értékelnek direkt preferenciamérő módszerrel, jellemzően nagyobb számú lakossági minta bevonásával. Az így bevizsgált kérdőívek betegek általi kitöltése során nem csak egy képet kapunk a beteg egészségi állapotáról, de társadalmi preferenciákon alapuló hasznosságértékek rendelhetők az egészségi állapotukhoz. Az

indirekt hasznosságmércék így egyidejűleg adnak információt az egészségi állapotról és azok hasznosságáról, preferáltságáról. Az egészségi állapotok értékelése történhet nemcsak a lakosság véleményét tükröző populációs felmérésekkel, hanem az érintett betegcsoportok perspektívájából is (2. táblázat).

2.3.2.1. EQ-5D kérdőív

A leggyakrabban alkalmazott általános egészségi állapot kérdőív az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L, melynek segítségével az egészségi állapotokhoz társadalmi szemszögből meghatározott hasznosság értékek társíthatók, így a betegségek által okozott különböző súlyossági állapotok preferáltsági szint alapján számszerűsíthetővé válnak [118, 119]. Az EQ-5D kérdőív leíró részének hasznosság értékké történő konvertálása így lehetőséget ad arra, hogy a vizsgálatokban az EQ-5D kitöltésével egyrészről felmérjük a beteg egészségi státuszát, másrészről társadalmi preferencia értéket, hasznosságot párosítsunk hozzá, melyet egészség-gazdaságtani elemzésekben lehet felhasználni [112]. A felnőttek mérésére alkalmas kérdőívnek két változata létezik, az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L, az EQ-5D-3L verziójára Magyarországon nem és kor szerint reprezentatív populációs norma áll rendelkezésünkre, melyhez a betegek egészségi állapota hasonlítható [120, 121]. (Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L részletes bemutatásra kerülnek a 4. Módszerek 4.3.2. EQ-5D-3L és EQ-5D-5L fejezetben.)

2.3.2.2. Quality of Well-Being skála (Quality of Well-Being Scale, QWB)

A Quality of Well-Being skála (Quality of Well-Being Scale, QWB) a mobilitás, a fizikai aktivitás és a társadalmi aktivitás funkcionális komponenseit vizsgálja, emellett a tünetekről és a problémákról is egy átfogó képet ad (pl.: látásprobléma, beszédprobléma, hallásprobléma, deformitás, gyengeség, testsúlyprobléma, orvosi segédeszköz használat, korlátozottság). Lakossági mintán vizuális analóg skála (arányskála) módszerrel határozták meg az egyes állapotokhoz tartozó értékeket, a jólléti skála tartománya a 0 (halál) és az 1 (tünetmentes, teljes funkció) között mozog. A 71 elemből álló kérdőív kitöltése hozzávetőlegesen 20 percet vesz igénybe. Az eredetileg interjú keretében kitöltendő kérdőív önkitöltős verziója (Quality of Well-Being Scale-Self Administered, QWB-SA) is kifejlesztésre került [122].

2.3.2.3. Short-Form Six-Dimension (SF-6D) kérdőív

A hat dimenziós (Short-Form Six-Dimension, SF-6D) SF kérdőív a SF-36 egészségi állapot mérce alapján került kialakításra. A SF-36 a klinikai vizsgálatokban az egyik legelterjedtebb általános egészség mérce, az egészség nyolc dimenzióját vizsgálva nyolc dimenzió, illetve a fizikális és a mentális egészségre vonatkozóan két összefoglaló pontszámot ad. Az SF-36 eredmények algoritmus segítségével hasznosság értékké konvertálhatóak. Mindazonáltal a profil típusú kérdőív értékeit nem vetették össze a lakosság vagy a betegek preferenciáival, így egészség-gazdaságtani elemzésekben csak limitáltan használható [123].

A SF-6D az egészségi állapot hat dimenzióját elemzi fizikai funkció, szerepkör korlátozás, szociális funkció, fájdalom, mentális egészség és vitalitás nézőpontjából. Az Egyesült Királyságban normál populáció bevonásával, standard játszma használatával alakították ki az egészségi állapotok hasznosság értékeit, az egészségi állapotok értéktartománya 0,35 (minimum) és 1 (maximum) között található [124].

2.3.2.4. Health Utilities Index (HUI) kérdőív

Az egészség-hasznossági index (Health Utilities Index, HUI) az általános egészségi állapot és az egészséggel összefüggő életminőség mérésére szolgál, kétféle, egymást kiegészítő skála klasszifikációs rendszere van; a HUI2 és a HUI3. A HUI2 az érzékelés, mobilitás, emóció, kogníció, önellátás, fájdalom, fertilitás területeit méri fel, dimenziónként három (fertilitás) vagy négy (érzékelés, kogníció, önellátás) vagy öt (mobilitás, emóció, fájdalom) válaszlehetőséggel. A HUI3 a látás, hallás, beszéd, mozgékonyság, ügyesség, emóció, kogníció, fájdalom nézőpontját elemzi, kérdésenként öt (beszéd, emóció, fájdalom) vagy hat (látás, hallás, mozgékonyság, ügyesség, kogníció) válaszadási opcióval. A két mérce egymást kiegészíti, míg HUI2 a szorongásra, a tanulásra, a fájdalom súlyosságára, addig HUI3 a boldogságra, a probléma megoldási képességre, a fájdalom gyakoriságára és uralására koncentrál. A HUI által leírt egészségi állapotok hasznosság értékét a normál populáció standard játszma és vizuális analóg skála alkalmazásával értékelte. A hasznosságértékek negatív értéket is felvehetnek, melyek a halálnál rosszabb egészségi állapotokra utalnak (HUI2: -0,03, HUI3: -0,36, a halál értéke 0), a tartomány másik végpontja a teljes egészség (1) válasz hasznosság értéke [125].

2.3.2.5. Az indirekt hasznosságmérő mércék összehasonlítása

Az indirekt hasznosságmérő módszerekre is igaz, hogy az egyes kérdőívek eltérő eredményeket adnak, emellett a direkt módszerekkel történő összehasonlításban általában magasabb értéket kapunk, mint az indirekt módszerekkel [126].

2. táblázat: Főbb direkt és indirekt hasznosságmérő módszerek

Direkt hasznosságmérő módszerek	**Indirekt hasznosságmérő módszerek**
időalku* **(time trade-off, TTO)**	**EQ-5D kérdőív*** **(EQ-5D-3L és EQ-5D-5L)**
standard játszma (standard gamble, SG)	Quality of Well-Being skála (Quality of Well-Being Scale, QWB)
vizuális analóg skála (visual analogue scale, VAS)	Short-Form Six-Dimension (SF-6D) kérdőív
diszkrét választási kísérlet (discrete choice experiment, DCE)	Health Utilities Index (HUI) kérdőív

* A félkövéren szedett hasznosságmérő módszerek kerültek felhasználásra a kutatás során.

2.4. Egészség-gazdaságtani elemzések: életminőség- és hasznosságmércék szerepe az értékelésekben

Az egészség-gazdaságtani elemzések során két vagy több egészségügyi beavatkozást hasonlítanak össze, melyhez figyelembe veszik az alternatívák által elérhető egészségnyereséget és a költségeket. Ahhoz, hogy az egészség-gazdaságtani elemzések főbb típusait megértsük, fontos a terápiák eredményességével és azok gazdasági vonatkozásaival kapcsolatosan néhány fogalmat definiálni.

A hatásosság (efficacy) egészségnyereség elérése klinikai kísérlet során (képesség), az eredményesség (effectiveness) egészségnyereség előállítása valós körülmények között (hatás). A hatékonyság (efficiency) figyelembe veszi az ellátások költségeit is, célja a lehető legnagyobb egészségnyereség előállítása a szűkösen rendelkezésre álló erőforrásokból, vagy adott egészségnyereséget a legkisebb ráfordításból elérni. Másképpen megfogalmazva célkitűzése a haszon maximalizálása és a haszonáldozat-költség (más néven alternatíva-költség, az az érték/haszon, amiről a társadalom lemond, amikor valamely beavatkozást hajt végre) minimalizálása [127].

A technikai hatékonyság (technical efficiency) bemenet/kimenet arány kombinációjával írható le, eredményét naturáliákban fejezi ki. Csak az erőforrások mennyiségét vizsgálja, annak költségeit nem, a rendelkezésre álló erőforrások felhasználásával maximalizálja a kibocsátást. A termelési hatékonyság (production efficiency) az erőforrások egymáshoz viszonyított árat is figyelembe veszi, így az előzővel ellentétben kijelöli a legjobb kombinációt. Ha a termelés pénzügyi ráfordításait vesszük alapul, a legkisebb költséggel termelünk, akkor eleget teszünk a költség-hatékonyság fogalmának. Az allokációs hatékonyság (allocative efficiency) nemcsak a jószágok előállításából, hanem a jószágok fogyasztásából származó hasznokat is vizsgálja. Példával szemléltetve a termelési hatékonyság esetén a vese transzplantáció vagy a dialízis, allokációs hatékonyság esetén a vese transzplantáció vagy a csípőprotézis műtéti lehetőségei közül választhatunk. A közgazdasági hatékonyságot a fenti három elem teljesülésekor érjük el [128, 129].

Az egészség-gazdaságtani elemzések jellemzője a különböző választási lehetőségek azonosítása, elemzése és összehasonlítása, végső soron a döntési alternatívák összevetése költség, bemenet (input) és eredmény, kimenet (output) alapján. Számszerű értékét a költség és a hatás/kimenet hányadosaként kapjuk. A leggyakrabban használt

egészség-gazdaságtani elemzések közé tartozik a költség minimalizációs elemzés, a költség-hatékonysági elemzés (költség-hatásosság, költség-eredményesség, költség-hasznosság) és a költség-haszon elemzés (3. táblázat) [127, 130, 131].

3. táblázat: Az egészség-gazdaságtani elemzések főbb típusai

Elemzés típusa	Angol név	Hatás, kimenet mérése	Költség mérése
költség minimalizációs elemzés	cost-minimization analysis CMA)	nincs különbség a kimenetben	monetáris egység
költség-hatásosság elemzés*	cost-efficacy analysis (CEA)	természetes, egydimenziós egység (pl.: megnyert életév, testsúly, kórházi felvételek száma)	monetáris egység
költség-eredményesség elemzés*	cost-effectiveness analysis (CEA)		monetáris egység
költség-hasznosság elemzés*	cost-utility analysis (CUA)	QALY (hasznosság alapú) DALY	monetáris egység
költség-haszon elemzés	cost-benefit analysis (CBA)	monetáris egység	monetáris egység

Gulácsi et al. és Drummond et al. alapján saját szerkesztés [127, 131].

* Összefoglaló név: költség-hatékonyság elemzés (cost-efficiency analysis)

QALY: quality-adjusted life year, életminőséggel korrigált életév, DALY: disability-adjusted life year, funkcióvesztéssel korrigált életév.

Az egészség-nyereséget az élettartam és az egészséggel összefüggő életminőség dimenziója mentén írhatjuk le. Az egészség-gazdaságtani értékelések során a különböző alternatívák esetén a hasznokat (pl.: élettartamban vagy életminőségben elért nyereségeket) vetjük össze a ráfordításokkal. Ennek kivitelezéséhez szükség van a megnyert élettartam és életminőség egyidejűleg történő mérésére az életminőséggel korrigált életév segítségével. A költség-hasznosság elemzések ezért az egészség-gazdaságtanban kiemelt jelentőségűek, hiszen könnyen definiálható, jól mérhető, széles körben használható kimenettel rendelkezünk, a kimeneti egység az életminőségben és az élettartamban együttesen bekövetkezett változást méri (QALY, DALY) [130].

Az életminőséggel korrigált életév (quality-adjusted life year, QALY) az 1970-es években jelent meg azon elgondolás kapcsán, hogy az élettartamot funkcionalitással vagy egészséggel összefüggő indikátorokkal korrigálják, első használata 1976-ban történt. A QALY kiszámításához a várható élettartamot megszorozzuk a hátra lévő életévek minőségének mértékével. Utóbbit hasznosságban fejezünk ki, értéke 0 (halál) és 1 (teljes egészség) között mozoghat, negatív értékek is elképzelhetőek súlyos rokkantsággal és fájdalommal jellemzett állapotokban. Egy teljes egészségben eltöltött életév, egy minőségi életév megfelel 1 QALY-nak. A QALY a döntéshozatali eljárás szerves elemét képezi [132, 133].

A funkcióvesztéssel korrigált életév (disability-adjusted life year, DALY) kialakulása az 1990-es évekre tehető. A funkcióvesztés/fogyatékosság a betegségek és a sérülések, balesetek következtében fellépő egészség rosszabbodást is magában foglalja. Kiszámításakor az idő előtti elhalálozás következtében elveszített életéveket (years of life lost, YLL) és a betegségben/rokkantságban leélt életéveket (years lost due to disability, YLD) összegzik (DALY = YLL + YLD). Az idő előtti elhalálozás következtében elveszített életéveket úgy számolják, hogy az egyes életkorokban történt elhalálozások számát megszorozzák az egyes évekhez tartozó standard várható élettartammal. A betegségben/rokkantságban leélt életéveket úgy kalkulálják, hogy az egy időtartamon belüli új esetek (incidencia) számát megszorozzák a betegség/rokkantság remisszióig vagy halálig eltelt átlagos időtartamával években kifejezve, illetve a betegségi/rokkantsági súllyal, utóbbi értéke a 0 (teljes egészség) és 1 (halál) közötti. A súlyozó tényezők életkorhoz igazítottak, így tükrözik egy fiatal felnőtt életéveinek

szociális preferenciáját, illetve a súlyozó tényezőket diszkontálják (id est jelenértékre számítás) az idővel, ily módon támogatva az egészségre gyakorolt azonnali kedvező hatásokat a jövőbeliekkel szemben. Egy 2012-es verzió értelmében a YLD az előfordulási gyakoriság (prevalencia) és a betegségi/rokkantsági súly szorzataként is nyerhető. Egy DALY egy olyan életévnyi veszteséget jelent, amit teljes egészségben lehetett volna megélni [134-138].

A DALY elsősorban a betegségteher mérésére, betegségek összehasonlítására szolgál, ritkán használják költség-hatékonysági elemzésekben. A bőrbetegségek globális kontextusban nagy terhet jelentenek az egészségre. A bőrtünetek globális terhe 2010-ben a DALY alapján rangsorolt betegségek esetén jelentős, a rokkantságban/betegségben leélt életévek értékét vizsgálva nem fatális betegségek között kiemelkedő volt [138].

Összességében elmondható, hogy a finanszírozói döntéshozatalban meghatározó költség-hatékonysági elemzések alapját a költség/QALY vizsgálat szolgáltatja, a QALY kiszámolásához, illetve a hasznosság indirekt monitorozására pedig leggyakrabban az EQ-5D kérdőív használatos [111].

2.5. Az életminőség mércék szerepe a biológiai terápia disztribúciója során psoriasisban

A biológiai terápiákhoz való hozzáférés kialakításakor az egészségnyereség maximalizálása mellett a költség-hatékonyság elérésére is törekedni kell, hogy olyan betegnek részesüljenek kezelésben, akiknél valós haszon realizálható. A psoriasis terápiás kezelésének társadalombiztosítási támogatási rendszerének kialakításakor betegség-súlyosság, életminőség- és hasznosság mércéket egyaránt alkalmaznak.

2.5.1. Biológiai terápiákhoz való hozzáférés, a psoriasis gazdasági terhe

Európában, 2018-ban a következő biológiai gyógyszerek regisztráltak psoriasis kezelésére: infliximab, etanercept, adalimumab (mindhárom hatóanyagból originális és bioszimiláris is), ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab [139].

A psoriasisos betegek száma hazánkban eléri a 150 000 – 200 000 főt. Egy nemrég történt vizsgálat a biológiai terápiában részesülő betegek létszámát mérte fel. 2015-ben Magyarországon (2014-es adatokból történt becslés alapján) hozzávetőlegesen 12 000

beteg állt biológiai válaszmódosító kezelés alatt, melyből reumatológiai indikáció 8400 fő (68,9%) – ezen belül 900 fő (7,4%) arthritis psoriatica –, gastroenterológiai indikáció 2100 fő (17,2%), dermatológiai indikáció (psoriasis) 1700 fő (13,9%) esetben állt fenn [140]. Hazánkban átlagosan 2%-os psoriasis prevalenciával számolva a betegek 0,85%-a része részesült szisztémás biológiai kezelésben (1700/200 000 → 0,85%).

Egy Közép-Kelet-Európában végzett, Bulgáriát, Horvátországot, Csehországot, Romániát, Lengyelországot és Magyarországot magában foglaló kutatás 2014-es adatai szerint a hat országban átlagosan 100 000 lakosra vonatkoztatva 5 psoriasisban szenvedő beteg (0,25%) kapott biológiai válaszmódosító kezelést, 2%-os prevalenciával számolva (5/2000 → 0,25%). A hat országban a biológiai terápiás kezelésben részesülő betegek létszáma és a populációhoz viszonyított százalékos aránya a következő: Magyarország (2013-ban) 1252 fő (0,63%), Csehország 1188 fő (0,56%), Románia 1573 (0,39%), Horvátország 159 (0,19%), Bulgária 85 fő (0,06%), Lengyelország 334 (0,04%). A közép-kelet-európai összehasonlításban a biológiai kezelésben részesülők arányát vizsgálva így Magyarország kedvező helyet foglal el, azonban Nyugat-Európától jelentősen elmarad [141].

A középsúlyos, súlyos psoriasis gazdasági terhe a biológiai válaszmódosító kezelés területén tapasztalt rendületlen fejlődés hatására folyamatosan növekszik, az eredményes terápiák jelentős költségvonzattal rendelkeznek [142]. Egy magyarországi bőrgyógyászati centrumokban készült kutatás is rámutatott, hogy a psoriasis éves terápiás költségének a biológiai kezelés jelentős részét (79%) képezi [65].

2.5.2. Életminőség- és hasznosságmércék a finanszírozási protokollban

A hazai plakkos psoriasis finanszírozási protokollja értelmében enyhe, középsúlyos eseteknél PASI <15 vagy BSA <10 és DLQI <10 lokális kezelés, ennek eredménytelensége esetén fényterápia (nbUVB, PUVA) vagy szisztémás, nem biológiai terápia indikálható (methotrexat, retinoid/acitretin, cyclosporin). Súlyos esettel állunk szemben PASI≥ 15 vagy BSA≥ 10 és DLQI≥ 10 esetén, ekkor fényterápiás vagy szisztémás szintetikus kezelés indítása indokolt, ennek sikertelensége esetén biológiai terápia (TNF-α gátló, IL gátló) indikálható. A megfelelő terápiás válasz a kezelés elindításától számítva 12-16 hét után értékelhető, a PASI vagy a BSA 50%-os, illetve a DLQI legalább 5 pontos csökkenését jelenti [6].

A bizonyítékokon alapuló, nemzetközi klinikai irányelv értelmében a PASI ≤10 és BSA ≤10 és DLQI ≤10 enyhe, míg a PASI> 10 vagy BSA> 10 és DLQI> 10 középsúlyos vagy súlyos psoriasist jelent, melyben fototerápia vagy szisztémás (szintetikus vagy biológiai) kezelés javasolt [61, 63]. Látható, a plakkos psoriasis magyarországi finanszírozói protokollja és a nemzetközi klinikai irányelve közötti PASI értékre vonatkozó eltérés. Míg előbbi a PASI <15 középsúlyos esetnek lokális, eredménytelenség esetén szisztémás, nem biológiai kezelést biztosít, addig utóbbi a PASI> 10 középsúlyos betegnek szisztémás terápiát ajánl [6, 61].

A molekuláris gyulladásos folyamatok mélyebb és pontosabb megismerése a terápiás paletta dinamikus bővülését, újabb és újabb gyógyszerek, technológiák megjelenését eredményezi. Az egészség-gazdaságtani elemzéseknek fontos szerep jut a véges keretekkel rendelkező egészségügyi költségvetés megfelelő disztribúciója, a gazdasági szempontokból legjobb egészségügyi technológiák kiválasztása, az egészségügyi technológiák árképzése és a támogatási arányok megállapításának területén. Az Európai Unió valamennyi tagországában követelmény az egészségügyi technológiák (pl.: gyógyszerek) esetén a gyártási minőségnek (quality – első akadály), a biztonságosságnak (safety – második akadály) és a hatásosságnak (efficacy – harmadik akadály) való megfelelés a gyógyszer regisztrációja és a finanszírozási folyamat elindítása esetén. A negyedik kritérium eredményesség & költség-eredményesség (effectiveness & cost-effectiveness – negyedik akadály), mely a költség-hatékonyságnak való megfelelést jelenti. A folyamat pontos lebonyolítását Európában az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA), Magyarországon az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) felügyeli [143].

A költség-hatékonysági vizsgálatok alapját a megfelelő minőségű, valid mércékkel mért adatokon alapuló elemzés szolgáltatja, ezért esszenciális a pontos életminőség és hasznosság mércék használata.

3. Célkitűzések

Elsődleges célkitűzéseink két fő területre összpontosultak:

1. Az EQ-5D kérdőív régebbi és újabb, továbbfejlesztett változatának, az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L életminőség kérdőívek mérési tulajdonságainak összehasonlítása psoriasisos betegek mintáján [144].
2. Különböző, a DLQI kérdőív elemeivel definiált pikkelysömör állapotok hasznosságának értékelése időalku módszerrel és ennek tükrében a klinikai és finanszírozói döntéshozatalban kulcsszerepet játszó DLQI kérdőív validitásának vizsgálata [145].

A kutatás központjában álló életminőség- és hasznosságmérés elméleti áttekintése a 2. Irodalmi háttér fejezetben bemutatásra került, a vizsgálat során használt betegség-súlyosság és életminőség mércék a 4. Módszerek fejezetben lesznek részletezve. Jelen fejezet a kutatás célkitűzéseit megalapozó kérdéseket és a hozzá kapcsolódó főbb irodalmat prezentálja.

3.1. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mérési tulajdonságainak összehasonlítása

Az EQ-5D kérdőív egy általános egészségi állapot mérce, mely két részből áll, egy úgynevezett leíró részből és egy egészséghőmérőből [4, 118]. A kérdőív eredeti verziója, mai nevén az EQ-5D-3L, mindegyik dimenzióban három válaszlehetőséget tartalmaz (az elnevezésben a 3L a 3 válaszszint lehetőségére utal, 3-levels). Az évtizedek múlásával azonban növekvő számú bizonyíték gyűlt össze, mely felvetette a három szintű EQ-5D mérce hiányosságait [146]. Ennek eredményeképpen egy új verziót fejlesztettek ki, ahol az EQ-5D-3L kérdőív eredeti, öt dimenziós struktúrája megmaradt, azonban a válaszlehetőségek számát ötre bővítették. Mindegyik dimenzió így már öt választási szintet tartalmaz, mely változtatásra a kérdőív új, EQ-5D-5L (5 válaszszint, 5-levels) neve is utal [147, 148]. (Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L kérdőívek részletes bemutatásra kerülnek a 4. Módszerek 4.3.2. EQ-5D-3L és EQ-5D-5L fejezetben.)

Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mérési tulajdonságainak összehasonlítására általános populáción végzett vizsgálatok és számos krónikus betegségben szenvedő beteg

bevonásával került sor (pl.: diabetes mellitus, onkológiai betegségek, stroke, hepatitis B, krónikus májbetegségek, csípő és térd arthroplasztika), mindazonáltal a két mérce kapcsolata a dermatológia területén mindeddig alulvizsgált maradt [148-164]. Az EQ-5D a bőrgyógyászaton belül leggyakrabban a psoriasis esetén használatos, jelentősége a költséges biológiai terápiák palettájának szélesedésével pedig fokozatosan nő [165-168]. Ennél fogva egy állandóan növekvő igény várható az egészség-gazdaságtani elemzések részeként az EQ-5D-5L használatára pikkelysömörben.

Kutatásunk egyik célja ezért az EQ-5D validitásának vizsgálata volt psoriasisban, különös tekintettel az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mérési tulajdonságainak összehasonlítására pikkelysömörös betegek esetén. Szándékunk között szerepelt a klinikai és finanszírozói döntéshozatal támogatása abban a vonatkozásban, hogy hogyan vegyék figyelembe az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L közötti különbségeket a klinikai vizsgálatokban, az egészség-gazdaságtani elemzésekben, az egészségi állapot hasznosságának értékeléséhez a psoriasisos betegek körében az egyik vagy másik változatot használva.

3.2. Pikkelysömör állapotok hasznosságának értékelése időalku módszerrel

A DLQI kifejlesztésére az 1990-es években került sor és az elmúlt évtizedekben az egyik leggyakoribb mérce lett az egészséggel összefüggő életminőség monitorozására psoriasisban szenvedő betegeken [62, 81]. A bőrgyógyászati betegségek és kezelések hétköznapi életre gyakorolt hatását méri fel. A tíz kérdésből álló kérdőív az életminőséget negatívan befolyásoló területeket foglalja magában (pl.: hétköznapi tevékenységek, bőrtünetek súlyossága, kezelése, társas kapcsolatok, feszélyezettség). A betegeknek az elmúlt hétre jellemző bőrtünetük alapján kell választ adniuk, értékelése igenlő válasz esetén egy háromfokozatú skáláról történik, emellett választható egy nemleges, illetve egy nem vonatkozik Önre lehetőség is. A végső összegzett pontszám 0 és 30 pont közötti érték, a magasabb pontérték nagyobb életminőségbeli romlást jelez [81]. (A DLQI kérdőív részletes bemutatásra kerül a 4. Módszerek 4.3.3. Dermatology Life Quality Index (DLQI) fejezetben.)

A kimagaslóan eredményes és költséges biológiai terápia térnyerésével a DLQI a klinikai és finanszírozói döntések alapját képezi. Az európai konszenzus („rule of tens”)

értelmében a DLQI a PASI és a BSA mellett meghatározó a pikkelysömör súlyosságának megítélésében [61, 63, 169]. A DLQI a psoriasis szisztémás kezelésének nemzeti irányelveiben és a társadalombiztosítási támogatási jogosultság kritériumai (reimbursement eligibility criteria) között szerepel számos országban, beleértve az Egyesült Királyságot, Hollandiát, Olaszországot, Spanyolországot és Magyarországot [141, 170-173]. A DLQI a klinikai és finanszírozói döntéshozatalon túl a kutatásokban, a randomizált kontrollált vizsgálatokban és a betegregiszterekben is gyakran használatos [165, 174]. Az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) másodlagos vagy harmadlagos végpontnak ajánlja a psoriasisban alkalmazott szisztémás kezelés hatékonyságának megítélésére [175]. A DLQI kulcsfontosságú szerepe mindezek ismeretében egyértelmű, így alapvető szükség a mérce megfelelő validitása.

Egy nemrégiben, általános populáción végzett hazai kutatás azonban eltérést talált a DLQI pontértékek és a hasznosságértékek között, rámutatott, hogy azonos DLQI pontszámmal bíró egészségi állapotok eltérő hasznosság értékekkel bírnak, illetve a DLQI alapján szignifikánsan különböző egészségi állapotokhoz azonos hasznossági értékek társulhatnak [176]. A döntéshozók és az egészségügyi közgazdaságtani szakemberek körében jelenleg nincs egységes konszenzus arról, hogy a hasznosság értékeket a normál populációtól vagy a betegektől származtassák [177]. Irodalmi adatok kimutatják, hogy a betegek az általános populációtól eltérően ítélik meg az egészségi állapotokat, így szükségessé vált a betegpopuláció vizsgálata is [178-182]. Egy közelmúltban elvégzett kutatás azt javasolja, hogy az átlagos lakosság és a betegek nézőpontjának egyaránt történő figyelembe vétele ajánlott a források allokációjakor [183].

Célkitűzésünk volt egy speciális betegcsoport, a psoriasisos betegek körében annak vizsgálata, hogy a korábban említett, DLQI pontszámok és hasznosság értékek közötti normál populáció körében észlelt diszkrepancia fennáll-e a különböző pikkelysömör állapotok psoriasisos betegek által történő értékelése során.

3.3. Hipotézisek

Kutatásunk során a hipotéziseim a következők voltak:

1) Az EQ-5D általános életminőség kérdőív újabb, továbbfejlesztett (EQ-5D-5L) változata jobb pszichometriai tulajdonságokkal bír pikkelysömörben, mint az eredeti (EQ-5D-3L):
    a. Jobban teljesít plafonhatás és informativitás tekintetében.
    b. Szorosabb korrelációt mutat a PASI és a DLQI indexekkel.
    c. Jobban teljesít az ismert csoportok szerinti validitás vizsgálatakor.

2) A DLQI bőrgyógyászat-specifikus életminőség mérce validitása megkérdőjelezhető pikkelysömör betegségben:
    a. Különböző összpontszámú, a DLQI 10 elemével leírt állapotokat hasonlónak, azonos összpontszámú állapotokat szignifikánsan különbözőnek ítélnek meg a psoriasisban szenvedő betegek.
    b. A psoriasisban szenvedő betegek általában jobbra értékelik a DLQI által leírt állapotokat, mint az általános populáció.

4. Módszerek

Kutatásunk a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika és a Budapesti Corvinus Egyetem, Közgazdaságtudományi Kar, Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék szoros együttműködésében készült. A kutatás etikai engedélyszáma: Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi, Tudományos és Kutatásetikai Bizottság 58./2015.

4.1. A kutatás felépítése és a vizsgált beteganyag

2015 szeptembere és 2016 júniusa között a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán keresztmetszeti kérdőíves felmérést végeztünk 238 beteg körében. A klinikát felkereső azon betegek kerültek beválogatásra, akik a 18. életévüket betöltötték, és akiknél a kutatást megelőzően vagy idejében két független bőrgyógyász a psoriasis diagnózisát állította fel. A kérdőívet a járóbeteg-ellátásban és a fekvőbeteg-ellátásban jelentkező betegek egyaránt kitölthették. Beválogatási kritérium volt a tájékozott beleegyezés, a beteg bele nem egyezése esetén a kutatásból kizárásra került. (A betegek demográfiai és klinikai jellemzőinek bemutatására az 5. Eredmények 5.1. A betegek demográfiai és klinikai jellemzői fejezetben kerül sor.)

A kutatásban döntően a fenti kritériumoknak megfelelő, egymást követő járóbetegek, kisebb arányban hospitalizált betegek kerültek megkérdezésre, illetve a betegeket biztosítottuk arról, hogy a kitöltött kérdőív tudományos közlés esetén sem teszi lehetővé az egyének utólagos azonosítását. A kitöltési hajlandóság nem befolyásolta sem a kivizsgálást, sem a kezelést, az orvosok mindenben a szokásos gyakorlatnak megfelelően végezték tevékenységüket. Amennyiben a beteg egyetértett a kutatásban való részvétellel, megértette a fenti információkat és a kérdések mögött elmagyarázott pontos tartalmat, ezt a beleegyezési nyilatkozat aláírásával jelezte. A kutatásban résztvevőket a kérdéssor egyszeri kitöltésére kértük meg, ami általában 20-30 percet vett igénybe. A válaszadás során a beteg bármikor kérdéseket tehetett fel.

A részvétel önkéntes volt, a betegeknek joguk volt megtagadni a kérdőív kitöltését bármikor, bármilyen okból. A megtagadás vagy visszalépés nem befolyásolta a gyógyítás minőségét, az orvossal, ápolókkal való kapcsolatot. Ellenszolgáltatásra a felmérésben való részvételért senki nem volt jogosult.

4.2. A kérdőív bemutatása

A papír alapú kérdőív két részből állt, az első részt a betegek töltötték ki, míg a második részben a betegek kezelőorvosa válaszolt a kérdésekre. A betegek szociodemográfiai és bőrgyógyászati anamnesztikus adatain túl az egészséggel összefüggő életminőség általános (EQ-5D-3L és EQ-5D-5L) és bőrgyógyászat-specifikus (DLQI) verziója is felmérésre került [4, 110, 114, 118]. A kapott EQ-5D számsorokból hazai hasznossági súlyok hiányában az Egyesült Királyság/Anglia hasznossági súlyait felhasználva számoltunk hasznosság értékeket (EQ-5D index pontszám) az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L verzióra egyaránt, majd összehasonlításokat végeztünk a kapott eredmények között [184]. Mindezek mellett a sajátjukon kívül három, a DLQI által definiált hipotetikus egészségi állapot értékelése is megtörtént randomizált sorrendben. A kezelőorvos a PASI segítségével értékelte a betegség súlyosságát, emellett a klinikai típusokról, a betegség fennállási időről és az alkalmazott kezelés(ek)ről gyűjtöttünk adatokat [3].

4.3. A kutatás során használt betegség-súlyosság és életminőség mércék

A kutatás során a betegség súlyosságát a PASI, az általános életminőséget az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L, a bőrgyógyászat-specifikus életminőséget a DLQI, illetve a saját és a hipotetikus egészségi állapotok hasznosságát az időalku (time trade-off, TTO) segítségével mértük fel.

4.3.1. Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

A PASI egy orvosok által végzett értékelési eszköz a betegek bőrtüneteinek súlyossági meghatározásához. 1978-ban hozták létre praktizáló orvosok azzal a céllal, hogy egy akkor új terápia, az acitretin klinikai hatékonyságát objektív, mérhető módszerekkel tudják igazolni. A kérdőív fejlesztését szolgáló vizsgálatban 27 súlyos, krónikus, generalizált psoriasisos beteg vett részt [3]. (A kérdőív a 12. Mellékletek 12.6. PASI táblázat alpontjában megtalálható.)

A PASI nemcsak a klinikai tünetek súlyosságának mérésében, hanem a klinikai vizsgálatokban is jelentős szerepet játszik [79]. Amíg a PASI összesített, kezdő értéke a vizsgálatokba való bekerülést, a terápia indítását határozza meg, addig a terápiára adott

választ százalékos értékben fejezi ki (pl.: PASI 25, PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100). A PASI 75 a páciens bőrtüneteinek 75%-os javulását reprezentálja, a PASI 100 pedig teljes remissziót jelez. A PASI nemcsak a klinikai súlyosság megítélésénél, hanem a szisztémás kezelések, ezen belül a biológiai terápia indikálásánál is fundamentális szerepet kap [61, 141, 169, 185].

A PASI a bőrtünetek súlyosságát és az érintett területek nagyságát ötvözi numerikus formában, a pontérték 0 (nincs bőrtünet) és 72 (maximális bőrtünet) között változhat [3, 186]. A test négy meghatározott régiójában (fej, felső végtag, törzs, alsó végtag), aktivitás szempontjából három nézőpontból (erythema/bőrpír, infiltráció/beszűrtség, desquamáció/hámlás) pontozható. Az aktivitási értékek (0 – tünetmentes, 1 – enyhe, 2 – mérsékelt, 3 – kifejezett, 4 – súlyos) és a kiterjedtségi értékek (1 – <10%, 2 – 10-29%, 3 – 30-49%, 4 – 50-69%, 5 – 70-89%, 6 – 90-100%) egy ötfokozatú, illetve egy hatfokozatú skálán mozognak. A pontérték kiszámításához az összaktivitást (erythema, infiltráció, desquamáció összege) megszorozzuk a kiterjedtségi területtel, majd a terület-specifikus szorzóval (fej – 0,1, felső végtag – 0,2, törzs – 0,3, alsó végtag – 0,4) [187].

A PASI előnyei közé tartozik a széles körben való használat, a gyors kitölthetőség (4-5 perc), az életminőséggel való kisfokú korreláció (objektív) és az engedélyező tevékenységet végző szervezetek általi elfogadottság (gyógyszer regisztráció, társadalombiztosítási befogadás). Hátrányai közé sorolható, hogy nem diszkriminál elégségesen a kis bőrfelületen való kiterjedtség és a látható bőrtünetek esetén, a skála súlyosabb végpontja ritkán használt, illetve, hogy az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) egy olyan eszközt preferál, mely a klinikai használatot, hasznot tükrözi [79]. A klinikai gyakorlat során felvetődött, majd kutatások később igazolták, hogy a magas betegség-aktivitással (PASI) és alacsony életminőségbeli romlással (DLQI) bíró páciensek nagyobb arányban részesülnek biológiai terápiás kezelésben, mint alacsony betegség-aktivitással és magas életminőségbeli romlással bíró betegtársaik. Mindez arra mutat rá, hogy a magasabb PASI érték nagyobb szerepet játszhat a magasabb DLQI értéknél a biológiai terápiák indításakor [185].

4.3.2. EQ-5D-3L és EQ-5D-5L

Az EQ-5D általános egészségi állapot kérdőívet 1990-ben fejlesztették ki, azóta számos betegcsoporton alkalmazták klinikai vizsgálatokban a betegségteher mérésére, úgy terápiás végpontként (másodlagos végpont), mint egészség-gazdaságtani elemzésekben. A kérdőív eredeti verziója, mai nevén az EQ-5D-3L, mindegyik dimenzióban három válaszlehetőséget tartalmaz (3-levels). Az idő előrehaladtával azonban felismerték az EQ-5D-3L mérce gyengeségeit, elsősorban a szenzitivitás és a plafonhatás tekintetében [146]. (A kérdőívek a 12. Mellékletek 12.1. EQ-5D-5L kérdőív, 12.2. EQ VAS kérdőív, 12.4. EQ-5D-3L kérdőív alpontjaiban megtalálhatóak.)

Kutatások és fejlesztések eredményeképpen 2009-ben egy új, EQ-5D-5L verziót mutattak be, ahol az EQ-5D-3L kérdőív eredeti, öt dimenziós struktúrája megmaradt, azonban a válaszlehetőségek számát finomították, számukat minden dimenzióban háromról ötre bővítették (5-levels) [147, 148]. Ebben a változatban a magyar validált verzió kialakítása során a szorongás/lehangoltság dimenzió elnevezése a nemzetközi gyakorlathoz igazítva szorongás/depresszió-ra módosult (az eredeti kérdőívben mindkét változatban az angol „anxiety/depression" szerepel) [120, 121]. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L kérdőívekben a válaszadók az aznapi, önmagukról alkotott általános egészségi állapotukat jelölhetik meg [4].

Mindkét kérdőív két részből áll, első rész egy leíró rendszer, amely az általános egészségi állapot öt dimenzióját vizsgálja 1. mozgékonyság, 2. önellátás, 3. szokásos tevékenységek (pl.: munka, tanulás, házimunka, családi vagy szabadidős tevékenységek), 4. fájdalom/rossz közérzet, 5. szorongás/lehangoltság (EQ-5D-3L), illetve szorongás/depresszió (EQ-5D-5L) területén. (A továbbiakban erre utalva a szorongás/lehangoltság/depresszió dimenziót használom.) Az EQ-5D-3L esetén az egyes dimenziókban a választási lehetőségek száma három (1 – nincs probléma, 2 – némi/mérsékelt probléma, 3 – súlyos probléma/képtelen rá), így a kérdőívvel összesen 3^5 (= 243) különböző egészségi állapot írható le. Az EQ-5D-5L kérdőívben 5 válaszlehetőség van dimenziónként (1 – nincs probléma, 2 – enyhe probléma, 3 – mérsékelt probléma, 4 – súlyos/nagy probléma, 5 – rendkívüli probléma/képtelen rá), ami 5^5 (= 3125) különböző egészségi állapot leírást eredményezhet [4, 118].

Mindkét verzióban a leíró rész által definiált, minden egyes egészségi állapot egyetlen index értékké konvertálható (EQ-5D index érték), mely az egyes állapotok

társadalmi preferáltságának a szintjét, azaz hasznosságát fejezi ki [188]. A leíró rész válaszskáláin kapott számsorokból így hasznossági súlyok (értékkészlet) használatával hasznosságérték (EQ-5D index pontszám) nyerhető [184, 189].

A EQ-5D kérdőívek második része egy 20 cm-es függőlegesen elhelyezett vizuális analóg skála, az EQ VAS. Az EQ VAS értéktartománya 0-tól 100-ig terjed, ahol a 0 az elképzelhető legrosszabb, a 100 pedig az elképzelhető legjobb egészségi állapotot jelöli [184]. A válaszadónak az aznapi állapotára legjellemzőbb szintet kell megjelölnie ezen az egészséghőmérőn.

Kutatásunkban az EQ-5D kérdőívek validált magyar verzióját alkalmaztuk, a duplikációk elkerülése érdekében csak az EQ-5D-5L verzióhoz tartalmazó EQ VAS-t illesztettük be. A korábbi vizsgálatoknak megfelelően az EQ-5D-5L kitöltésére az EQ-5D-3L előtt került sor, megelőzve az EQ-5D-5L 2-es és 4-es szintjének alulhasználatát, illetve a két EQ-5D kérdőív közé helyeztük a DLQI kérdőívet is [154].

A hazai hasznossági súlyok hiányában az Egyesült Királyság (EQ-5D-3L) és Anglia (EQ-5D-5L) hasznossági súlyait alkalmaztuk [184, 189]. Választásunk egyik fő oka az volt, hogy az Egyesült Királyság/Anglia értékkészlete mindkét verzióra elérhető, másik oka pedig az összehasonlíthatóság megkönnyítése, hiszen az Egyesült Királyság hasznossági súlyai a legelterjedtebbek mind betegeken, mind a normál populáción végzett vizsgálatokban Magyarországon [190]. Az Egyesült Királyság/Anglia hasznosság értékkészletében (utility value set) a legsúlyosabb állapot leírások (legrosszabb állapot) a „33333” az EQ-5D-3L esetén -0,594, az „55555” az EQ-5D-5L esetén -0,281 értéket vehetnek fel, míg az „11111” leíró rész mindkét esetben definíció szerint 1-nek (teljes egészség) felel meg, a magasabb érték jobb egészségi állapotra utal [184, 189]. (Megjegyzés: A vizsgálatkor még nem állt rendelkezésre a végleges angol értékkészlet az EQ-5D-5L-hez, melynek minimuma -0,285, ezért egy azt megelőző verziót használtunk [189, 191].)

4.3.3. Dermatology Life Quality Index (DLQI)

A DLQI az első, mindmáig a leggyakrabban alkalmazott bőrgyógyászat-specifikus, egészséggel összefüggő életminőség mérce, mely a klinikai bőrgyógyászati gyakorlatban és a dermatológiai kutatásokban egyaránt használatos [62, 81, 165, 192]. A dermatológia területén több mint 30 betegségben használják, mindezek

közül leggyakrabban psoriasisban [62]. (A kérdőív a 12. Mellékletek 12.3. DLQI kérdőív alpontjában megtalálható.)

A kérdőív kifejlesztése alapjául szolgáló legelső betegminta 120 fő, 15 és 70 év közötti bőrgyógyászati betegségben szenvedő járóbeteg megkérdezésén alapult, akiket arra kértek, hogy írják le a bőrbetegségük életükre gyakorolt összes hatását. A válaszok elemzéséből az életminőségre gyakorolt hatások 49 aspektusát azonosították, melynek alapján elkészítették a leginkább terhelt területeket magában foglaló tíz kérdésből álló kérdőívet. Később a kérdéseket tovább finomították, hogy tartalmazzon ritkább nézőpontokat is. A betegek a válaszokat az elmúlt egy hétre visszamenően fogalmazták meg, mely időtartamra egyszerűen és pontosan emlékezhettek. Az első, 20 fős pilot (előzetes, próba) tesztelés után minor módosítások történtek a betegek meglátásai alapján, melyet egy ismételt, 20 fős pilot tesztelés követett. A végső vizsgálat egy 200 fős, 15-75 év közötti bőrgyógyászati betegségben szenvedő járóbetegek, illetve kontroll csoportként egy 100 fős, 15-75 év közötti egészséges önkéntesek bevonásával történt. A tanulmány bebizonyította, hogy a psoriasis, az atópiás dermatitis és a generalizált pruritus nagyobb hatást gyakorol az életminőségre, mint az acne, a basocelluláris carcinoma és a vírusos szemölcsök. A 100 egészséges önkéntes által adott DLQI válaszok átlagos pontértéke alacsonyabbnak bizonyult a bőrgyógyászati betegekkel való összehasonlításban [81].

A DLQI kérdőív megfelelt a megbízhatóság (reliability, adott mérőeszköz mennyire mér pontosan, mekkora a mérési hiba) kritériumának (53 beteg töltötte ki a kérdőívet 1 hetes különbséggel), emellett az érvényesség (validity, a választott módszer mennyiben méri azt, amit szándékunkban áll) feltételének [62, 81, 192-194]. A ma is használt, egyszerű, önkitöltős, 16 év feletti személyek részére validált, rövid kitöltési idejű (2-5 perc) DLQI kérdőívet 1994-ben publikálták [62].

A DLQI nemcsak a betegellátásban, hanem számos kutatásban, köztük a randomizált kontrollált vizsgálatok végpontjaként, illetve a forrás-allokációs döntéshozatalban (pl.: szisztémás kezelés, biológiai terápia) is használatos [61, 141, 169, 173].

A tíz kérdésből álló kérdőív a következő – az életminőséget negatívan befolyásoló – részterületeket öleli fel: bőrtünetek súlyossága, feszélyezettség foka, hétköznapi tevékenységgel kapcsolatos teendők (vásárlás, takarítás, kertészkedés),

ruhaviselés, társasági élet/szabadidős tevékenység, sportolás, munka/tanulás, partnerrel/barátokkal való kapcsolat tartása, szexuális nehézség, bőrápolási nehézség. Értékelése az alábbiak szerint történik; a kérdésre adott igenlő válasz esetén egy háromfokozatú skáláról lehet választani (kissé – 1 pont, meglehetősen – 2 pont, nagyon – 3 pont), annak függvényében, hogy a kitöltő életminőségét az elmúlt hét során milyen mértékben befolyásolta; emellett választható egy nemleges, illetve egy „nem vonatkozik Önre" lehetőség is (mindkét esetben 0 pont). A végső összegzett pontszám 0 (nem terhelt, teljes életminőség) és 30 (maximálisan terhelt életminőség) közötti érték, a magasabb pontérték rosszabb életminőséget tükröz [81].

A DLQI kérdései leginkább a napi tevékenységet, aktivitást ölelik fel, kevésbé érintik az érzelmi világot és a mentális egészséget, mely megkérdőjelezi a validitást a kis kiterjedésű vagy primeren mentális egészséget érintő bőrtünetek (pl.: vitiligo, alopecia) esetén [195]. Ezek mellett feltételezik a nem, az életkor, a diagnózis és a nemzetiség általi befolyásoltságot, illetve további kritikaként merült fel a kérdőív unidimezionális jellege (unidimensional nature, a mérce számos eleme egymástól függ), az elemek közötti különbségtételi funkció (differential item functioning) gyengesége, a kérdések egymásra épülése, így a végső pontérték validitása is [196-200].

4.4. Elemzési módszerek

Elemzésünk két fő részből állt. Először korábbi, normál populáción és különböző betegcsoportokon végzett hasonló vizsgálatok módszereit követve az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L pszichometriai elemzését végeztük el. Másodszor a betegek saját magukra vonatkozó, illetve a DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosság értékét határoztuk meg, majd hasonlítottuk össze egy korábbi hazai normál populációs mintán végzett kutatás hasznosság eredményeivel. Minden statisztikai próba kétoldali volt és 5%-os szignifikancia szinten történt. Az adatokat az IBM (International Business Machines) SPSS (Statistical Package for Social Science) Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, New York: IBM Corporation (2013) segítségével elemeztük.

4.4.1. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L pszichometriai elemzése

Különböző krónikus betegségekben (pl.: diabetes mellitus, onkológiai betegségek, stroke, hepatitis B, krónikus májbetegségek, csípő és térd arthroplasztika) és

normál populációs mintán végzett korábbi vizsgálatokban alkalmazott módszertant követve az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L pszichometriai (mérési hibák vizsgálatát, minimalizációját központba helyező tudományág) elemzését valósítottuk meg, úgy, mint az alkalmazhatóság, plafonhatás, redisztribúciós tulajdonságok (inkonzisztens válaszpárok), diszkriminációs erő (informativitás), konvergens validitás és ismert csoportok szerinti validitás tekintetében [154, 159, 201].

A ferde eloszlás miatt a két, egymástól független, folytonos és diszkrét változót a nem-parametrikus Mann-Whitney teszttel (pl.: EQ-5D index és válaszadó neme, psoriasis altípus), a kettőnél több, egymástól független folytonos és diszkrét változót a Kruskal-Wallis teszttel (pl.: EQ-5D index és korcsoportok, klinikai alcsoportok száma, terápia), a két folytonos, egymástól független változót a Spearman-féle rangkorrelációval vizsgáltuk (EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, EQ VAS, DLQI és PASI közötti konvergens validitás). A két összefüggő csoport mediánjának összehasonlítására Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát végeztünk (pl.: EQ-5D-3L és EQ-5D-5L indexek közötti különbségek).

4.4.1.1. Alkalmazhatóság

Az alkalmazhatóságot (feasibility) az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L tekintetében a hiányzó válaszok gyakoriságával és relatív gyakoriságával fejeztük ki. A hiányzó válaszok arányát az összes EQ-5D-3L és EQ-5D-5L válaszhoz viszonyítottuk. A megfigyelt hasznosság értékeket mind az EQ-5D-3L, mind az EQ-5D-5L esetén Kernel-féle sűrűségfüggvényen ábrázoltuk.

4.4.1.2. Plafonhatás

A kérdőívek használata során a pontszámok maximumértéknél való csoportosulását plafonhatásnak (ceiling effect) nevezzük [96]. Vizsgálatunkban az egyes dimenziókban („nincs probléma”), valamint a minden dimenzióban plafonhatást mutató (id est „11111”) választ adó betegek számát és arányát vizsgáltuk. Alacsonyabb plafonhatást vártunk az EQ-5D-5L, mint az EQ-5D-3L esetén, mely korábbi vizsgálatok alapján jobb diszkriminációs erőt (discriminatory power) mutat az EQ-5D-5L esetén EQ-5D-3L-hez képest [148]. Meghatároztuk az abszolút és a relatív plafonhatás

csökkenést (absolute and relative reduction) az EQ-5D-3L-ről az EQ-5D-5L-re történő váltáskor. A relatív csökkenést az alábbi képlet használatával számoltuk ki:

$$\frac{plafon_{3L} - plafon_{5L}}{plafon_{3L}} \times 100.$$

4.4.1.3. Redisztribúciós tulajdonságok, inkonzisztens válaszpárok

A redisztribúciós tulajdonságok (redistribution properties) és az inkonzisztens válaszpárok (inconsistent answers) arányának meghatározása Janssen és munkatársai útmutatása alapján készült [154]. Inkonzisztensnek minősül egy válasz, ha az EQ-5D-3L kérdőívre adott válasz két vagy több szinttel távolabb helyezkedik el az EQ-5D-5L leíró rendszerén található választól. Példával szemléltetve a beteg a második szintet (2 – némi/mérsékelt probléma) jelöli meg az EQ-5D-3L esetén és a negyedik szintet (4 – súlyos/nagy probléma) az EQ-5D-5L vonatkozásában. Az inkonzisztencia mértéke 1 (válaszok két szinttel különböznek), 2 (válaszok három szinttel különböznek) és 3 (válaszok négy szinttel különböznek) között változhat. Kiszámítottuk a konzisztens és az inkonzisztens válaszpárok százalékos arányát és a konzisztencia átlagos nagyságát minden dimenzióban.

4.4.1.4. Diszkriminációs erő, informativitás

A diszkriminációs erőt (discriminatory power) a Shannon és a Shannon Evenness (egyenletesség) indexek segítségével állapítottuk meg [202, 203]. A Shannon index (abszolút informativitás, H') a következő képlet segítségével számolható ki:

$$H' = -\sum_{i=1}^{L} p_i log_2 p_i,$$

ahol L a kérdőív leíró szintjeinek számát jelöli, és p_i a megfigyelések aránya az *i*-edik szinten (i = 1, …, L). A válaszok szintek közötti egyenletes elosztása esetén maximum érték érhető el (id est EQ-5D-3L: 1,58, EQ-5D-5L: 2,32). A magasabb H' érték jobb diszkriminációs erőt jelent. A Shannon Evenness index (relatív informativitás, J') az eloszlás egyenletességére utal, képlete az alábbi:

$$J' = \frac{H'}{H'_{max}}, \text{ ahol } H'_{max} = \log_2 L.$$

A diszkriminációs erőn belül egyszerűbben kifejezve a Shannon index a kérdőív nyújtotta válaszlehetőségek kihasználási arányát jelzi, ez az EQ-5D-3L esetén 33,3% (100/3) lenne minden válaszlehetőségnél, az EQ-5D-5L esetén 20% (100/5) lenne dimenziónként, míg a Shannon Evenness index a szintek kihasználásának hatékonyságát vizsgálja, azaz a válaszlehetőségek számának növekedésével a hatékonyság növekszik-e vagy sem.

4.4.1.5. Konvergens validitás

Az EQ-5D-3L, az EQ-5D-5L, az EQ VAS, a DLQI és a PASI közötti konvergens validitást (convergent validity) Spearman-féle rangkorreláció segítségével vizsgáltuk. A korrelációs koefficienst (*r*) a következőképpen értelmeztük: nagyon gyenge (<0,20), gyenge (0,20-0,39), mérsékelt (0,40-0,59), erős (0,60-0,79), nagyon erős (0,80-1) korreláció [204].

A korreláció vizsgálatakor annak erőssége mellett az iránya is mérvadó, figyelembe kell venni, hogy a magasabb érték az EQ-5D index és az EQ VAS esetében jobb, míg a PASI és a DLQI esetében rosszabb állapotra utal.

4.4.1.6. Ismert csoportok szerinti validitás

Az ismert csoportok szerinti validitást (known-groups validity) életkor és releváns klinikai tulajdonságok (pl.: klinikai altípusok, egy betegen előforduló különböző klinikai altípusok száma, különféle kezelések) mentén értékeltük. A korábbi vizsgálatok alapján feltételeztük, hogy a palmoplantaris psoriasissal vagy az arthritis psoriaticával bíró idősebb betegek, illetve a több klinikai altípusban szenvedő betegek alacsonyabb EQ-5D index értékkel rendelkeznek [205-208]. A Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L indexek közötti különbségek tesztelésére használtuk, míg a Mann-Whitney tesztet vagy a Kruskal-Wallis tesztet a csoportok közötti különbségek értékelésére használtuk az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L esetén.

4.4.2. A betegek saját állapot és a DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosságának értékelése

A kutatást a Stalmeier és munkatársai által javasolt hasznosságmérésre vonatkozó alapelvek szerint végeztük [209]. A betegek a saját és további három, hipotetikus, DLQI által definiált egészségi állapot hasznosságát értékelték időalku használatával [110, 114]. Bevezető feladatként megkértük a betegeket, hogy saját egészségi állapotukat hasonlítsák össze az adott hipotetikus állapottal (rosszabb, ugyanolyan, jobb).

Az időalku módszert korábban számos dermatológiai kórképben alkalmazták az életminőség és hasznosság értékelésére (pl.: psoriasis, atópiás dermatitis, naevus flammeus, nem melanoma bőrtumorok, scleroderma, szisztémás sclerosis, melasma, pemphigus vulgaris és pemphigus foliaceus, arthritis psoriatica) [210-219]. Pikkelysömörös betegek esetén az időalku technika egy szenzitív mérési eszköznek bizonyult a terápia alatti egészségi állapot változásának nyomon követésékor [217].

Kétféle gyakran alkalmazott válaszkeresési eljárás létezik az időalkunál, a választás alapú (choice-based) és az illesztett indifferencia (matching indifference) módszerek [209]. Előbbi esetben több kérdésben a teljes egészségben töltött életéveket addig csökkentik, míg a válaszadó indifferens nem lesz az egészségi problémákkal terhelt hosszabb, illetve a teljes egészségben leélt rövidebb élettartam között. Utóbbi esetben egyetlen kérdésben tárják fel az indifferencia pontot (pl.: Mikor gondolja egyenlőnek a két vizsgált életet? vagy Hány évet adna hátralévő életéből, hogy egy egészségi problémákkal terhelt állapot helyett teljes egészségben élhessen?). Kutatásunkban az illesztett indifferencia módszert alkalmaztuk. Az értékeléshez egy korábbi, hasonló módszertannal, normál populáción végzett kutatással megegyezően tíz éves időtávú időalkut használtunk, ahol a feláldozható évek száma egy éves léptékkel változott, illetve 0 és 1 év között fél éves léptékkel [176]. (Az időalku feladat a 12. Mellékletek 12.5. Time trade-off, időalku alpontjában megtalálható.)

Először arra kértük a betegeket, képzeljék el, hogy jelen egészségi állapotukban élnek a következő 10 évben majd meghalnak. Ezt követően azt kértük, jelöljék meg, hány évet lennének hajlandóak feláldozni a hátralevő 10 évből azért, hogy teljes egészségben éljenek. Mindösszesen 12 válaszlehetőség volt megadva, 0 év = semennyi, 6 hónap, 1 év, 2 év, 3 év, 4 év, 5 év, 6 év, 7 év, 8 év, 9 év, 10 év = inkább az azonnali halált választanám. A „6 hónapos” válaszlehetőséget azért illesztettük be a 0 és az 1 év közé, mivel irodalmi

adatok alapján a „non-trader” válaszadók elcsábulhatnak a kisebb időtartamú alkulehetőség látványától [117]. A saját állapot értékelését követően minden beteget megkértünk további három, hipotetikus DLQI állapot értékelésére véletlenszerű sorrendben. (Az értékelt állapotok a 12. Mellékletek 12.7. A „Bőrgyógyászati Életminőség Index-szel leírt egészségi állapotok hasznosságának meghatározása time trade-off módszerrel” című kutatás során értékelt egészségi állapotok leírása alpontjában megtalálhatóak.)

A betegek saját és a hipotetikus állapotok hasznosság értékét az alábbi képlet szerint határoztuk meg:

$$Hasznosság = 1 - \frac{feláldozott\ időtartam}{10\ év}.$$

A vizsgálatban a hasznosság értékek skáláján a 0 a halált, az 1 a teljes egészséget jelentette, a köztes értéket úgy kaptuk meg, hogy az egyből kivontuk a feláldozni hajlandó életévek tizedét [220]. Tételezzük fel, hogy a válaszadó 1 évet adna a hátralévő, betegséggel terhelt 10 életévéből, hogy 9 évet teljes egészségben tölthessen, akkor a válaszadó egészségi állapotának hasznosság értéke 1 – 1/10 = 0,9 lenne.

4.4.2.1. A betegek saját egészségi állapotának és a hipotetikus DLQI egészségi állapotok összehasonlítása

A vizsgálat kezdetekor a betegeket megkértük, hogy saját egészségi állapotukat vessék össze (rosszabb, ugyanolyan, jobb) a hipotetikus, DLQI által definiált egészségi állapotokkal.

Megbecsültük a korrekt ítéletek arányát a saját egészségi állapot DLQI pontszámához képest, akárcsak az alul- és a túlértékelést. Túlértékelésnek minősült, ha a betegek a saját egészségi állapotukat jobbnak látták egy bizonyos elképzelt egészségi állapotnál, mely DLQI pontszámban azonos vagy rosszabb volt. Alulértékelésnek minősült, ha a betegek a saját egészségi állapotukat rosszabbnak véleményezték egy adott hipotetikus egészségi állapothoz képest, mely DLQI pontszámban azonos vagy jobb volt.

A ferde eloszlásnak köszönhetően a nem-parametrikus Mann-Whitney tesztet alkalmaztuk az egészségi állapotokhoz rendelt hasznosságok összehasonlításakor.

4.4.2.2. A hipotetikus egészségi állapotok hasznosság értékelése

Kutatásunk során hét, hipotetikus, DLQI által definiált egészségi állapot hasznosság értékelése történt psoriasisos betegek által, egy korábbi, lakossági mintán végzett vizsgálat mintájára (4. táblázat) [176]. Az állapotleírásokat a DLQI magyar verziója kérdéseinek és válaszskáláinak felhasználásával alakítottuk ki (pl.: DLQI kérdés és válaszskála: „Az elmúlt hét során mennyire volt viszketős, sebes, fájdalmas vagy égetően fájdalmas a bőre? Nagyon/Meglehetősen/Kissé/Egyáltalán nem" Állapotleírás: „Kissé viszketős, sebes és fájdalmas vagy égetően fájdalmas bőre.").

A hét állapot közül minden beteget három egészségi állapot értékelésére kértünk fel. Minden beteg véletlenszerűen kapott három állapotot, amelyek sorrendje szintén véletlenszerű volt. Fontos kiemelni, hogy a hipotetikus egészségi állapot kifejezés a normál populáción végzett kutatás során volt igazán helyt álló, hiszen ott többségében egészséges vagy enyhe bőrbetegséggel bírók kerültek megkérdezésre. Jelen vizsgálat során mindvégig psoriasisban szenvedő betegek válaszait elemeztük, akiknek a leírt pikkelysömörös állapotok nem feltétlenül voltak hipotetikusak. Akár a kérdőívezéskor vagy korábban is megtapasztalhatták ezeket az állapotokat.

4. táblázat: A DLQI által definiált egészségi állapotok

Hipotetikus egészségi állapot	DLQI elemeinek pontszáma	DLQI összpontszám (0-30)	Életminőségre gyakorolt hatás*
L1	3003020003	11	nagyon nagy
L2	2111111111	11	nagyon nagy
L3	1200300320	11	nagyon nagy
M1	3300000000	6	mérsékelt
M2	0001110111	6	mérsékelt
M3	2020002000	6	mérsékelt
S	3222212101	16	nagyon nagy

* Hongbo et al., 2005 [221].

Az egészségi állapotok nevénél az L az életminőségre gyakorolt „large-nagy” hatásnak felel meg, az M a „moderate-mérsékelt” hatásra utal, az S, „severe-súlyos” hatást jelöl. Az egészségi állapotok közötti különbséget 5 pontban határoztuk meg, mely psoriasis esetén meghaladja a minimális klinikailag jelentős különbséget (4 pont) [62, 220].

A hét közül három egészségi állapot 11 pontos (L1-L3, ahol L az életminőségre gyakorolt „large-nagy” hatásnak felel meg), további három 6 pontos (M1-M3, ahol M a „moderate-mérsékelt” hatásra utal) és egy 16 pontos (S, „severe-súlyos” hatást jelölve) DLQI értékkel bírt. Irodalmi adatok szerint a 10 pont feletti DLQI érték nagy életminőségbeli terhet jelez pikkelysömörös betegek esetén [221]. Azon betegeknél, akik meghaladják ezen értéket, nemzetközi iránymutatások szerint szisztémás gyógyszeres kezelés indítható [173, 185]. A DLQI által definiált egészségi állapotok között lévő öt pontos különbség meghaladta a nemzetközi szakirodalom által elvárt minimális klinikailag jelentős különbséget (minimal clinically important difference, MCID), mely korábban 3 és 5 pont között mozgott, azonban újabb kutatások a DLQI átlagos MCID értékének 3,3 pontos, gyulladásos bőrbetegségek esetén 4 pontos különbséget írtak le [62, 220]. A 6 pontos és a 11 pontos állapotok közül céljaink között szerepelt az egymástól jelentősen különböző egészségi állapotok kiválasztása, mind az érintett részterületek, mind a súlyosság szempontjából. A 16 pontos hipotetikus egészségi állapotnál mindösszesen egyet választottunk ki, mivel ezen fokú életminőség csökkenést elég súlyosnak ítéltünk ahhoz, hogy lényegi különbségek nem jelentkeznének a hasznosság értékek összehasonlításakor [176]. Az elrendezés és a fogalmazás (szóhasználat) tekintetében a DLQI tíz elemét nem módosítottuk, mindösszesen a DLQI tíz elemének sorrendjét változtattuk. Az egészségi állapotok közötti különbségek kiemelése érdekében a DLQI elemeit az életminőségre gyakorolt károsodás súlyossága alapján állítottuk csökkenő sorrendbe. A „nagyon” válaszok a legfelülre kerültek, mely(ek)et a „meglehetősen”, a „kissé” és a „nem” lehetőségek követtek, a „nem vonatkozik Önre” lehetőségeket figyelmen kívül hagytuk a kutatás során.

Egy hipotetikus (L3) egészségi állapotot az alábbi ábrán részleteztünk (3. ábra).

’C’ ÁLLAPOT

Nagy problémát okoz:

- Bőre nagymértékben befolyásolja **<u>társasági életét</u>** vagy **<u>szabadidős tevékenységét</u>**.
- Bőre nagy problémát okoz **<u>partnerével</u>**, bármelyik **<u>közeli barátjával</u>** vagy **<u>rokonaival</u>** kapcsolatosan.

Meglehetős problémát okoz:

- Meglehetősen **<u>zavarban van</u>** vagy **<u>feszélyezett</u>** bőre miatt.
- Bőre meglehetős **<u>szexuális nehézséget</u>** okoz.

Kis problémát okoz:

- Kissé **<u>viszketős, sebes és fájdalmas</u>** vagy **<u>égetően fájdalmas</u>** bőre.

Egyáltalán nem okoz problémát:

- Bőre egyáltalán nem akadályozza abban, hogy elmenjen vásárolni, rendben tartsa otthonát vagy kertjét.
- Bőre egyáltalán nem befolyásolja, hogy milyen ruhát visel.
- Bőre egyáltalán nem nehezíti meg a sportolást.
- Bőre egyáltalán nem okoz problémát a munkában vagy tanulásban.

3. ábra: Egy hipotetikus DLQI egészségi állapot leírása (L3 egészségi állapot)

A vizsgálat során három 11 pontos (L1 – ’A’ állapot, L2 – ’B’ állapot, L3 – ’C’ állapot), három 6 pontos (M1 – ’D’ állapot, M2 – ’E’ állapot, M3 – ’F’ állapot) és egy 16 pontos (S – ’G’ állapot) került értékelésre.

4.4.2.3. A psoriasisban szenvedő betegek és a normál populáció hasznosság értékeinek összehasonlítása

A pikkelysömörös betegektől nyert hasznosság értékeket végezetül összehasonlítottuk egy normál, hazai populációs mintán végzett korábbi kutatásunk ugyanezen, DLQI által definiált psoriasisos állapotok hasznosság értékeivel, mind a hét egészségi állapotra vonatkozóan [176].

5. Eredmények

A betegek demográfiai és klinikai jellemzői után az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L pszichometriai elemzése, majd a betegek saját állapot és DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosságának értékelése részek bemutatása következik.

5.1. A betegek demográfiai és klinikai jellemzői

A felmérésünkben 238 psoriasisos beteg vett részt, az átlagos életkor 47,44 év (SD: 15,20, minimum 18, maximum 86), az átlagos betegség fennállási idő 18,10 év (SD: 12,34, minimum 3 hónap, maximum 52 év) volt. A válaszadók között többségben férfiak voltak, a megkérdezettek 62,6%-a (149 fő) férfi, 37,4%-a (89 fő) nő volt (5. táblázat). A betegek közül 211 fő (88,7%) járóbetegként kereste fel a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikát, mindösszesen 27 fő (11,3%) állt fekvőbeteg kezelés alatt.

Általános iskolát 19 fő (8,0%), középiskolát 132 fő (55,5%), főiskolát/egyetemet 87 fő (36,6%) végzett el. A 15-74 év közötti magyar lakosság tekintetében 2015-ben ez az arány a következőképpen alakult; általános iskola (22,1%), középiskola (56,0%), főiskola/egyetem (20,2%) (a lakosság 1,7%-a 8 általános iskolánál kevesebbet végzett) [222]. A vizsgált populációnk a magyar átlagnál magasabb edukáltsági szinttel rendelkezett.

A pikkelysömörös páciensek közül 8 fő (3,4%) hallgatói státusszal rendelkezett, 128 fő (53,8%) teljes állásban, 16 fő (6,7%) részállásban dolgozott, így a munkával rendelkezők létszáma elérte a 144 főt (60,5%). A vizsgált beteganyagból 13 fő (5,5%) munkanélküli, 47 fő (19,7%) nyugdíjas, 23 fő (9,7%) rokkant nyugdíjas volt, 18 fő (7,6%) az egyéb lehetőséget jelölte be.

A betegség súlyosságát tekintve a PASI mérce alapján 62 fő (26,9%) enyhe, 174 fő (73,1%) középsúlyos, súlyos psoriasisban szenvedett.

A terápiás arány a következőképpen oszlott meg; nem részesült kezelésben 8 fő (3,4%), csak lokális kezelés 91 fő (38,2%), fototerápia – PUVA 1 fő (0,4%), szisztémás, nem biológiai kezelés 51 fő (21,4%), utóbbiból methotrexat 43 fő (18,1%), retinoid/acitretin 5 fő (2,1%), cyclosporin 3 fő (1,3%). Az egészségügyi ellátórendszer progresszivitási szintjeinek csúcsán, egyetemi klinikaként a biológiai kezelésben

részesülők aránya kimagasló volt, 87 fő (36,6%), melyből adalimumab 34 fő (14,3%), etanercept 30 fő (12,6%), infliximab 4 fő (1,7%), ustekinumab 19 fő (8,0%) (5. táblázat).

Az átlagos PASI érték (értéktartomány: 0-72) 8,68 (SD: 9,19), az átlagos DLQI érték (értéktartomány: 0-30) 7,13 (SD: 7,36) volt. A betegek többsége 170 fő (71,4%) jelzett legalább kis fokú problémát a DLQI egyik elemében (viszketős, sebes, fájdalmas, égetően fájdalmas bőr), míg a legkisebb mértékű 77 fő (32,4%) akadályt a vásárlás, az otthon vagy a kert rendben tartása jelentette. A betegek közül 86 fő (36,1%) választotta legalább egy dimenzióban a „nem vonatkozik Önre" válaszlehetőséget.

Az általános életminőség mércék az alábbi eredményeket adták; az átlagos EQ-5D-3L érték (értéktartomány: -0,594-1) 0,77 (SD: 0,26), az átlagos EQ-5D-5L érték (értéktartomány: -0,281-1) 0,84 (SD: 0,19) és az átlagos EQ VAS érték (értéktartomány: 0-100) 72,46 (SD: 20,27) volt (5. táblázat).

5. táblázat: A betegek demográfiai és klinikai jellemzői

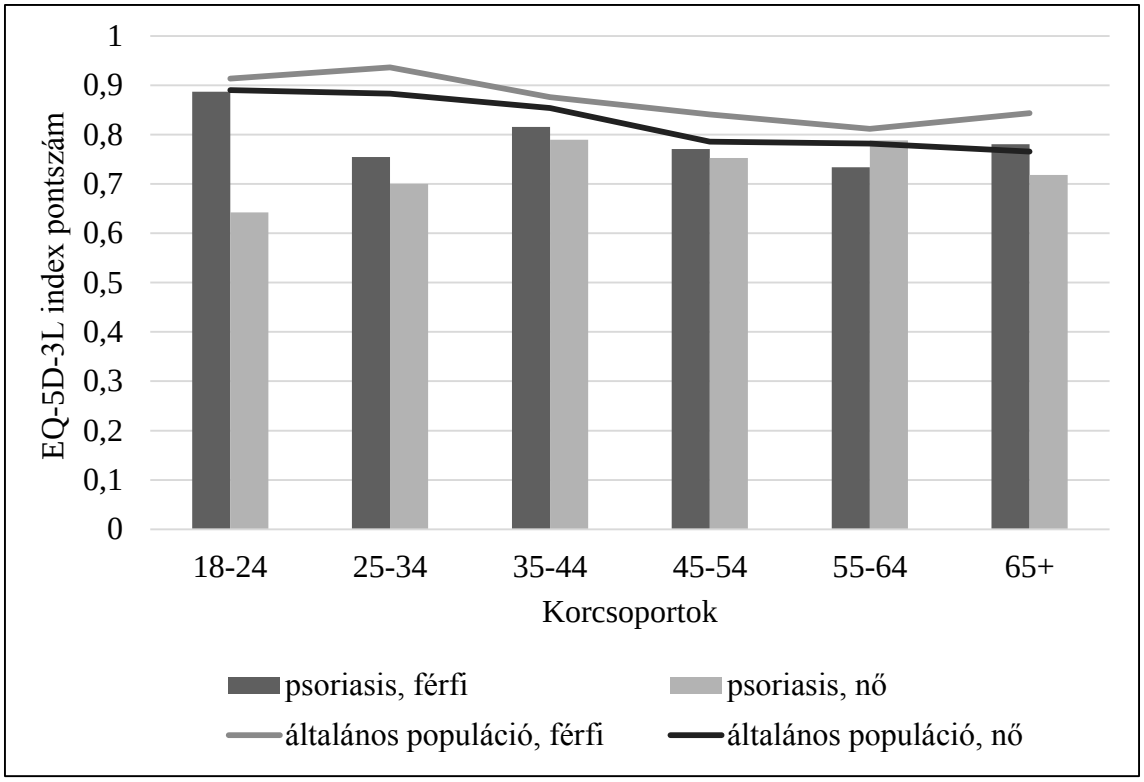
Jellemzők	**Átlag (SD) vagy N (%)**
Megkérdezett psoriasisos betegek száma	238 (100%)
Nem	
Nő	89 (37,4%),
Férfi	149 (62,6%)
Életkor (év)	47,44 (15,20)
Iskolai végzettség	
Alapfokú	19 (8,0%)
Középiskola/szakiskola	132 (55,5%)
Főiskola/egyetem	87 (36,6%)
Foglalkoztatottság	
Tanuló	8 (3,4%)
Teljes munkaidőben dolgozik	128 (53,8%)
Részmunkaidőben dolgozik	16 (6,7%)
Munkanélküli	13 (5,5%)
Nyugdíjas	47 (19,7%)
Rokkant nyugdíjas	23 (9,7%)
Egyéb	18 (7,6%)
EQ-5D-5L (-0,281-1)*	0,84 (0,19)
EQ-5D-3L (-0,594-1)	0,77 (0,26)
EQ VAS (0-100)	72,46 (20,27)
DLQI (0-30)	7,13 (7,36)
PASI (0-72)	8,68 (9,19)
Saját egészség TTO hasznossága (0-1)	0,93 (1,60)
Betegség fennállási idő (év)	18,10 (12,34)
Terápia	
Nem kap kezelést	8 (3,4%)
Csak lokális kezelés	91 (38,2%)
Fototerápia - PUVA	1 (0,4%)
Szisztémás, nem biológiai	*51 (21,4%)*
Methotrexat	43 (18,1%)
Retinoid/acitretin	5 (2,1%)
Cyclosporin	3 (1,3%)
Biológiai terápia	*87 (36,6%)*
Adalimumab	34 (14,3%)
Etanercept	30 (12,6%)
Infliximab	4 (1,7%)
Ustekinumab	19 (8,0%)

* EQ-5D-5L esetén nem fordult elő negatív érték a mintában.

PUVA: psoralen kapszula és UV-A sugárzás, TTO: time trade-off, időalku.

A kapott EQ-5D-3L index életminőség értékeket a nemben és korban illesztett magyar populációs normával is összevetettük [120]. A nem és kor szerinti összehasonlításban a 18-24 év közötti nők, a 25-34 év közötti nők, illetve a 25-34 év közötti férfiak esetében volt szignifikáns ($p < 0,05$) az életminőség eltérés két vizsgált populáció között, míg a többi összevetésben nem detektáltunk szignifikáns különbséget a két csoport életminőségének összevetése során (4. ábra). Eredményeink megerősítik azon megfigyelést, hogy a psoriasis jelenléte a fiatalok számára nagyobb terhet jelent [45]. Emellett összhangban vannak egy hazai kutatás megfigyelésével, mely rámutatott, hogy a hazai psoriasisos betegek életminősége rosszabb az általános populációénál az EQ-5D-3L elemeit vizsgálva, különösen szokásos tevékenységek területén [223].

Az átlagos időalku hasznosság (értéktartomány: 0-1) a betegek saját egészségi állapotára vonatkozóan 0,93 (SD: 1,60) értéket vett fel (5. táblázat).



4. ábra: A psoriasisos beteganyag, illetve a nemben és korban illesztett magyar lakosság életminőségének összehasonlítása EQ-5D-3L index pontszám alapján

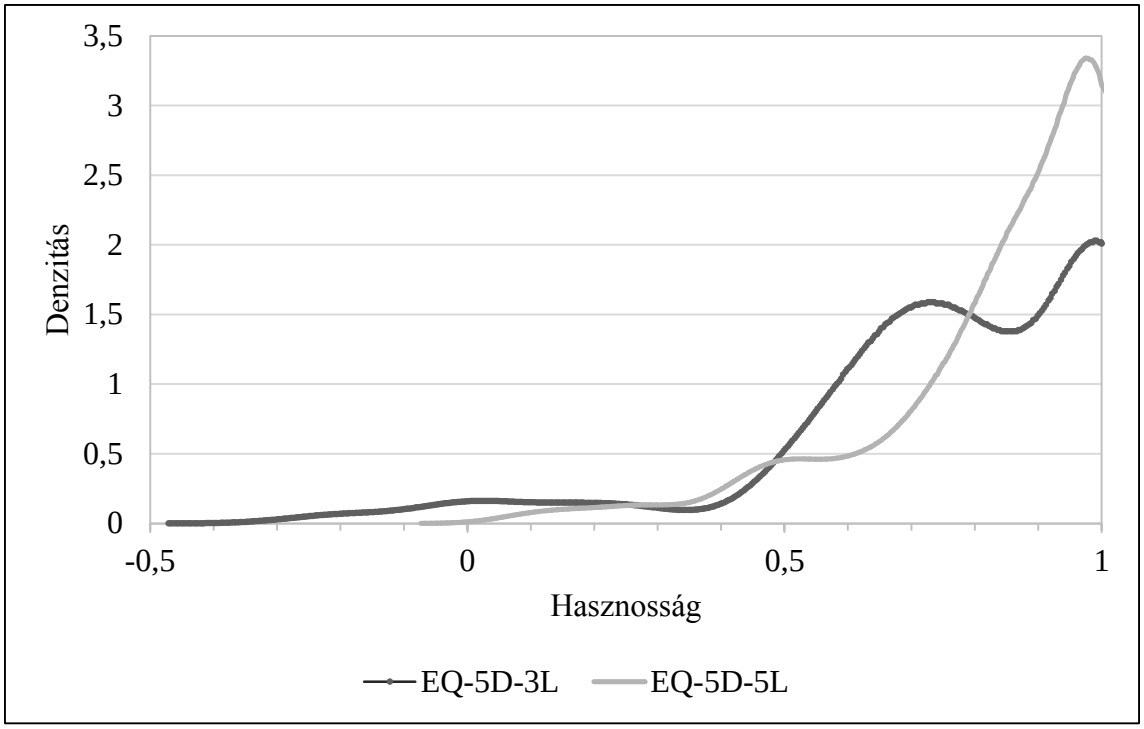
A nem és kor szerinti összehasonlításban a betegek körében a 18-24 év közötti nők, a 25-34 év közötti nők, illetve a 25-34 év közötti férfiak esetében volt szignifikáns az életminőség eltérés az általános lakossághoz viszonyítva. A különbség szignifikancia szintje $p < 0{,}05$. A normál populáció adatai egy korábbi kutatásból származtak [120].

5.2. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L pszichometriai elemzése

Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L pszichometriai elemzésének keretében az alkalmazhatóságot, a plafonhatást, a redisztribúciós tulajdonságokat (inkonzisztens válaszpárokat), a diszkriminációs erőt (informativitást), a konvergens validitást és az ismert csoportok szerinti validitást vizsgáltuk.

5.2.1. Alkalmazhatóság

Az EQ-5D-3L esetén 30, az EQ-5D-5L esetén 86 különböző egészségi állapot fordult elő a mintában. Az EQ-5D-3L index átlagértéke (0,77, SD: 0,26) szignifikánsan ($p < 0{,}001$) alacsonyabb volt az EQ-5D-5L index átlagértékéhez (0,84, SD: 0,19) képest. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L esetén mindösszesen egy-egy hiányzó válasz volt, mely kitűnő alkalmazhatóságra utal. Az EQ-5D-3L index négy alkalommal vett fel negatív értéket, azonban az EQ-5D-5L vonatkozásában negatív érték nem fordult elő (5. táblázat). Az EQ VAS átlaga 72,46 (SD: 20,27) volt. A pikkelysömörös betegek Kernel-féle denzitás görbéjét is ábrázoltuk, látható, hogy míg az EQ-5D-3L hullámzást mutat a 0,5-1 tartományban, az EQ-5D-5L folyamatosan emelkedik (5. ábra).



5. ábra: Kernel-féle denzitás görbe, a psoriasisos betegek hasznosság értékei (Egyesült Királyság hasznossági súlyai)

5.2.2. Plafonhatás

Az EQ-5D-5L esetén az ötből négy dimenzióban alacsonyabb (mozgékonyság, önellátás, szokásos tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet), a szorongás/lehangoltság/depresszió dimenzióban magasabb plafonhatás érték mutatkozott az EQ-5D-3L leíró rendszerével való összehasonlítás során.

Mind az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L esetén az önellátás dimenzióban volt a legmagasabb (85,7% és 81,9%), míg a fájdalom/rossz közérzet a legalacsonyabb (49,6% és 46,6%) a panaszmentes betegek aránya (6. táblázat). Az életminőséget leginkább terhelő tényezők csökkenő sorrendje az alábbiak szerint alakult: fájdalom/rossz közérzet, szorongás/lehangoltság/depresszió, mozgékonyság, szokásos tevékenységek és önellátás.

Az abszolút plafonhatás csökkenés a mozgékonyság, szokásos tevékenységek, önellátás, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/lehangoltság/depresszió, míg a relatív plafonhatás csökkenés mozgékonyság, fájdalom/rossz közérzet, szokásos tevékenységek, önellátás, szorongás/lehangoltság/depresszió csökkenő sorrend szerint alakult (6. táblázat).

6. táblázat: Plafonhatás az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L kérdőíveken

Dimenzió	EQ-5D-3L (N, %)	EQ-5D-5L (N, %)	Plafonhatás csökkenés	
			Abszolút	Relatív (%)
Mozgékonyság	156 (65,5%)	139 (58,4%)	7,10%	10,90%
Önellátás	204 (85,7%)	195 (81,9%)	3,80%	4,41%
Szokásos tevékenységek	171 (72,2%)	161 (67,6%)	4,60%	5,85%
Fájdalom/rossz közérzet	118 (49,6%)	111 (46,6%)	3,00%	5,93%
Szorongás/lehangoltság/depresszió*	139 (58,4%)	147 (61,8%)	-3,60%	-5,76%
Összesen (11111)	88 (37,1%)	78 (32,9%)	4,20%	11,36%

* EQ-5D-3L: szorongás/lehangoltság, EQ-5D-5L: szorongás/depresszió.

5.2.3. Redisztribúciós tulajdonságok, inkonzisztens válaszpárok

Hozzávetőlegesen a betegek harmada nem jelzett problémát az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L tekintetében („11111” válasz) (6. táblázat). Egyetlen beteg volt, aki a szorongás/lehangoltság/depresszió dimenzióban az EQ-5D-3L legmagasabb (3 – súlyos probléma/képtelen rá), míg az EQ-5D-5L ugyanezen dimenziójában a legalacsonyabb (1 – nincs probléma) lehetőséget választotta. További egy beteg a szokásos tevékenységek dimenzióban az EQ-5D-3L legalacsonyabb (1 – nincs probléma) és az EQ-5D-5L ugyanezen dimenziójában a legmagasabb (5 – rendkívüli probléma/képtelen rá) értéket jelölte meg (7. táblázat). Mindösszesen 46 inkonzisztens válaszpárt detektáltunk, melyet 39 beteg jelölt meg. A legmagasabb arányban (6,3%) a szorongás/lehangoltság/depresszió dimenzióban mutatkozott inkonzisztens válaszpár, és az inkonzisztencia átlagos mértéke (1,2) szintén ebben a dimenzióban volt a legmagasabb (7. táblázat).

7. táblázat: Redisztribúciós tulajdonságok az EQ-5D-3L-től az EQ-5D-5L-ig: a dimenziók pontszámainak táblázatos kimutatása (N, %)

		5L					Konzisztens	Inkonzisztens	Összesen
3L	**Dimenzió**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**			
1	**Mozgékonyság**	138	16	2	0	0	**154 (98,7%)**	**2 (1,3%)**	**156**
	Önellátás	189	13	2	0	0	**202 (99,0%)**	**2 (1,0%)**	**204**
	Szokásos tevékenységek	154	14	2	0	1	**168 (98,2%)**	**3 (1,8%)**	**171**
	Fájdalom/rossz közérzet	104	13	1	0	0	**117 (99,2%)**	**1 (0,8%)**	**118**
	Szorongás/lehangoltság/depresszió*	134	5	0	0	0	**139 (100%)**	**0 (0,0%)**	**139**
2	**Mozgékonyság**	1	29	30	21	0	**80 (98,2%)**	**1 (1,2%)**	**81**
	Önellátás	6	11	13	4	0	**28 (82,4%)**	**6 (17,6%)**	**34**
	Szokásos tevékenységek	7	23	29	6	0	**58 (89,2%)**	**7 (10,8%)**	**65**
	Fájdalom/rossz közérzet	7	62	35	4	1	**101 (92,7%)**	**8 (7,3%)**	**109**
	Szorongás/lehangoltság/depresszió*	12	50	22	3	0	**75 (86,2%)**	**12 (16,8%)**	**87**
3	**Mozgékonyság**	0	0	0	1	0	**1 (100%)**	**0 (0,0%)**	**1**
	Önellátás	0	0	0	0	0	**0 (0,0%)**	**0 (0,0%)**	**0**
	Szokásos tevékenységek	0	0	1	0	0	**0 (0,0%)**	**1 (100%)**	**1**
	Fájdalom/rossz közérzet	0	0	0	10	1	**11 (100%)**	**0 (0,0%)**	**11**
	Szorongás/lehangoltság/depresszió*	1	1	1	5	3	**8 (72,7%)**	**3 (27,3%)**	**11**
Konzisztens válaszpárok		**719 (95,5%)**	**236 (99,6%)**	**129 (93,5%)**	**54 (100%)**	**4 (66,7%)**	**1142**	**-**	**1142**
Inkonzisztens válaszpárok		**34 (4,5%)**	**1 (0,4%)**	**9 (6,5%)**	**0 (0,0%)**	**2 (33,3%)**	**-**	**46**	**46**
Összes válaszpár		**753**	**237**	**138**	**54**	**6**	**1142**	**46**	**1188**

* EQ-5D-3L: szorongás/lehangoltság, EQ-5D-5L: szorongás/depresszió. A 46 inkonzisztens válaszpárt 39 (16%) beteg adta. Az inkonzisztencia mértékét a szürke árnyalataival jeleztük, a sötétebb mezők erősebb inkonzisztenciát reprezentálnak [224].

5.2.4. Diszkriminációs erő, informativitás

Az EQ-5D-5L esetén az abszolút informativitás (Shannon index, H') minden dimenzióban magasabb volt az EQ-5D-3L indexnél, a javulás átlagos értéke elérte a 0,46-ot (EQ-5D-3L: 0,97 vs. EQ-5D-5L: 1,43). A különbség rendre az alábbiak szerint alakult: mozgékonyság (0,65), fájdalom/rossz közérzet (0,53), szokásos tevékenységek (0,48), önellátás (0,33), szorongás/lehangoltság/depresszió (0,30). A Shannon index értékei az EQ-5D-3L esetén 0,59 és 1,22 közötti tartományban mozogtak, ahol a lehetséges maximum 1,58. Ugyanez az EQ-5D-5L esetén a 0,92 és 1,75 volt, ahol az index elméleti maximális értéke 2,32. A relatív informativitás (Shannon Evenness index, J') esetén az EQ-5D-5L mozgékonyság (0,09), önellátás (0,03), szokásos tevékenységek (0,03), dimenziók jobbnak, fájdalom/rossz közérzet (-0,02), szorongás/lehangoltság/depresszió (-0,11) vonatkozásában rosszabbnak bizonyult az EQ-5D-3L indexnél, a relatív informativitás átlagai megegyeztek (0,61) (8. táblázat).

8. táblázat: Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L közötti inkonzisztencia és a Shannon (H') és Shannon Evenness index (J') értékek

Dimenziók	**Betegek (N)**	**Inkonzisztencia**		**Shannon értékek, EQ-5D-3L**		**Shannon értékek, EQ-5D-5L**	
		Inkonzisztens válaszpárok (N, %)	**Inkonzisztencia átlagos mértéke**	**H'**	**J'**	**H'**	**J'**
Mozgékonyság	238	3 (1,3%)	1	0,96	0,61	1,61	0,70
Önellátás	238	8 (3,4%)	1	0,59	0,37	0,92	0,40
Szokásos tevékenységek	237	11 (4,6%)	1,18	0,88	0,56	1,36	0,59
Fájdalom/rossz közérzet	238	9 (3,8%)	1	1,22	0,77	1,75	0,75
Szorongás/lehangoltság /depresszió*	237	15 (6,3%)	1,20	1,19	0,75	1,49	0,64
Összesen/átlag	**-**	**46 (3,9%)**	**1,08**	**0,97**	**0,61**	**1,43**	**0,61**

* EQ-5D-3L: szorongás/lehangoltság, EQ-5D-5L: szorongás/depresszió.

A szokásos tevékenységek, szorongás/lehangoltság/depresszió dimenziókban 237 beteget vizsgáltunk.

5.2.5. Konvergens validitás

A PASI mind az öt dimenzióban jobb konvergens validitást mutatott az EQ-5D-5L, mint az EQ-5D-3L esetén (9. táblázat). Az eredmények a következők (EQ-5D-3L vs. EQ-5D-5L): mozgékonyság (0,178 vs. 0,218), önellátás (0,267 vs. 0,349), szokásos tevékenységek (0,303 vs. 0,364), fájdalom/rossz közérzet (0,379 vs. 0,457), szorongás/lehangoltság/depresszió (0,396 vs. 0,403), EQ-5D-5L index vs. EQ-5D-3L index (-0,419 vs. -0,460). A DLQI-val való kapcsolatot tekintve az EQ-5D-5L bizonyult jobbnak (EQ-5D-3L vs. EQ-5D-5L) a mozgékonyság (0,224 vs. 0,226), önellátás (0,342 vs. 0,368), szokásos tevékenységek (0,479 vs. 0,496), míg EQ-5D-3L fájdalom/rossz közérzet (0,502 vs. 0,486), szorongás/lehangoltság/depresszió (0,588 vs. 0,535) tekintetében. A DLQI és az EQ-5D indexek között (EQ-5D-3L vs. EQ-5D-5L) közepesen erős negatív korreláció volt (-0,586 vs. -0,562). Az EQ VAS és az EQ-5D-3L a szokásos tevékenységek dimenzió kivételével jobb konvergens validitást jelzett, mint az EQ VAS és az EQ-5D-5L. Számszerűen a következőképpen alakultak; mozgékonyság (-0,401 vs. -0,389), önellátás (-0,462 vs. -0,408), szokásos tevékenységek (-0, 462 vs. -0,512), fájdalom/rossz közérzet (-0,571 vs. -0,549), szorongás/lehangoltság/depresszió (-0,440 vs. -0,400). Az EQ VAS az EQ-5D-3L index pontszámmal erős, míg az EQ-5D-5L index pontszámmal mérsékelt korrelációt mutatott (0,618 vs. 0,589).

Összefoglalva mérsékelt fokú korreláció volt megfigyelhető a bőrgyógyászati mércék (PASI, DLQI) és mindkét EQ-5D index, illetve az EQ VAS és az EQ-5D-5L között. Mindazonáltal az EQ-5D-5L korrelációja DLQI-val és EQ VAS-sal gyengébbnek bizonyult, mint az EQ-5D-3L esetén. Az EQ VAS és az EQ-5D-3L között erős korrelációt detektáltunk (9. táblázat).

9. táblázat: Konvergens validitás; Spearman-féle rangkorrelációs koefficiensek

	PASI		DLQI		EQ VAS	
Dimenzió	**3L**	**5L**	**3L**	**5L**	**3L**	**5L**
Mozgékonyság	0,178	0,218	0,224	0,226	-0,401	-0,389
Önellátás	0,267	0,349	0,342	0,368	-0,462	-0,408
Szokásos tevékenységek	0,303	0,364	0,479	0,496	-0,462	-0,512
Fájdalom/rossz közérzet	0,379	0,457	0,502	0,486	-0,571	-0,549
Szorongás/lehangoltság/depresszió*	0,396	0,403	0,588	0,535	-0,440	-0,400
EQ-5D index érték	-0,419	-0,460	-0,586	-0,562	0,618	0,589

* EQ-5D-3L: szorongás/lehangoltság, EQ-5D-5L: szorongás/depresszió.

3L: EQ-5D-3L, 5L: EQ-5D-5L.

A szignifikancia szintje p <0,01 az összes koefficiens esetén. A táblázat szürkével jelzett mezői alacsonyabb korrelációs koefficienst mutatnak az EQ-5D-5L, mint az EQ-5D-3L esetén.

5.2.6. Ismert csoportok szerinti validitás

Az ismert csoportok szerinti validitást az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L esetén külön vizsgáltuk (10. táblázat). Mindkét verzió alkalmasnak bizonyult a nem, a legtöbb klinikai altípus (EQ-5D-5D: 5/7 vs. EQ-5D-3L: 4/7), a klinikai altípusok száma, a terápia alapján való elkülönítésre, de nem volt megfelelő a korcsoportok szerinti differenciálásra. A körömtünet, a fejtető lokalizáció és az arthritis psoriatica jelenléte eredményezte a legmagasabb különbséget az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L index pontszámok esetén. A különbség a kezelésben nem részesülő, a fototerápiás vagy a szisztémás, nem biológiai és a biológiai kezelésben részesülők esetében egyaránt bebizonyosodott az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L tekintetében, mely a kérdőív kiváló csoportok szerinti validitását jelezte. Az EQ-5D-3L index pontszámok minden alcsoport esetén szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint az EQ-5D-5L index pontszámok ($p < 0,05$) (10. táblázat).

10. táblázat: Az ismert csoportok szerinti validitás az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L esetén

	EQ-5D-5L			**p érték***	**EQ-5D-3L**			**p érték***	**Különbség 5L és 3L között (átlag SD)**
	N	**Átlag (SD)**	**Median (IQR)**		**N**	**Átlag (SD)**	**Median (IQR)**		
TELJES MINTA	**237**	**0,84 (0,19)**	**0,89 (0,77-1)**		**237**	**0,77 (0,26)**	**0,80 (0,66-1)**		**0,07 (0,12)**
Korcsoportok									
18-24	16	0,89 (0,13)	0,90 (0,85-1)	0,1891	16	0,76 (0,27)	0,76 (0,73-1)	0,3627	0,12 (0,16)
25-34	40	0,83 (0,20)	0,89 (0,71-1)		40	0,74 (0,30)	0,76 (0,69-1)		0,09 (0,13)
35-44	51	0,88 (0,18)	0,94 (0,84-1)		51	0,81 (0,29)	1,00 (0,76-1)		0,08 (0,13)
45-54	46	0,83 (0,21)	0,88 (0,73-1)		46	0,76 (0,27)	0,85 (0,65-1)		0,06 (0,11)
55-64	44	0,82 (0,20)	0,87 (0,77-1)		45	0,76 (0,20)	0,73 (0,64-1)		0,07 (0,10)
≥ 65	40	0,81 (0,21)	0,87 (0,73-0,95)		39	0,75 (0,26)	0,80 (0,62-1)		0,05 (0,11)
Nem									
Nő	88	0,82 (0,17)	0,87 (0,73-0,95)	***0,0244***	88	0,74 (0,23)	0,73 (0,66-1)	***0,0247***	0,08 (0,13)
Férfi	149	0,85 (0,21)	0,94 (0,78-1)		149	0,78 (0,28)	0,83 (0,67-1)		0,07 (0,12)

		EQ-5D-5L			p érték*	EQ-5D-3L			p érték*	Különbség 5L és 3L között (átlag SD)
Psoriasis altípus										
Krónikus plakk psoriasis	igen	190	0,83 (0,19)	0,88 (0,76-1)	0,0556	190	0,75 (0,27)	0,80 (0,66-1)	0,1295	0,08 (0,12)
	nem	47	0,87 (0,20)	0,94 (0,82-1)		47	0,81 (0,24)	0,85 (0,66-1)		0,05 (0,12)
Guttált	igen	23	0,80 (0,23)	0,89 (0,61-1)	0,4485	23	0,71 (0,29)	0,80 (0,62-0,88)	0,3495	0,09 (0,13)
	nem	214	0,84 (0,19)	0,89 (0,78-1)		214	0,77 (0,26)	0,80 (0,66-1)		0,07 (0,12)
Arci és/vagy inverz	igen	61	0,83 (0,17)	0,87 (0,76-0,94)	***0,0477***	62	0,75 (0.22)	0,80 (0,65-1)	0,1560	0,07 (0,11)
	nem	176	0,84 (0,20)	0,92 (0,79-1)		175	0,77 (0,28)	0,85 (0,66-1)		0,07 (0,13)
Hajas fejbőr	igen	136	0,81 (0,20)	0,87 (0,73-0,99)	***0,0002***	137	0,73 (0,26)	0,73 (0,62-1)	***0,0002***	0,08 (0,12)
	nem	101	0,88 (0,18)	0,94 (0,86-1)		100	0,82 (0,26)	1,00 (0,73-1)		0,06 (0,12)
Palmoplantaris	igen	18	0,73 (0,24)	0,80 (0,52-0,90)	***0,0287***	18	0,63 (0,33)	0,71 (0,52-0,86)	***0,0348***	0,10 (0,16)
	nem	219	0,85 (0,19)	0,89 (0,79-1)		219	0,78 (0,26)	0,80 (0,66-1)		0,10 (0,16)

		EQ-5D-5L			p érték*	EQ-5D-3L			p érték*	Különbség 5L és 3L között (átlag SD)
Köröm	igen	125	0,80 (0,20)	0,87 (0,71-0,95)	***0,0001***	126	0,72 (0,28)	0,73 (0,62-1)	***0,0003***	0,09 (0,13)
	nem	112	0,88 (0,17)	0,94 (0,83-1)		111	0,82 (0,24)	0,88 (0,73-1)		0,06 (0,11)
Arthritis psoriatica	igen	99	0,76 (0,21)	0,80 (0,63-0,92)	***<0,0001***	99	0,66 (0,28)	0,69 (0,59-0,95)	***<0,0001***	0,10 (0,13)
	nem	138	0,90 (0,15)	0,95 (0,87-1)		138	0,84 (0,22)	1,00 (0,73-1)		0,06 (0,11)
Klinikai altípusok száma										
1		32	0,91 (0,17)	1,00 (0,88-1)	***<0,0001***	31	0,87 (0,20)	1,00 (0,73-1)	***<0,0001***	0,04 (0,09)
2-3		112	0,86 (0,18)	0,94 (0,82-1)		112	0,79 (0,26)	0,85 (0,70-1)		0,08 (0,13)
>3		76	0,75 (0,21)	0,79 (0,63-0,89)		77	0,65 (0,27)	0,69 (0,55-0,80)		0,10 (0,12)
Terápia										
Nem kap kezelést vagy lokális		98	0,80 (0,21)	0,87 (0,71-0,95)	***0,0001***	99	0,71 (0,28)	0,73 (0,62-1)	***0,0001***	0,09 (0,13)
Fototerápia vagy szisztémás, nem biológiai		52	0,83 (0,18)	0,88 (0,74-0,95)		51	0,74 (0,24)	0,80 (0,66-0,88)		0,09 (0,13)
Biológiai terápia		87	0,90 (0,17)	1,00 (0,87-1)		87	0,84 (0,24)	1,00 (0,73-1)		0,05 (0,11)

* Mann-Whitney teszt vagy Kruskal-Wallis teszt. * A félkövéren szedett értékek statisztikailag szignifikáns különbséget mutatnak (p <0,05).

5.3. A betegek saját állapot és a DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosságának értékelése

Elsőként megvizsgáltuk a betegek saját egészségi állapotának és a hipotetikus DLQI egészségi állapotok a viszonyát, majd meghatároztuk a hipotetikus DLQI egészségi állapotok hasznosság értékét, és ezt követően összevetettük a psoriasisban szenvedő betegek és egy korábbi kutatásból származó normál populáció hasznosság értékeit.

5.3.1. A betegek saját egészségi állapotának és a hipotetikus DLQI egészségi állapotoknak az összehasonlítása

A betegek a vizsgálat során a saját egészségi állapotukat hasonlították össze a hipotetikus DLQI egészségi állapotokkal, ennek eredményeképpen 704 összehasonlítás történt, mely a betegek saját egészségi állapotát vetette össze a hipotetikus, DLQI által definiált egészségi állapottal (rosszabb, ugyanolyan, jobb), 10 válasz (1,4%) hiánya mellett. A vizsgált összehasonlítások döntő többségében (ugyanolyan, N = 463, 65,8%) a beteg reálisan ítélte meg egészségi állapotát, azaz a saját egészségi állapotát jobbnak látta egy elképzelt rosszabb egészségi állapothoz képest, vagy a saját egészségi állapotát rosszabbnak véleményezte egy elképzelt jobb egészségi állapothoz viszonyítva.

A betegek saját egészségi állapotának alulértékelése – ha a betegek a saját egészségi állapotukat rosszabbnak véleményezték egy adott hipotetikus egészségi állapothoz képest, mely DLQI pontszámban azonos vagy jobb volt – ritkábban fordult elő (rosszabb, N = 82, 11,6%), mint túlértékelése – ha a betegek a saját egészségi állapotukat jobbnak látták egy bizonyos elképzelt egészségi állapotnál, mely DLQI pontszámban azonos vagy rosszabb volt – (jobb, N = 159, 22,6%) (11. táblázat).

11. táblázat: A betegek saját egészségi állapotának és a hipotetikus DLQI egészségi állapotoknak az összehasonlítása (N, %)

Egészségi állapot	N	Saját egészségi állapot korrekt megítélése	Saját egészségi állapot alulértékelése	Saját egészségi állapot túlértékelése
L1	98	64 (65,3%)	9 (9,2%)	25 (25,5%)
L2	101	80 (79,2%)	11 (10,9%)	10 (9,9%)
L3	97	72 (74,2%)	11 (11,3%)	14 (14,4%)
M1	105	63 (60,0%)	8 (7,6%)	34 (32,4%)
M2	102	58 (56,9%)	16 (15,7%)	28 (27,5%)
M3	101	54 (53,5%)	11 (10,9%)	36 (35,6%)
S	100	72 (72,0%)	16 (16,0%)	12 (12,0%)
Összesen	**704**	**463 (65,8%)**	**82 (11,6%)**	**159 (22,6%)**

A DLQI pontszámok 21 beteg esetén megegyeztek a viszonyítási ponttal (5 beteg 11 pontos, 11 beteg 6 pontos, 5 beteg 16 pontos DLQI értékkel rendelkezett), 10 válasz (1,4%) hiánya mellett.

Az egészségi állapotok nevénél az L az életminőségre gyakorolt „large-nagy” hatásnak felel meg, az M a „moderate-mérsékelt” hatásra utal, az S, „severe-súlyos” hatást jelöl.

5.3.2. A hipotetikus DLQI egészségi állapotok hasznosság értékei

A hét hipotetikus egészségi állapot vizsgálata során 699 (97,9%) érvényes értékelés történt, 15 (2,1%) válasz hiányzott (12. táblázat). Mindegyik egészségi állapotot 96-103 alkalommal értékeltek a betegek. A hasznosságok átlaga 0,83 (L1) és 0,91 (M2) között mozgott; M1:0,89 (SD: 0,19), M2: 0,91 (SD: 0,15), M3: 0,85 (SD: 0,20), L1: 0,83 (SD: 0,22), L2: 0,85 (SD:0,22), L3: 0,84 (SD: 0,20), S: 0,84 (SD: 0,20). Négy (0,6%) alkalommal – L1: 2 (2%), L2: 1 (1%), S: 1 (1%) – kaptunk „0” (halállal egyenértékű) hasznosság értéket és 252 (36,1%) esetben „1” (teljes egészség) hasznosság értéket. A teljes egészség válaszok 30,6% (S) és 44,1% (M2) között mozogtak a hipotetikus állapottól függően; M1: 39 (37,9%), M2: 45 (44,1%), M3: 34 (34,3%), L1: 34 (33,7%), L2: 37 (37%), L3: 33 (34%), S: 30 (30,6%).

A hasznosság értékek viszonylag homogénen oszlottak el a hét hipotetikus egészségi állapot között, a 6 pontos állapotok átlagának tartománya 0,85-0,91 (SD: 0,15-0,20) között, a 11 pontos állapotok átlagának tartománya 0,83-0,85 (SD: 0,20-0,22) között helyezkedett el, a 16 pontos állapot átlaga 0,84 (SD: 0,20) volt (12. táblázat).

12. táblázat: A DLQI által definiált egészségi állapotok időalku hasznosság értékei

Egészségi állapotok	DLQI összpontszám	N*	Időalku hasznosságok			
			Átlag (SD)	Median (IQR)	Halállal egyenértékű („0” hasznosság)	Teljes egészség („1” hasznosság)
L1	11	101	0,83 (0,22)	0,90 (0,75-1)	2 (2%)	34 (33,7%)
L2	11	100	0,85 (0,22)	0,95 (0,80-1)	1 (1%)	37 (37%)
L3	11	96	0,84 (0,20)	0,93 (0,70-1)	0 (0%)	33 (34%)
M1	6	103	0,89 (0,19)	0,95 (0,90-1)	0 (0%)	39 (37,9%)
M2	6	102	0,91 (0,15)	0,95 (0,90-1)	0 (0%)	45 (44,1%)
M3	6	99	0,85 (0,20)	0,95 (0,80-1)	0 (0%)	34 (34,3%)
S	16	98	0,84 (0,20)	0,90 (0,80-1)	1 (1%)	30 (30,6%)

* Mindegyik beteg három különböző egészségi állapotot értékelt, randomizált sorrendben. Az időalku válaszok teljes létszáma 699 volt. Az egészségi állapotok nevénél az L az életminőségre gyakorolt „large-nagy” hatásnak felel meg, az M a „moderate-mérsékelt” hatásra utal, az S, „severe-súlyos” hatást jelöl.

A 15, minimális klinikailag jelentős különbségnél több ponttal, tehát szignifikánsan eltérő DLQI által definiált egészségi állapotok közötti páronkénti összehasonlításból 11 alkalommal nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a hasznosság értékek között. Ezen túlmenően, további hat, azonos DLQI értékkel bíró egészségi állapot páronkénti összehasonlításakor egy esetben statisztikailag szignifikáns különbséget észleltünk a hasznosság értékeknél (13. táblázat). Összegezve elmondható, hogy a 21 páronkénti összehasonlítás esetén 12 alkalommal ellentmondást találtunk a DLQI pontértékek és a hasznosság értékek között.

13. táblázat: A DLQI által definiált egészségi állapotok páronkénti összehasonlítása

Egészségi állapotok	**DLQI összpontszám**	**N***	**Egészségi állapotok összehasonlítása (p-érték)****						
			L1	**L2**	**L3**	**M1**	**M2**	**M3**	**S**
L1	11	101	-	0,3883	0,9387	**0,0582**	0,0040	**0,5382**	**0,7537**
L2	11	100	-	-	0,4850	**0,3862**	**0,0640**	**0,7890**	**0,2336**
L3	11	96	-	-	-	**0,0955**	0,0082	**0,6335**	**0,6966**
M1	6	103	-	-	-	-	0,2991	0,2252	0,0238
M2	6	102	-	-	-	-	-	**<u>0,0257</u>**	0,0011
M3	6	99	-	-	-	-	-	-	**0,3558**
S	16	98	-	-	-	-	-	-	-

* Mindegyik beteg három különböző egészségi állapotot értékelt, randomizált sorrendben. A time trade-off válaszok teljes létszáma 699 volt.

** A félkövéren jelzett értékek a szignifikáns különbség hiányát jelzik a minimális klinikailag jelentős különbségnél nagyobb mértékben eltérő hipotetikus DLQI által leírt egészségi állapotok esetén (p <0,05).

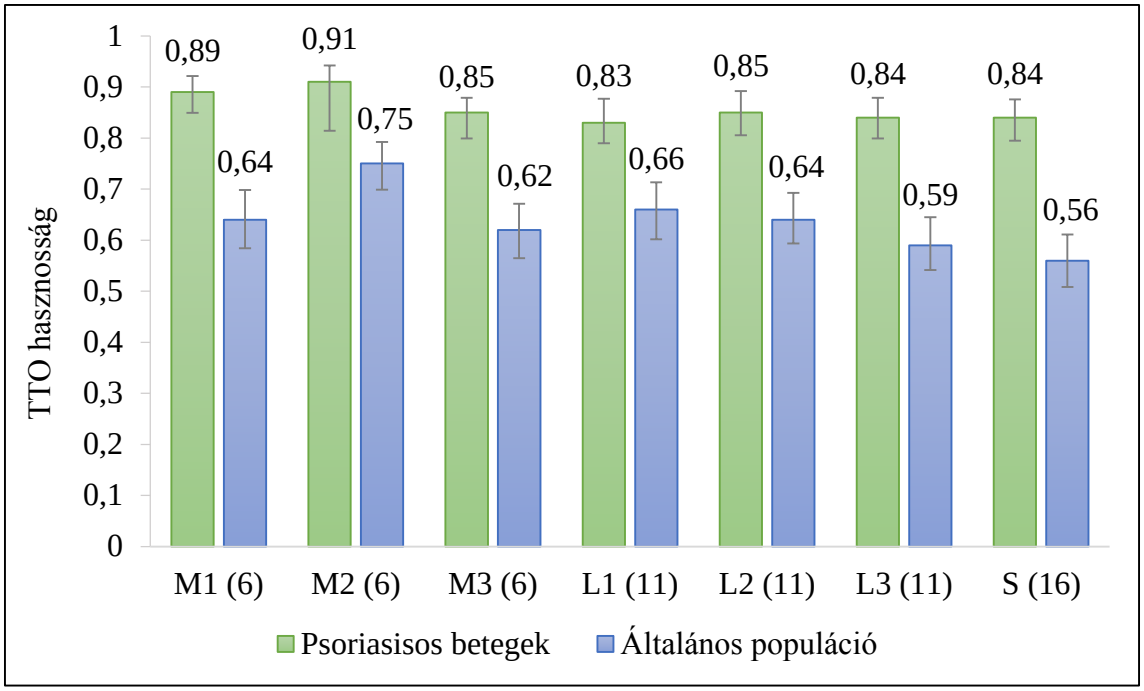
** A félkövér és aláhúzott érték statisztikailag szignifikáns különbséget mutat két azonos DLQI pontszámú egészségi állapot esetén (p <0,05).

Az egészségi állapotok nevénél az L az életminőségre gyakorolt „large-nagy” hatásnak felel meg, az M a „moderate-mérsékelt” hatásra utal, az S, „severe-súlyos” hatást jelöl.

5.3.3. A psoriasisban szenvedő betegek és a normál populáció hasznosság értékeinek összehasonlítása

A pikkelysömörös betegektől nyert hasznosság értékek mind a hét egészségi állapot esetén magasabbak voltak, mint a normál populáció esetén (6. ábra) [176]. A különbségek átlaga (növekvő sorrendben) a két csoport között a hét egészségi állapot esetén az alábbiak szerint alakult: M2: 0,16, L1: 0,17, L2: 0,21, M3: 0,23, M1: 0,25, L3: 0,25 és S: 0,28 ($p < 0{,}001$).

A normál populációs mintán a „teljes egészség" (hasznosság = 1) válaszok relatív gyakorisága 9,6% és 22,3% között változott, míg a psoriasisban szenvedő betegek esetén a tartomány két végpontja 30,6% és 44,1% volt S és M2 egészségi állapot esetén [176]. A pikkelysömörös betegeknél a „halállal egyenértékű" (hasznosság = 0) válaszok aránya a legmagasabb (2%) az L1 körülményeknél volt, míg a normál populációnál az M1 (12%) állapotnál. A hét egészségi állapot esetében a hasznosságok átlaga közötti maximális különbség kisebb volt a beteg, mint a normál populációban (0,08 vs. 0,19).



6. ábra: A DLQI által definiált egészségi állapotok átlagos hasznosság értékeinek összehasonlítása a psoriasisban szenvedő betegek és az általános populáció értékelése esetén (konfidencia intervallum 95%)

A különbség szignifikancia szintje az összes egészségi állapot esetén p <0,001.

Az általános populáció adatait egy korábbi kutatásból szereztük (N = 308, átlagéletkor: 27,4, SD: 10,3, nő = 210, 68,6%, férfi = 96, 31,4%, 2 hiánya mellett) [176].

Az egészségi állapotok nevénél az L az életminőségre gyakorolt „large-nagy" hatásnak felel meg, az M a „moderate-mérsékelt" hatásra utal, az S, „severe-súlyos" hatást jelöl.

6. Megbeszélés

A megbeszélés a kutatás két fő célkitűzésének megfelelően két részre tagolódik, az első része az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mérési tulajdonságainak összehasonlítását, míg a második része a DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosság értékelését foglalja magában.

6.1. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mérési tulajdonságainak összehasonlítása

Kutatásunk során egyrészről az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mérési tulajdonságait elemeztük psoriasisban szenvedő betegek esetén.

6.1.1. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L pszichometriai elemzése során kapott eredmények

Az EQ-5D-5L több szempontból is pontosabb mércének bizonyult az EQ-5D-3L kérdőívnél. A két EQ-5D kérdőív egyaránt kiválóan teljesített alkalmazhatóság tekintetében. A kitűnő alkalmazhatóságot mutatja, hogy az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L esetén mindösszesen egy-egy hiányzó válasz fordult elő. A két kérdőív összehasonlítását egy viszonylag jó állapotú betegmintán végeztük el, így a súlyosabb állapotok területére (ideértve az EQ-5D mindkét verziójának a negatív tartományát) nem terjedt ki az összehasonlításunk, ezt további vizsgálatokban javasolt elvégezni. Az EQ-5D-3L esetén 30, az EQ-5D-5L esetén 86 különböző egészségi állapot került leírásra a mintában. Az EQ-5D-3L index átlagértéke (0,77, SD: 0,26) szignifikánsan alacsonyabb volt az EQ-5D-5L index átlagértékéhez (0,84, SD: 0,19) viszonyítva, az EQ VAS átlaga 72,46 (SD: 20,27) volt (5. táblázat). A legtöbb EQ-5D-3L értékkészlet alapján nem kerülnek betegek a 0,8 és 1,0 közötti értéktartományba, amely mérési artefactum képződéséhez vezet, melyhez hasonlóan a 0,3 és 0,5 közötti intervallum is kevéssé használatos EQ-5D-3L esetén. Az irodalomban fellelhető többi kutatással összhangban mindkét értéktartomány az EQ-5D-5L által benépesített volt, azonban a 0,5 és 0,8 közötti terület jobban volt mérhető az EQ-5D-3L verzióval (5. ábra) [183, 225].

A plafonhatás vizsgálatakor a leginkább és a legkevésbé érintett egészség dimenziók azonosak voltak mindkét esetben a deskriptív rendszerekben. A panaszmentes betegek aránya az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L esetén az önellátás dimenzióban volt a legmagasabb (85,7% és 81,9%), míg a fájdalom/rossz közérzet a legalacsonyabb (49,6% és 46,6%), a többi három dimenzió értéke ezek között helyezkedett el (6. táblázat).

Az inkonzisztencia – mely az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L válaszok közötti legalább két válasz fokozatnyi eltérést jelentette – alacsony volt, és csak a betegek egy kisebb alcsoportjában (16%) jelentkezett. Megjegyzendő, hogy az inkonzisztens válaszpárok aránya az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L összehasonlításában a szorongás/lehangoltság/depresszió dimenzióban volt a legmagasabb (6,3%), melyben részben szerepet játszhat az angol „depression" eltérő fordítása a két EQ-5D verzióban (lehangoltság vs. depresszió) (7. táblázat).

Az EQ-5D-5L index minden dimenziójában szignifikánsan javult az abszolút informativitás, míg a relatív informativitás a mozgékonyság, önellátás, szokásos tevékenységek dimenzióban, felvetve ezzel a fájdalom/rossz közérzet, és a szorongás/lehangoltság/depresszió extra szintjeinek kevésbé hatékony alkalmazását (8. táblázat).

A két EQ-5D mérce és a PASI, a DLQI közötti, illetve az EQ-5D-5L kérdőív és az EQ VAS közötti korreláció mérsékelt volt, míg az EQ-5D-3L kérdőív és az EQ VAS között mérsékelttel határos, erős korreláció mutatkozott, mely összességében egy jó konvergens validitást, érvényességet mutat (9. táblázat).

Mindkét EQ-5D verzió alkalmasnak bizonyult a nem, a legtöbb klinikai altípus (EQ-5D-5D: 5/7 vs. EQ-5D-3L: 4/7), a klinikai altípusok száma, a terápia alapján való elkülönítésre, de egyik sem volt alkalmas a korcsoportok szerinti differenciálásra. A körömtünet, a fejtető lokalizáció és az arthritis psoriatica jelenléte eredményezte a legmagasabb különbséget (10. táblázat).

6.1.2. A kutatási eredményeink összehasonlítása a nemzetközi tudományos szakirodalommal

Bizonyításra került, hogy az EQ-5D-5L jobban teljesít a két mérce közötti összehasonlításban az alacsonyabb plafonhatás, a jobb abszolút informativitás és a PASI

indexszel való szorosabb korreláció területén. Mindazonáltal az EQ-5D-3L kis fokban szorosabb korrelációt mutatott EQ VAS indexszel.

Az EQ-5D kérdőív PASI indexszel való korrelációjának erőssége jelentősen eltért az eddigi vizsgálatok között (a korrelációs koefficiens tartományának két szélső értéke a korábbi vizsgálatokban -0,12 és -0,43 volt). Kutatásunkban ez utóbbihoz közeli értékeket kaptunk mindkét kérdőív verzióval (EQ-5D-3L: -0,419 vs. EQ-5D-5L: -0,460), mely felvetette a nem vizsgált tényezők (pl.: psoriasis altípus, terápia) meghatározó szerepét [205, 206, 226, 227].

Mivel EQ-5D mérési eredményekre egyre nagyobb szükség van a költség-hatékonysági elemzések iránti igények növekedése miatt, célszerűnek látszik kohorszokban és betegregiszterekben is regisztrálni az EQ-5D adatokat, hiszen PASI index értékekből csak jelentős bizonytalanság mellett lehet becsülni a hasznosság értékeket. Költség-hatékonysági modellekben a hasznosság értékeket több esetben más mércéből (PASI, DLQI) számolják ki, a mércék közötti függvénykapcsolat (mapping) alapján azonban azt találták, hogy ez jelentősen befolyásolta az elemzés eredményét [228-233]. Ugyanakkor további vizsgálatok szükségesek a magyarázó változók jobb megértésére. Egy friss, multicentrikus vizsgálatban, melyben Magyarország is részt vett, azt találták, hogy a betegek jólléte szempontjából olyan tényezők, mint a viszketés vagy a bőrgyógyásszal való elégedettség, jelentős szereppel bír psoriasisban [234].

Vizsgálatunk alátámasztja egy másik, psoriasisos beteganyagon végzett kutatás eredményeit – melynek eredményeit kutatócsoportunkkal párhuzamosan publikálták –, illetve további ismeretekkel szolgál [163]. Yfantopoulos és munkatársai felvetették, hogy az EQ-5D-5L mérce előnyben részesítendő az EQ-5D-3L indexszel szemben psoriasisos betegek esetén, mivel kis fokban jobb teljesítményt észleltek a plafonhatás csökkenésében, az abszolút informativitás növelésében, a konvergens és az ismert csoportok szerinti validitás javulásában [163]. A szerzők azonban az EQ-5D-5L indexet csupán plakkos psoriasisban szenvedő, lokális kezelést elkezdő betegek esetén vizsgálták [163]. Jelen kutatásunk mintája sokkal inkább hiteles bizonyítékot szolgáltat, hiszen számos psoriasis altípus és az egész terápiás paletta involválásával hűen tükrözi a mindennapi klinikai betegellátás populációját. Vizsgálatunk másik említésre méltó erőssége, hogy a betegség súlyosságának a meghatározásához a pontosabban validált és jóval részletesebb adatokat szolgáltató PASI indexet alkalmaztuk és nem a Physician

Global Assessment (PGA) indexet [235, 236]. Mindezeken túl a kutatásunk további lényeges módszertani előnyöket tartalmaz. Korábbi vizsgálatok, beleértve a Yfantopoulos és munkatársai tanulmányát, egy előzetes EQ-5D-5L értékkészletre támaszkodott, melynek alapját egy EQ-5D-3L és egy EQ-5D-5L közötti kereszt algoritmus képezte [163, 188]. Ezzel ellentétben, kutatásunk módszertanában úgy került a két EQ-5D kérdőív összehasonlításra, hogy az eredeti, azonos, Egyesült Királyságból/Angliából származó értékkészletet használtuk mind az EQ-5D-3L, mind az EQ-5D-5L esetén [184, 189]. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L közötti különbségek átlaga részben a deskriptív rendszerben jelölt betegválaszok tulajdonságaiból, részben az alkalmazott értékkészletből származtatható. Az EQ-5D-5L értékkészlet ilyen módon történő létrehozásának módszertana lényegesen kifinomultabb az EQ-5D-3L indexhez viszonyítva. Mivel az értékkészletek országról országra változnak, más értékkészlet eltérő eredményhez vezetett volna. Janssen és munkatársai az Egyesült Királyság értékkészletében az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L között kisebb különbséget talált, mely feltételezi, hogy a betegség-specifikus aspektusok is hatást gyakorolhatnak ez eredmény alakulására [225, 237]. A hasznosság értékek közötti szignifikáns különbség jelzi, hogy az esetleges későbbi QALY nyereségek vizsgálatánál a két mérce korrekciók nélkül nem helyettesíthető egymással.

6.1.3. Limitációk

Eredményeink értékeléséhez fontos figyelembe venni a kutatásunk limitációit.

Elsősorban, kutatásunk keresztmetszeti jellege miatt nem nyílt lehetőség a reszponzivitás és a megbízhatóság elemzésére.

Másodsorban, az eredményeink általánosíthatósága korlátozott, mivel a felmérés egyetlen egyetemi klinikán történt. A beteganyag tulajdonságai (többségében férfi válaszadók, korban illesztett általános populációs normánál magasabb edukáltsági fok) feltételezi a véletlen kiválasztási torzítás jelenlétét [120, 121, 238]. Mindazonáltal ilyen jellegű aránytalanság a betegek némely csoportjában számos regiszterben fellelhető [239-241].

Harmadsorban, a magyar hasznossági súlyok hiányában az Egyesült Királyság/Anglia értékkészletét használtuk.

Negyedsorban, a negatív index értékkel rendelkező betegek aránya rendkívül alacsony (4 fő, 1,7%) volt az EQ-5D-3L index esetén, illetve nem volt az EQ-5D-5L kérdőívnél, így felmerül, hogy a legsúlyosabb betegeket nem sikerült involválni a felmérés során. Ennél fogva az eredményeink az EQ-5D-5L kérdőív alsóbb tartományaiban körültekintéssel kezelendők.

6.1.4. Lehetséges további kutatási irányok

Az EQ-5D-5L kifejlesztése során kis fokú nyelvi revízió történt, így az „anxiety/depression" magyar fordítása az EQ-5D-3L esetén szorongás/lehangoltság, az EQ-5D-5L esetén szorongás/depresszió lett. A depresszió, a többi országhoz hasonlóan hazánkban is részben egy orvosi diagnózis, mely negatív érzéseket válthat ki a betegek jelentős részéből, ugyanakkor a köznyelv is használja olyan esetekben, amikor a depresszió orvosi diagnózisa nem állítható fel. A változtatás célja a nyelvi verziók harmonizálását szolgálta, emellett az EQ-5D-5L jól teljesített a kognitív beszámoló tesztek (cognitive debriefing test) során (EuroQol Group-pal történt személyes kommunikáció). Javasoljuk a depresszió kifejezés további vizsgálatokban való megfigyelését, és a (félre)értelmezés potenciális szerepének analizálását, akárcsak a válaszadók egyidejű mentális egészségi műveltségének felmérését. Tapasztalataink más országok számára is hasznosak lehetnek, ahol a deskriptív rendszerben hasonló, fogalmazásbeli változtatások történtek.

A psoriasisban szenvedő betegek szélesebb spektrumú, esetlegesen nagyobb mintán végezhető további vizsgálata saját eredményeinket alátámaszthatja, és tovább finomíthatja. Megemlítendő, hogy a közelmúltban az EQ-5D-5L kérdőívre egy psoriasis-specifikus kísérleti verzió, az EQ-PSO kifejlesztése történt meg, mely két további dimenziót tartalmaz (bőr irritáció és önbizalom) [90]. Felmerülhet, hogy az EQ-PSO terápiás válasz tekintetében jobban teljesít az EQ-5D-5L kérdőívnél, ez irányban további vizsgálatok szükségesek [242]. A jövőbeli vizsgálatok során az EQ-5D-5L és az EQ-PSO részletes, közvetlen összehasonlítása nagyon hasznos lenne, amiből jobban megismernénk a két index mérési tulajdonságait. Ajánljuk továbbá a társbetegségek, különös tekintettel az arthritis psoriatica kapcsolatának vizsgálatát az EQ-5D verzióihoz, hiszen ezek jelentős terhet jelentenek az általános egészségi állapotra.

6.2. A DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosság értéke

Kutatásunk másik célkitűzése volt psoriasisban szenvedő betegeken annak a megelőző vizsgálatnak a kiterjesztése és továbbvitele, melyet korábban normál populációs mintán végeztünk Magyarországon, és amely diszkrepanciát talált a DLQI összpontszámok és a hasznosság értékek között [176].

6.2.1. A DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosság értékelése során kapott eredmények

A hasznosság értékeket időalku módszer segítségével hét, a DLQI által definiált egészségi állapotra határoztuk meg. A hipotetikus egészségi állapotok összesített DLQI pontszámaiban lévő nagy különbségek ellenére a hasznosság értékek nagyon közel helyezkedtek el egymáshoz. A legnagyobb differencia a psoriasisos betegek esetén 0,08 volt egy 0 és 1 közötti értéktartományban elhelyezkedő skálán (6. ábra). Irodalmi adatok alapján az adott betegséggel terhelt egyének hajlamosak kevésbé súlyosan értékelni ugyanazt a státuszt (magasabb hasznosság pontszámokat adnak), mint az egészségi állapotukban nem terhelt társaik. Mindezeknek számos oka lehet; a betegek hozzászoknak az állapotukhoz, a beteg és a normál populáció eltérően értelmezheti a hipotetikus egészségi állapotokat, vagy az egészséges emberek nem veszik figyelembe a számukra ismeretlen egészségi állapotok nyilvánvaló aspektusait [178-182]. Ezzel az általános és széles körben jelentett jelenséggel egyetértésben mind a hét hipotetikus egészségi állapot esetében magasabb hasznossági átlagokat kaptunk psoriasisban szenvedő betegeket vizsgálva, mint a normál populációs minta esetén.

6.2.2. A kutatási eredményeink összehasonlítása a nemzetközi tudományos szakirodalommal

Vizsgálatunk megerősíti egy korábbi, normál populáción lefolytatott kutatás eredményét, mely a DLQI értékek és a hasznosság pontszámok között talált diszkrepanciát [176]. A különbségek a populációs norma és a betegek nézőpontjainak eltérő voltából ered. Következtetésképpen, a DLQI klinikai gyakorlatban való használata torzíthatja a pikkelysömörös betegek hétköznapi egészségi értékelését, akárcsak a mindennapok során hozott orvosi döntéshozatalt. Először, két psorasisban szenvedő beteg, akiknek DLQI pontszámuk a minimális klinikailag jelentős különbségnél nagyobb

mértékben különbözik, azonos egészséggel összefüggő életminőséggel rendelkezhetnek. A klinikai gyakorlatban ez a középsúlyos, súlyos psoriasis aluldiagnosztizálásához vezethet a PASI> 10, de DLQI ≤10 által jellemzett betegek között, ezért megkérdőjelezheti a betegek szisztémás kezelésre, különösen biológiai terápiára való kiválasztását. Utóbbi különösen fontos, hiszen a pikkelysömörös betegek körében az alexitímia (szavak hiánya az érzelmek leírására) prevalenciája magas. Egy nemrégiben készült nemzetközi multicentrikus vizsgálat az alexitímia előfordulását 25% körül jelezte psoriasisos betegek esetén [243]. Mivel ezek a betegek gyengébb képességgel rendelkeznek az érzelmeik kifejezésében, alulértékelhetik saját egészséggel összefüggő életminőség csökkenésüket a DLQI kitöltése során, annak ellenére, hogy számos DLQI elem kapcsán magas fokú problémájuk van. Másodszor, számos európai országban a szisztémás kezelések terápiás válasza inadekvátnak minősül PASI 75%-os csökkenés alatt vagy PASI 50%-os csökkenés alatt és 5 pontos DLQI érték csökkenésének el nem érése esetén [169]. Eredményeink felvetik, hogy hogy a DLQI pontszámok 5 vagy akár 10 pontos csökkenése nem feltétlenül társul egészséggel összefüggő életminőség nyereséghez.

6.2.3. Limitációk

Kutatásunknak néhány figyelembe veendő limitációja a következő.

Elsősorban, a betegek harmada (68 fő, 29%) „non-trader” volt, azonban ez az érték nem kiemelkedően magas más időalku hasznosságok értékekkel (2-58%) összevetve [244].

Másodsorban, a vizsgált minta átlagos életkora 47 év volt, és feltehetően a 10 éves időkeret túl rövidnek bizonyult a legtöbb betegnek a statisztikailag várható élettartamuk fényében.

Harmadsorban, a normál populációval való összehasonlítás korlátait kell megemlítenünk. Az egyszerűbb értelmezhetőség kedvéért az időalku hasznosságok értékelése során szerkezetbeli egyszerűsítés történt a korábbi vizsgálathoz képest. A normál populáció tagjai között egy igazi, választás alapú (choice-based) döntést láttunk, míg jelen vizsgálat keretében a betegeket az illesztett indifferencia (matching indifference) érték direkt megadására kértük fel. A két csoport összehasonlításakor tudnunk kell, hogy a két indifferencia kutatási eljárás befolyásolhatja a szerzett

hasznosság értékeket [209]. Megemlítendő, hogy a hipotetikus egészségi állapotok nem voltak a psoriasisra specifikusak, így a normál populáció tagjai számos bőrgyógyászati állapotot elképzelhettek, azonban nagyon valószínű, hogy a pikkelysömörös betegek a saját betegségük tüneteit vizualizálták az egészségi állapotok olvasásakor. Továbbá, mintegy 20 évnyi differencia volt a normál és a psoriasisban szenvedő populáció (átlag 27 év vs. 47 év) között. Mindazonáltal a bemutatott betegek életkora nagyon gyenge korrelációt mutatott a hasznosság értékekkel ($r = 0,16$, $p < 0,001$).

6.2.4. Lehetséges további kutatási irányok

A DLQI az első bőrgyógyászat-specifikus, egészséggel összefüggő életminőség mérésére alkalmas eszköz, mely világszerte beágyazódott úgy a kutatásba, mint a klinikai gyakorlatba [2, 245]. Egy egyszerű, könnyen használható eszköz, néhány percet igénybe vevő átlagos kitöltési idővel. A DLQI több, mint 100 nyelven elérhető, és 30-nál is több, különböző bőrgyógyászati betegségben használták [62]. A DLQI 20 évben nyert széles tapasztalati skálája predesztinálja a klinikai döntéshozatalban viszonyítási alapként történő használatára pikkelysömör esetén. Mindazonáltal a DLQI kérdőívet számos perspektívából érő kritikák növekvő száma sem hagyható figyelmen kívül, jelen kutatásunk is erre hozott újabb bizonyítékokat. A DLQI döntően a napi aktivitást és a fizikai akadályoztatottságot méri, azonban kevés elem foglalja magában a bőrbetegség pszichológiai hatásait, mely alacsony konceptuális validitáshoz vezet a mentális egészségre nagy terhet jelentő dermatológiai betegségek esetén [195, 197]. Számos tanulmány rámutatott, hogy a DLQI kérdőív egyes elemei közötti különbségtétel nem megfelelő (differential item functioning) és megkérdőjelezik a kérdőív unidimenzionális természetét (id est a mérce számos eleme egymástól függ) [197-200, 246-249]. Ezeken túl néhány elemre adott válasz olyan külső tényezőktől függhet, mint az életkor, a nem, a diagnózis és a nemzetiség [181, 197-199, 246, 249]. Ráadásul a DLQI pontozói útmutatóját (pl.: mind a „nem”, illetve a „nem vonatkozik Önre” válaszhoz 0 pontot rendel, azonban utóbbi súlyos betegséget is jelezhet) irodalmi adatok pontatlannak találták [250].

Az előzetes kritikák és a vizsgálatunk során talált új eredmények fényében – két beteg, akiknek a DLQI pontszáma minimális klinikailag jelentős különbségnél nagyobb mértékben különbözik, azonos egészséggel összefüggő életminőséggel rendelkezhet –

felveti a középsúlyos, súlyos psoriasis definíciójának pontosítási szükségességét, és a DLQI klinikai értékelésének felülvizsgálatát pikkelysömörös betegek esetén.

7. Következtetések

Jelen fejezet a hipotézisek vizsgálatának eredményeit, illetve az új tudományos eredmények összefoglalását tartalmazza.

7.1. A hipotézisek vizsgálatának eredményei

Kutatásunk során az alábbi hipotézisekre kerestem a választ, a vizsgálat eredményei alapján az alábbi következtetésekre jutottam:

1) *Az EQ-5D általános életminőség kérdőív újabb, továbbfejlesztett (EQ-5D-5L) változata jobb pszichometriai tulajdonságokkal bír pikkelysömörben, mint az eredeti (EQ-5D-3L):*

   a. *Jobban teljesít plafonhatás és informativitás tekintetében.*

Az EQ-5D-5L jobban teljesített plafonhatás tekintetében az EQ-5D-3L indexszel való összehasonlítás során az EQ-5D négy dimenziójában. Mozgékonyság, önellátás, szokásos tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet vonatkozásában az EQ-5D-5L alacsonyabb értéket vett fel régebbi (EQ-5D-3L) társához képest. EQ-5D-3L szorongás/lehangoltság/depresszió területén bizonyult jobbnak.

Az abszolút informativitás (Shannon index, H') mind az öt, illetve a relatív informativitás (Shannon Evenness index, J') mozgékonyság, önellátás, szokásos tevékenységek dimenziójában az EQ-5D-5L mérce értéke magasabb volt az EQ-5D-3L pontszámánál, így jobb általános életminőség mércének bizonyult. EQ-5D-3L relatív informativitás vonatkozásában, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/lehangoltság/depresszió területén bizonyult jobbnak.

   b. *Szorosabb korrelációt mutat a PASI és a DLQI indexekkel.*

A PASI mind az öt dimenzióban jobb konvergens validitást mutatott az EQ-5D-5L, mint az EQ-5D-3L esetén.

A DLQI és a két EQ-5D kérdőív vonatkozásában az EQ-5D-5L bizonyult jobbnak a mozgékonyság, önellátás, szokásos tevékenységek, míg EQ-5D-3L fájdalom/rossz közérzet, szorongás/lehangoltság/depresszió tekintetében.

Az EQ VAS és az EQ-5D-3L a szokásos tevékenységek dimenzió kivételével jobb konvergens validitást jelzett mozgékonyság, önellátás, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/lehangoltság/depresszió területén.

Mérsékelt fokú korreláció volt megfigyelhető a bőrgyógyászati mércék (PASI, DLQI) és mindkét EQ-5D index, illetve az EQ VAS és az EQ-5D-5L között. Mindazonáltal az EQ-5D-5L korrelációja DLQI és EQ VAS esetén gyengébbnek bizonyult, mint az EQ-5D-3L esetén. Az EQ VAS és az EQ-5D-3L között erős korrelációt detektáltunk. EQ-5D-5L esetében kevésbé javasolható, hogy az EQ VAS alapján becsüljék meg az EQ-5D-5L index értéket, mint az EQ-5D-3L esetében.

c. *Jobban teljesít az ismert csoportok szerinti validitás vizsgálatakor.*

Az ismert csoportok szerinti validitást az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L szerint vizsgáltuk, mindkét verzió alkalmasnak bizonyult a nem, a legtöbb klinikai altípus (EQ-5D-5D: 5/7 vs. EQ-5D-3L: 4/7), a klinikai altípusok száma, a terápia alapján való elkülönítésre, de nem volt szignifikáns különbség az életkor szerinti differenciálás során. A körömtünet, a fejtető lokalizáció és az arthritis psoriatica jelenléte eredményezte a legmagasabb különbséget az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L esetén. A különbség a kezelésben nem részesülő, a fototerápiás vagy a szisztémás, nem biológiai és a biológiai kezelésben részesülők esetében egyaránt bizonyításra került mindkét kérdőívvel kapcsolatban.

2) *A DLQI bőrgyógyászat-specifikus életminőség mérce validitása megkérdőjelezhető pikkelysömör betegségben:*

a. *Különböző összpontszámú, a DLQI 10 elemével leírt állapotokat hasonlónak, azonos összpontszámú állapotokat szignifikánsan különbözőnek ítélnek meg a psoriasisban szenvedő betegek.*

A 15, minimális klinikailag jelentős különbségnél nagyobb mértékben, azaz szignifikánsan eltérő DLQI által definiált egészségi állapotok közötti páronkénti összehasonlításból 11 alkalommal nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a hasznosság értékek között. Ezen túlmenően, további hat, azonos DLQI értékkel bíró egészségi állapot páronkénti összehasonlításakor egy esetben statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a hasznosság értékeknél. Összegezve elmondható, hogy a 21 páronkénti összehasonlítás esetén 12 alkalommal eltérést detektáltunk a DLQI pontértékek és a hasznosság értékek között.

b. A psoriasisban szenvedő betegek általában jobbra értékelik a DLQI által leírt állapotokat, mint az általános populáció.

A pikkelysömörös betegektől nyert hasznosság értékek mind a hét egészségi állapot esetén magasabbak voltak, mint a normál populáció esetén. A normál populációs mintán a „teljes egészség" válaszok 9,6% és 22,3% között változott, míg a psoriasisban szenvedő betegek esetén 30,6% és 44,1% között mozgott. A hét egészségi állapot esetében a hasznosságok átlaga közötti maximális különbség kisebb volt a beteg, mint a normál populációban (0,08 vs. 0,19).

7.2. Új tudományos eredmények

A psoriasisos beteganyagon végzett kutatás új tudományos eredményei a következők.

A nemzetközi szakirodalomban elsők között végeztük el az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L kérdőívek pszichometriai elemzését, a mérési tulajdonságok összehasonlítását psoriasisban szenvedő betegek esetén. A vizsgálat során bizonyítást nyert, hogy az EQ-5D-5L jobban teljesített az EQ-5D-3L indexnél az alacsonyabb plafonhatás, a jobb abszolút informativitás és a PASI indexszel való szorosabb korreláció tekintetében. Azonban az EQ-5D-3L kis fokban szorosabb korrelációt mutatott EQ VAS indexszel.

Kutatásunk alátámasztja egy – a hazai beteganyagon végzett vizsgálatunkkal párhuzamosan zajló, de attól teljesen független – másik, Görögországban pikkelysömörös betegek körében végzett kutatás eredményeit, mely plafonhatás csökkenést, abszolút informativitás növekedést, konvergens és ismert csoportok szerinti validitás javulást

detektált EQ-5D-5L esetén. A görögországi kutatásba azonban csak plakkos psoriasisban szenvedő, lokális kezelést elkezdő betegeket vontak be, a betegség súlyosságának a meghatározásához a klinikai vizsgálatokban használatos Physician Global Assessment (PGA) adminisztrálták, emellett egy előzetes EQ-5D-5L értékkészletre támaszkodtak [163].

A hazai kutatásunk mintája véleményünk szerint jelentősen hitelesebb bizonyítékot szolgáltat, hiszen számos psoriasis altípus, az egész terápiás paletta involválásával jobban tükrözi a mindennapi klinikai betegellátás populációját, illetve előnyünk, hogy a betegség súlyosságának a meghatározásához a pontosabban validált és jóval részletesebb adatokat szolgáltató PASI indexet alkalmaztuk. Mindezeken túl a hazai módszertanunkban az eredeti, azonos, Egyesült Királyságból/Angliából származó hasznosság értékkészletet használtuk mind az EQ-5D-3L, mind az EQ-5D-5L esetén.

A nemzetközi szakirodalomban elsőként tűztük ki célul a psoriasisban szenvedő betegek körében annak a megelőző, hazai, normál populáción végzett kísérletnek a továbbvitelét, amely diszkrepanciát talált a DLQI összpontszámok és a hasznosság értékek között [176].

A kutatás a betegek döntő többsége a saját egészségi állapotát korrekten ítélte meg a hipotetikus, DLQI által definiált egészségi állapothoz képest, illetve korábbi irodalmi megfigyelésekkel összhangban a pikkelysömörös betegektől nyert hasznosság értékek mind a hét egészségi állapot esetén magasabbak voltak, mint a normál populáció esetén.

Kutatásunk során bizonyításra került, hogy azonos DLQI összpontszámú betegek életminősége szignifikánsan eltérhet, illetve a minimális klinikailag jelentős különbségnél nagyobb pontszámban eltérő DLQI összpontszámú betegek életminősége azonos lehet. Mindez a középsúlyos, súlyos psoriasis aluldiagnosztizálásához vezethet a PASI≥ 15 vagy BSA≥ 15 és DLQI <10 kritériumnak megfelelő betegek között, ennélfogva eredményeink megkérdőjelezhetik a DLQI központi szerepét a szisztémás, különösen biológiai terápiára való kiválasztásban.

Kutatásunk jelentős egyéni (betegek) és társadalmi relevanciával is rendelkezik. A vizsgálatunk egyrészt fontos új információkkal szolgál egy új általános egészségi állapot mérce (az EQ-5D-5L) mérési tulajdonságairól, amellyel pontosabbá tehetők a

psoriasis kezelés során elért egészségnyereség mérések és az új terápiák finanszírozásával kapcsolatos döntések. Másrészt kutatásunk egy széles körben használatos, a klinikai és finanszírozói döntéshozatalban egyaránt kulcsszerepet játszó bőrgyógyászati életminőség mérce (DLQI) validitási problémáira világít rá psoriasisban. Eredményeink ismeretében a psoriasis betegség súlyosságának megállapítása és a finanszírozás megítélésének megfelelősége a DLQI alapján egyaránt kétségessé válik, így társadalmi szinten felveti a nem költség-hatékony forrásallokáció lehetőségét. Vizsgálatunk az értékes eredmények mellett számos új fontos kérdést is felvet. További kutatási irányként felmerül a vizsgált betegpopuláció kiterjesztése, az EQ-5D-5L más mércékkel való összehasonlítása, követéses vizsgálatokban történő további pszichometriai elemzése, illetve a psoriasis életminőségre gyakorolt hatásának vizsgálatakor DLQI mellett kiegészítő mérce alkalmazásának szükségessége is. Remélem a jövőben lesz lehetőségem ezen területek vizsgálatára annak érdekében, hogy tovább javuljon a psoriasisos betegek gondozása, terápiához való hozzáférése, ezek eredményeként az életminősége és a munkaképessége, csökkenjen a psoriasis betegség okozta teher a páciensek, a családjaik és a társadalom számára. Kollégáimmal végzett kutatómunkámmal ehhez kívántam, ha szerény mértékben is, hozzájárulni.

8. Összefoglalás

A psoriasis felnőttkori prevalenciája hazánkban 2% körüli, azonban Magyarországon a pikkelysömörös betegpopuláció egészségi állapota, életminősége kevéssé ismert. A psoriasis egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt hatása jelentős, melynek hátterében a bőrtünetek, az ízületi panaszok, a társbetegségek és a pszichoszociális terhek állnak. Az általános egészségi állapot, illetve hasznosságértékek mérésére az EQ-5D index, a hasznosság vizsgálatára az időalku módszer, az életminőség monitorozására a bőrgyógyászat-specifikus Bőrgyógyászati Életminőség Index (DLQI), a betegsúlyosság értékelésére a Psoriasis Area Severity Index (PASI) alkalmazható. Utóbbi két index (DLQI, PASI) a pikkelysömör terápiák finanszírozásában is meghatározó, így ezeknek validitása kiemelt jelentőségű. A mért index értékek emellett egészség-gazdaságtani szempontból is fontosak, mivel költség-hatékonysági vizsgálatok alapjaiként részt vesznek az egészségpolitikai döntések előkészítésben.

Célkitűzésünk közé tartozott az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L kérdőívek mérési tulajdonságainak összehasonlítása pikkelysömörös betegeken, illetve időalku módszer használatával a betegek saját állapot és a DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosságának értékelése.

A Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika és a Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék közötti együttműködés keretében 2015 szeptembere és 2016 júniusa között 238 beteg részvételével keresztmetszeti kérdőíves felmérés történt psoriasisos betegek körében. A kutatás során az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L, a DLQI, illetve a PASI mércéket vizsgáltuk.

Kutatásunk során megállapítást nyert, hogy az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mérési tulajdonságait psoriasisos betegeken összehasonlítva, az EQ-5D-5L alkalmasabb az általános egészségi állapot és életminőség mérésére (pl.: csökkenő plafonhatás, javuló informativitás), mint az EQ-5D-3L. Eredményeink között továbbá szerepel, hogy a minimális klinikailag jelentős különbségnél nagyobb mértékben eltérő DLQI értékek az életminőségre azonos hatást gyakoroltak, illetve azonos DLQI értékkel bíró egészségi állapotok hasznosság értékeknél statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk.

Mindez a középsúlyos vagy súlyos psoriasisban szenvedő betegek esetén nem megalapozott klinikai és finanszírozói döntésekhez vezethet.

Summary

Psoriasis prevalence among adults is 2% although health status and health-related quality of life (HRQoL) of patients with psoriasis in Hungary are understudied. The effect of psoriasis on HRQoL is significant, due to skin symptoms, joint complaints, associated comorbidities and psychosocial burdens. EQ-5D questionnaire assesses general aspects of health and health utilities, time trade-off (TTO) measures health utilities, the dermatology-specific Dermatology Life Quality Index (DLQI) evaluates the HRQoL and Psoriasis Area Severity Index (PASI) rates the disease severity of psoriasis. The latter two indeces (DLQI, PASI) play key role in medical and reimbursement decision making eligibility criteria, thus their validity is essential. Measured index values are also important from a health-economical point of view, as they are involved in the preparation of health policy decisions as the basis for cost-efficiency analyses.

Our aim was to scrutinize the maesurement properties of the EQ-5D-3L and the EQ-5D-5L questionnaires in patients with psoriasis and to measure the health utility values of the psoriasis patients and of the hypothetical DLQI defined health states by using time trade-off method.

In close cooperation between Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology, Faculty of Medicine, Semmelweis University and the Department of Health Economics, Corvinus School of Economics, Corvinus University of Budapest between September 2015 and June 2016, a cross-sectional survey was carried out among 238 psoriasis patients. During the research DLQI, PASI, EQ-5D-3L, EQ-5D-5L indices were investigated.

In our study during the comparison between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L it was found that the EQ-5D-5L is more suitable for measuring general health and HRQoL (presenting lower ceiling effect, better absolute informativity) than EQ-5D-3L. Our results suggest that DLQI scores differing larger than the minimal clinically importance difference may have identical HRQoL impairment, furthermore health states with identical total DLQI scores can have statistically significant difference in utilities.

This may lead to inadequate clinical and financial decisions in moderate-to-severe psoriasis patients.

9. Irodalomjegyzék

1 Boehncke WH, Schön MP. (2015) Psoriasis. Lancet, 386: 983-994.

2 Finlay AY, Basra MK, Piguet V, Salek MS. (2012) Dermatology life quality index (DLQI): a paradigm shift to patient-centered outcomes. J Invest Dermatol, 132: 2464-2465.

3 Fredriksson T, Pettersson U. (1978) Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. Dermatologica, 157: 238-244.

4 EuroQol Group. (1990) EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy, 16: 199-208.

5 Kaló Z, Péntek M. Az életminőség mérése. In: Gulácsi L. (szerk.), Egészség-gazdaságtan. Budapest: Medicina Kiadó, Budapest, 2005: 7., 161-189., ISBN: 963 242 987 7.

6 National Health Insurance Fund Administration of Hungary Department of Medical Expertise, Clinical Auditing and Analysis: Financing protocol on diagnosis and treatment of plaque psoriasis. (2016) [Országos Egészségbiztosítási Pénztár Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály: A plakkos psoriasis diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja (eljárásrend)] Budapest. Available from: http://njt.hu/cgi_bin/njt_doc.cgi?docid=131312.317640 [Hungarian] Last accessed: 26/03/2018.

7 Gergely P, Poór Gy. A reumatológiai betegségek kezelése. Biológiai és más célzott terápia. In: Poór Gy. (szerk.), A reumatológia tankönyve. Budapest: Medicina Kiadó, Budapest, 2014: 4.2., 103-109., ISBN: 978 963 226 510 0.

8 Koó É. Történeti áttekintés és epidemiológia. In: Koó É. (szerk.), Arthritis psoriatica: Springer Hungarica Kiadó, Budapest, 1996: 2., 15-20., ISBN: 963 777 526 9.

9 Poór F. A bőrnek ismeretlen tényezőktől előidézett, részben fajlagos elváltozásai. A psoriasis. Pikkelysömör. In: Poór F. (szerk.), Dermatologia. Budapest: Franklin Társulat, Magyar Irodalmi Intézet és Könyvnyomda, Budapest, 1922: 389-399. ISBN: nem rendelkezik (1970-ben nemzetközi, 1974-ben magyarországi bevezetés).

10 Michalek IM, Loring B, John SM. (2017) A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol, 31: 205-212.

11 Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. (2013) Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol, 133: 377-385.

12 Chen L, Tsai TF. (2018) HLA-Cw6 and psoriasis. Br J Dermatol, 178: 854-862.

13 Gyulai R. Papulosus és papulosquamosus bőrbetegségek. In: Kárpáti S, Kemény L, Remenyik É. (szerk.), Bőrgyógyászat és venerológia. Budapest: Medicina Kiadó, Budapest, 2013: 21., 381-403., ISBN: 978 963 226 393 9.

14 Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, Mehta NN, Finlay AY, Gottlieb AB. (2016) Psoriasis. Nat Rev Dis Primers, 2: 16082.

15 Péter I, Jagicza A, Ajtay Z, Kiss I, Németh B. (2016) Psoriasis and oxidative stress [A psoriasis és az oxidatív stressz.]. Orv Hetil, 157: 1781-1785. [Hungarian].

16 Balak DM, Hajdarbegovic E. (2017) Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. Psoriasis (Auckl), 7: 87-94.

17 O'Brien M, Koo J. (2006) The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. J Drugs Dermatol, 5: 426-432.

18 Fiocchi C. (2015) Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? J Gastroenterol Hepatol, 30 Suppl 1: 12-18.

19 Szegedi A. A bőr immunológiája. In: Kárpáti S, Kemény L, Remenyik É. (szerk.), Bőrgyógyászat és venerológia. Budapest: Medicina Kiadó, Budapest, 2013: 2., 43-56., ISBN: 978 963 226 393 9.

20 Martin DA, Towne JE, Kricorian G, Klekotka P, Gudjonsson JE, Krueger JG, Russell CB. (2013) The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. J Invest Dermatol, 133: 17-26.

21 Koó É. Az arthritis psoriatica klinikuma. In: Koó É. (szerk.), Arthritis psoriatica. Budapest: Springer Hungarica Kiadó, Budapest, 1996: 5., 32-97., ISBN: 963 777 526 9.

22 Géher P. Spondarthritisek. Arthritis psoriatica. In: Poór Gy. (szerk.), A reumatológia tankönyve. Budapest: Medicina Kiadó, Budapest, 2014: 9.2., 222-225., ISBN: 978 963 226 510 0.

23 Mease PJ, Coates LC. (2018) Considerations for the definition of remission criteria in psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum, 47: 786-796.

24 Weger W. (2011) An update on the diagnosis and management of psoriatic arthritis. G Ital Dermatol Venereol, 146: 1-8.

25 Koó É. Vizsgálóeljárások arthritis psoriaticában. In: Koó É. (szerk.), Arthritis psoriatica. Budapest: Springer Hungarica Kiadó, Budapest, 1996: 6., 98-122., ISBN: 963 777 526 9.

26 Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. (2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum, 54: 2665-2673.

27 Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. (2017) Nail involvement in psoriatic arthritis. Reumatologia, 55: 131-135.

28 Ahmed N, Prior JA, Chen Y, Hayward R, Mallen CD, Hider SL. (2016) Prevalence of cardiovascular-related comorbidity in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis in primary care: a matched retrospective cohort study. Clin Rheumatol, 35: 3069-3073.

29 Frieder J, Ryan C. (2016) Psoriasis and cardiovascular disorders. G Ital Dermatol Venereol, 151: 678-693.

30 Gelfand JM. (2016) Psoriasis, Type 2 Diabetes Mellitus, and Obesity: Weighing the Evidence. JAMA Dermatol, 152: 753-754.

31 Dattilo G, Borgia F, Guarneri C, Casale M, Bitto R, Morabito C, Signorelli S, Katsiki N, Cannavo S. (2017) Cardiovascular Risk in Psoriasis: Current State of the Art. Curr Vasc Pharmacol [Epub ahead of print].

32 Shah K, Paris M, Mellars L, Changolkar A, Mease PJ. (2017) Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. RMD Open, 3: e000588.

33 Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. (2011) Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken), 63: 522-529.

34 Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, Mozaffarian D. (2011) Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol, 108: 1362-1370.

35 Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B. (2015) The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis, 74: 480-489.

36 Wu JJ, Poon KY, Channual JC, Shen AY. (2012) Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. Arch Dermatol, 148: 1244-1250.

37 Abuabara K, Lee H, Kimball AB. (2011) The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study. Br J Dermatol, 165: 1066-1073.

38 Chen YJ, Chang YT, Shen JL, Chen TT, Wang CB, Chen CM, Wu CY. (2012) Association between systemic antipsoriatic drugs and cardiovascular risk in patients with psoriasis with or without psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. Arthritis Rheum, 64: 1879-1887.

39 Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. (2017) Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. Epidemiology. J Am Acad Dermatol, 76: 377-390.

40 Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. (2017) Psoriasis and Comorbid Diseases Part II. Implications for Management. J Am Acad Dermatol, 76: 393-403.

41 Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM. (2016) The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. JAMA Dermatol, 152: 282-290.

42 Cohen AD, Dreiher J, Birkenfeld S. (2009) Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol, 23: 561-565.

43 Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, Stuart PE, Esko T, Metspalu A, Debrus S, Raelson JV, Tejasvi T, Belouchi M, West SL, Barker JN, Koks S, Kingo K, Balschun T, Palmieri O, Annese V, Gieger C, Wichmann HE, Kabesch M, Trembath RC, Mathew CG, Abecasis GR, Weidinger S, Nikolaus S, Schreiber S, Elder JT, Weichenthal M, Nothnagel M, Franke A. (2012) Combined analysis of

genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. Am J Hum Genet, 90: 636-647.

44 Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. (2006) The risk of lymphoma in patients with psoriasis. J Invest Dermatol, 126: 2194-2201.

45 Singh S, Taylor C, Kornmehl H, Armstrong AW. (2017) Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol, 77: 425-440.e422.

46 van der Voort EA, Wakkee M, Veldt-Kok P, Darwish Murad S, Nijsten T. (2017) Enhanced liver fibrosis test in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparison with procollagen-3 N-terminal peptide (P3NP). Br J Dermatol, 176: 1599-1606.

47 Wakkee M, de Vries E, van den Haak P, Nijsten T. (2011) Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. J Am Acad Dermatol, 65: 1135-1144.

48 Takeshita J, Shin DB, Ogdie A, Gelfand JM. (2018) Risk of serious infection, opportunistic infection and herpes zoster among patients with psoriasis in the United Kingdom. J Invest Dermatol [Epub ahead of print].

49 Capo A, Affaitati G, Giamberardino MA, Amerio P. (2018) Psoriasis and migraine. J Eur Acad Dermatol Venereol, 32: 57-61.

50 Hambly R, Kirby B. (2017) The relevance of serum vitamin D in psoriasis: a review. Arch Dermatol Res, 309: 499-517.

51 Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. (2014) The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol, 134: 1542-1551.

52 Koo J, Marangell LB, Nakamura M, Armstrong A, Jeon C, Bhutani T, Wu JJ. (2017) Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. J Eur Acad Dermatol Venereol, 31: 1999-2009.

53 Chi CC, Chen TH, Wang SH, Tung TH. (2017) Risk of Suicidality in People with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. Am J Clin Dermatol, 18: 621-627.

54 Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR,

Bhushan R. (2009) Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol, 60: 643-659.

55 Campanati A, Molinelli E, Brisigotti V, Offidani A. (2017) Biologic Therapy In Psoriasis (Part I): Efficacy And Safety Of Tumor Necrosis Factor- Alpha Inhibitors. Curr Pharm Biotechnol, 18: 945-963.

56 Molinelli E, Campanati A, Brisigotti V, Offidani A. (2017) Biologic Therapy in Psoriasis (Part II): Efficacy and Safety of New Treatment Targeting IL23/IL-17 Pathways. Curr Pharm Biotechnol, 18: 964-978.

57 Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. (2017) Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev, 12: Cd011535.

58 Manicassamy S. (2009) Sotrastaurin, a protein kinase C inhibitor for the prevention of transplant rejection and treatment of psoriasis. Curr Opin Investig Drugs, 10: 1225-1235.

59 Lim H, Lee SH, Lee HT, Lee JU, Son JY, Shin W, Heo YS. (2018) Structural Biology of the TNFalpha Antagonists Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci, 19.

60 Fiocchi C. (2014) Integrating omics: the future of IBD? Dig Dis, 32 Suppl 1: 96-102.

61 Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. (2011) Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res, 303: 1-10.

62 Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. (2008) The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. Br J Dermatol, 159: 997-1035.

63 Finlay AY. (2005) Current severe psoriasis and the rule of tens. Br J Dermatol, 152: 861-867.

64 Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Arenberger P, Bachelez H, Barker J, Dauden E, de Jong EM, Feist E, Jacobs A, Jobling R, Kemeny L, Maccarone M, Mrowietz U, Papp KA, Paul C, Reich K, Rosumeck S, Talme T, Thio HB, van de Kerkhof P, Werner RN, Yawalkar N. (2015) European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol, 29: 2277-2294.

65 Balogh O, Brodszky V, Gulácsi L, Herédi E, Herszényi K, Jókai H, Kárpáti S, Baji P, Remenyik É, Szegedi A, Holló P. (2014) Cost-of-illness in patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional survey in Hungarian dermatological centres. Eur J Health Econ, 15 Suppl 1: S101-109.

66 Jungen D, Augustin M, Langenbruch A, Zander N, Reich K, Stromer K, Thaci D, Purwins S, Radtke M, Gutknecht M. (2018) Cost-of-illness of psoriasis - results of a German cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol, 32: 174-180.

67 Gonzalez J, Cunningham K, Perlmutter J, Gottlieb A. (2016) Systematic Review of Health-Related Quality of Life in Adolescents with Psoriasis. Dermatology, 232: 541-549.

68 Kálmán LJ, Gonda X, Kemény L, Rihmer Z, Janka Z. (2014) Psychological and biological background of the interaction between psoriasis and stress [A pikkelysömör és a stressz közötti összefüggés pszichológiai és biológiai alapjai.]. Orv Hetil, 155: 939-948. [Hungarian].

69 van Beugen S, van Middendorp H, Ferwerda M, Smit JV, Zeeuwen-Franssen ME, Kroft EB, de Jong EM, Donders AR, van de Kerkhof PC, Evers AW. (2017) Predictors of perceived stigmatization in patients with psoriasis. Br J Dermatol, 176: 687-694.

70 de Korte J, Sprangers MA, Mombers FM, Bos JD. (2004) Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. J Investig Dermatol Symp Proc, 9: 140-147.

71 Obradors M, Blanch C, Comellas M, Figueras M, Lizan L. (2016) Health-related quality of life in patients with psoriasis: a systematic review of the European literature. Qual Life Res, 25: 2739-2754.

72 Moller AH, Erntoft S, Vinding GR, Jemec GB. (2015) A systematic literature review to compare quality of life in psoriasis with other chronic diseases using EQ-5D-derived utility values. Patient Relat Outcome Meas, 6: 167-177.

73 Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. (1999) Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol, 41: 401-407.

74 Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. (2001) The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch Dermatol, 137: 280-284.

75 Mahe E, Maccari F, Beauchet A, Quiles-Tsimaratos N, Beneton N, Parier J, Barthelemy H, Goujon-Henry C, Chaby G, Thomas-Beaulieu D, Gener G, Wagner L, Pallure V, Devaux S, Vermersch-Langlin A, Pfister P, Jegou J, Livideanu C, Sigal ML. (2017) Psoriatic patients: Analysis of patients dissatisfied with their management [Patients atteints de psoriasis: analyse de la population insatisfaite de sa prise en charge]. Ann Dermatol Venereol, 144: 497-507.

76 Pearce DJ, Singh S, Balkrishnan R, Kulkarni A, Fleischer AB, Feldman SR. (2006) The negative impact of psoriasis on the workplace. J Dermatolog Treat, 17: 24-28.

77 Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. (2005) Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. Dermatol Clin, 23: 681-694.

78 Rapp SR, Cottrell CA, Leary MR. (2001) Social coping strategies associated with quality of life decrements among psoriasis patients. Br J Dermatol, 145: 610-616.

79 Feldman S, Krueger G. (2005) Psoriasis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis, 64: ii65-68.

80 Kitchen H, Cordingley L, Young H, Griffiths CE, Bundy C. (2015) Patient-reported outcome measures in psoriasis: the good, the bad and the missing! Br J Dermatol, 172: 1210-1221.

81 Finlay AY, Khan GK. (1994) Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol, 19: 210-216.

82 Mazzotti E, Picardi A, Sampogna F, Sera F, Pasquini P, Abeni D. (2003) Sensitivity of the Dermatology Life Quality Index to clinical change in patients with psoriasis. Br J Dermatol, 149: 318-322.

83 Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. (1996) Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. J Invest Dermatol, 107: 707-713.

84 Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. (1997) Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. Arch Dermatol, 133: 1433-1440.

85 Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. (2001) Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. J Cutan Med Surg, 5: 105-110.

86 Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. (2006) Quality of life in patients with psoriasis. Health Qual Life Outcomes, 4: 35.

87 Schmid-Ott G, Burchard R, Niederauer HH, Lamprecht F, Kunsebeck HW. (2003) Stigmatization and quality of life of patients with psoriasis and atopic dermatitis [Stigmatisierungsgefuhl und Lebensqualitat bei Patienten mit Psoriasis und Neurodermitis]. Hautarzt, 54: 852-857.

88 Müller H, Brockow T, Franke A, Resch KL, Calliess IT, Schmid-Ott G. (2007) Construct Validity of the Questionnaire on Experience with Skin Complaints (Short Form). Eur J Psych Ass, 23: 176-184.

89 Fleischer AB, Jr., Feldman SR, Dekle CL. (1999) The SAPASI is valid and responsive to psoriasis disease severity changes in a multi-center clinical trial. J Dermatol, 26: 210-215.

90 Swinburn P, Lloyd A, Boye KS, Edson-Heredia E, Bowman L, Janssen B. (2013) Development of a disease-specific version of the EQ-5D-5L for use in patients suffering from psoriasis: lessons learned from a feasibility study in the UK. Value Health, 16: 1156-1162.

91 Robinson A, Kardos M, Kimball AB. (2012) Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol, 66: 369-375.

92 Martin ML, McCarrier KP, Chiou CF, Gordon K, Kimball AB, Van Voorhees AS, Gottlieb AB, Huang X, Globe D, Chau D, Viswanathan HN, Kricorian G. (2013) Early development and qualitative evidence of content validity for the Psoriasis

Symptom Inventory (PSI), a patient-reported outcome measure of psoriasis symptom severity. J Dermatolog Treat, 24: 255-260.

93 Bushnell DM, Martin ML, Scanlon M, Chen T, Chau D, Viswanathan HN. (2014) Equivalence and measurement properties of an electronic version of the Psoriasis Symptom Inventory. Qual Life Res, 23: 897-906.

94 Finlay AY, Kelly SE. (1987) Psoriasis--an index of disability. Clin Exp Dermatol, 12: 8-11.

95 Lewis VJ, Finlay AY. (2005) Two decades experience of the Psoriasis Disability Index. Dermatology, 210: 261-268.

96 Rózsa S. A tesztszerkesztés. In: Rózsa S, Nagybányai NO, Oláh A. (szerk.), A pszichológiai mérés alapjai. Budapest: Bölcsész Konzorcium, Budapest, 2006: 1.8., 125-151.

97 Nijsten T, Whalley D, Gelfand J, Margolis D, McKenna SP, Stern RS. (2005) The psychometric properties of the psoriasis disability index in United States patients. J Invest Dermatol, 125: 665-672.

98 Gupta MA, Gupta AK. (1995) The Psoriasis Life Stress Inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress. Acta Derm Venereol, 75: 240-243.

99 Lee YW, Park EJ, Kwon IH, Kim KH, Kim KJ. (2010) Impact of Psoriasis on Quality of Life: Relationship between Clinical Response to Therapy and Change in Health-related Quality of Life. Ann Dermatol, 22: 389-396.

100 Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE. (1997) Assessing illness-related stress in psoriasis: the psychometric properties of the Psoriasis Life Stress Inventory. J Psychosom Res, 42: 467-475.

101 Bronsard V, Paul C, Prey S, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, Aubin F, Bagot M, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maitre M, Richard-Lallemand MA, Ortonne JP. (2010) What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol, 24 Suppl 2: 17-22.

102 McKenna SP, Cook SA, Whalley D, Doward LC, Richards HL, Griffiths CE, Van Assche D. (2003) Development of the PSORIQoL, a psoriasis-specific measure of quality of life designed for use in clinical practice and trials. Br J Dermatol, 149: 323-331.

103 Kirby B, Fortune DG, Bhushan M, Chalmers RJ, Griffiths CE. (2000) The Salford Psoriasis Index: an holistic measure of psoriasis severity. Br J Dermatol, 142: 728-732.

104 Chularojanamontri L, Griffiths CE, Chalmers RJ. (2013) The Simplified Psoriasis Index (SPI): a practical tool for assessing psoriasis. J Invest Dermatol, 133: 1956-1962.

105 Chularojanamontri L, Griffiths CEM, Chalmers RJG. (2014) Responsiveness to change and interpretability of the simplified psoriasis index. J Invest Dermatol, 134: 351-358.

106 Feldman SR, Koo JY, Menter A, Bagel J. (2005) Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. J Am Acad Dermatol, 53: 101-107.

107 Paek SY, Thompson JM, Qureshi AA, Merola JF, Husni ME. (2016) Comprehensive Assessment of the Psoriasis Patient (CAPP): A Report from the GRAPPA 2015 Annual Meeting. J Rheumatol, 43: 961-964.

108 Callis Duffin K, Gottlieb AB, Merola JF, Latella J, Garg A, Armstrong AW. (2017) Defining Outcome Measures for Psoriasis: The IDEOM Report from the GRAPPA 2016 Annual Meeting. J Rheumatol, 44: 701-702.

109 Ogdie A, de Wit M, Callis Duffin K, Campbell W, Chau J, Coates LC, Eder L, Elmamoun M, FitzGerald O, Gladman DD, Goel N, James J, Kalyoncu U, Latella J, Lindsay C, Mease PJ, O'Sullivan D, Steinkoenig I, Strand V, Tillett W, Orbai AM. (2017) Defining Outcome Measures for Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA-OMERACT Working Group. J Rheumatol, 44: 697-700.

110 Torrance GW. (1987) Utility approach to measuring health-related quality of life. J Chronic Dis, 40: 593-603.

111 Torrance GW. (2006) Utility measurement in healthcare: the things I never got to. Pharmacoeconomics, 24: 1069-1078.

112 Péntek M. Az egészség értékelése, az egészséggel összefüggő életminőség. In: Gulácsi L. (szerk.), Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés. Budapest: Medicina Kiadó, Budapest, 2012: 4., 95-133., ISBN: 978 963 226 359 5.

113 Inotai A, Borsi A, Kaló Z. A hasznosság mérése. In: Inotai A, Lovas K, Kaló Z. (szerk.), Az egészségnyereség mérése - A betegek értékelése alapján. Budapest: SpringMed Kiadó, Budapest, 2014, 6., 207-260., ISBN: 978 963 9695 15 3.

114 Torrance GW. (1986) Measurement of health state utilities for economic appraisal. J Health Econ, 5: 1-30.

115 Robinson A, Spencer A. (2006) Exploring challenges to TTO utilities: valuing states worse than dead. Health Econ, 15: 393-402.

116 Macran S, Kind P. (2001) "Death" and the valuation of health-related quality of life. Med Care, 39: 217-227.

117 Attema AE, Edelaar-Peeters Y, Versteegh MM, Stolk EA. (2013) Time trade-off: one methodology, different methods. Eur J Health Econ, 14 Suppl 1: S53-64.

118 Brooks R. (1996) EuroQol: the current state of play. Health Policy, 37: 53-72.

119 Devlin NJ, Brooks R. (2017) EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. Appl Health Econ Health Policy, 15: 127-137.

120 Baji P, Brodszky V, Rencz F, Boncz I, Gulácsi L, Péntek M. (2015) Health status of the Hungarian population between 2000-2010. [A magyar lakosság egészségi állapota 2000 és 2010 között.]. Orv Hetil, 156: 2035-2044. [Hungarian].

121 Szende A, Németh R. (2003) Health-related quality of life of the Hungarian population [A magyar lakosság egészségi állapothoz kapcsolódó életminősége.]. Orv Hetil, 144: 1667-1674.

122 Kaplan RM, Ganiats TG, Sieber WJ, Anderson JP. (1998) The Quality of Well-Being Scale: critical similarities and differences with SF-36. Int J Qual Health Care, 10: 509-520.

123 Brazier J. (1995) The Short-Form 36 (SF-36) Health Survey and its use in pharmacoeconomic evaluation. Pharmacoeconomics, 7: 403-415.

124 Brazier J, Roberts J, Deverill M. (2002) The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. J Health Econ, 21: 271-292.

125 Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. (2003) The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. Health Qual Life Outcomes, 1: 54.

126 Arnold D, Girling A, Stevens A, Lilford R. (2009) Comparison of direct and indirect methods of estimating health state utilities for resource allocation: review and empirical analysis. Bmj, 339: b2688.

127 Evetovits T, Gaál P. A költséghatékonyság értelmezése az egészségügyben: egészség-gazdaságtani alapok Cochrane-tól Culyer-ig. In: Gulácsi L. (szerk.),

Egészség-gazdaságtan. Budapest: Medicina Kiadó, Budapest, 2005: 4., 91-113., ISBN: 963 242 987 7.

128 Gaál P. Az egészségpolitika célkitűzései. In: Gaál P. (szerk.), Egészségpolitika, Az egészségügyi rendszer menedzsmentjének alapismeretei (Jegyzet). Budapest: Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Menedzserképző Központ, Budapest, 2005: 2., 37-56.

129 Ivády V. Az egészségügy közgazdaságtanának főbb kérdései. In: Ivády V. (szerk)., Az egészségügy közgazdaságtanának alapismereti (Oktatási segédanyag). Budapest: Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Menedzserképző Központ, Budapest, 2014: 2., 47-75.

130 Gulácsi L. Egészség-gazdaságtani elemzés. In: Gulácsi L. (szerk.), Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés. Budapest: Medicina Kiadó, Budapest, 2012: 6., 191-236., ISBN: 978 963 226 359 5.

131 Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Introduction to economic evaluation. In: Drummond M. F, Sculpher M. J, Claxton K, Stoddart G. L, Torrance G. W. (edit.), Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2015: 1., 1-17., ISBN: 978 019 966 588 4.

132 Drummond M, Brixner D, Gold M, Kind P, McGuire A, Nord E. (2009) Toward a consensus on the QALY. Value Health, 12 Suppl 1: S31-35.

133 Sassi F. (2006) Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. Health Policy Plan, 21: 402-408.

134 Global Burden of Disease Study 2013 DALYs and HALE Collaborators. (2015) Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. Lancet, 386: 2145-2191.

135 Global Burden of Disease Study 2010. (2012) Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet, 380: 2197-2223.

136 Global Burden of Disease Study 2010. (2012) Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet, 380: 2129-2143.

137 Global Burden of Disease Study 2010. (2012) Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet, 380: 2163-2196.

138 Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, Marks R, Naldi L, Weinstock MA, Wulf SK, Michaud C, C JLM, Naghavi M. (2014) The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol, 134: 1527-1534.

139 European Medicines Agency (2018). Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/ Last accessed: 26/03/2018.

140 Zrubka Z. (2017) Economic aspects of biosimilar competition in Hungary — The treatment of rheumatic disorders. Society and Economy, 39: 271-290.

141 Rencz F, Kemény L, Gajdácsi JZ, Owczarek W, Arenberger P, Tiplica GS, Stanimirovic A, Niewada M, Petrova G, Marinov LT, Kazandhieva J, Péntek M, Brodszky V, Gulácsi L. (2015) Use of biologics for psoriasis in Central and Eastern European countries. J Eur Acad Dermatol Venereol, 29: 2222-2230.

142 Kromer C, Celis D, Sonntag D, Peitsch WK. (2018) Biologicals and small molecules in psoriasis: A systematic review of economic evaluations. PLoS One, 13: e0189765.

143 Boncz I, Drummond M. Az egészség-gazdaságtani és technológiaelemzési vizsgálatok eredményeinek felhasználhatósága hazánkban. In: Gulácsi L. (szerk.), Egészség-gazdaságtan. Budapest: Medicina Kiadó, Budapest, 2005: 14., 497-517., ISBN: 963 242 987 7.

144 Poór AK, Rencz F, Brodszky V, Gulácsi L, Beretzky Z, Hidvégi B, Holló P, Kárpáti S, Péntek M. (2017) Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L in psoriasis patients. Qual Life Res, 26: 3409-3419.

145 Poór AK, Brodszky V, Péntek M, Gulácsi L, Ruzsa G, Hidvégi B, Holló P, Kárpáti S, Sárdy M, Rencz F. (2018) Is the DLQI appropriate for medical decision-making in psoriasis patients? Arch Dermatol Res, 310: 47-55.

146 Devlin NJ, Krabbe PF. (2013) The development of new research methods for the valuation of EQ-5D-5L. Eur J Health Econ, 14 Suppl 1: S1-3.

147 Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonsel G, Badia X. (2011) Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res, 20: 1727-1736.

148 Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, Swinburn P, Busschbach J. (2013) Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. Qual Life Res, 22: 1717-1727.

149 Conner-Spady BL, Marshall DA, Bohm E, Dunbar MJ, Loucks L, Al Khudairy A, Noseworthy TW. (2015) Reliability and validity of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L in patients with osteoarthritis referred for hip and knee replacement. Qual Life Res, 24: 1775-1784.

150 Feng Y, Devlin N, Herdman M. (2015) Assessing the health of the general population in England: how do the three- and five-level versions of EQ-5D compare? Health Qual Life Outcomes, 13: 171.

151 Ferreira LN, Ferreira PL, Ribeiro FP, Pereira LN. (2016) Comparing the performance of the EQ-5D-3L and the EQ-5D-5L in young Portuguese adults. Health Qual Life Outcomes, 14: 89.

152 Golicki D, Niewada M, Karlinska A, Buczek J, Kobayashi A, Janssen MF, Pickard AS. (2015) Comparing responsiveness of the EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and EQ VAS in stroke patients. Qual Life Res, 24: 1555-1563.

153 Greene ME, Rader KA, Garellick G, Malchau H, Freiberg AA, Rolfson O. (2015) The EQ-5D-5L Improves on the EQ-5D-3L for Health-related Quality-of-life Assessment in Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. Clin Orthop Relat Res, 473: 3383-3390.

154 Janssen MF, Birnie E, Haagsma JA, Bonsel GJ. (2008) Comparing the standard EQ-5D three-level system with a five-level version. Value Health, 11: 275-284.

155 Jia YX, Cui FQ, Li L, Zhang DL, Zhang GM, Wang FZ, Gong XH, Zheng H, Wu ZH, Miao N, Sun XJ, Zhang L, Lv JJ, Yang F. (2014) Comparison between the EQ-5D-5L and the EQ-5D-3L in patients with hepatitis B. Qual Life Res, 23: 2355-2363.

156 Kim SH, Kim HJ, Lee SI, Jo MW. (2012) Comparing the psychometric properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L in cancer patients in Korea. Qual Life Res, 21: 1065-1073.

157 Pan CW, Sun HP, Wang X, Ma Q, Xu Y, Luo N, Wang P. (2015) The EQ-5D-5L index score is more discriminative than the EQ-5D-3L index score in diabetes patients. Qual Life Res, 24: 1767-1774.

158 Pattanaphesaj J, Thavorncharoensap M. (2015) Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to EQ-5D-3L in the Thai diabetes patients. Health Qual Life Outcomes, 13: 14.

159 Pickard AS, De Leon MC, Kohlmann T, Cella D, Rosenbloom S. (2007) Psychometric comparison of the standard EQ-5D to a 5 level version in cancer patients. Med Care, 45: 259-263.

160 Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. (2007) Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics, 25: 365-384.

161 Sakthong P, Sonsa-Ardjit N, Sukarnjanaset P, Munpan W. (2015) Psychometric properties of the EQ-5D-5L in Thai patients with chronic diseases. Qual Life Res, 24: 3015-3022.

162 Scalone L, Ciampichini R, Fagiuoli S, Gardini I, Fusco F, Gaeta L, Del Prete A, Cesana G, Mantovani LG. (2013) Comparing the performance of the standard EQ-5D 3L with the new version EQ-5D 5L in patients with chronic hepatic diseases. Qual Life Res, 22: 1707-1716.

163 Yfantopoulos J, Chantzaras A, Kontodimas S. (2017) Assessment of the psychometric properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments in psoriasis. Arch Dermatol Res, 309: 357-370.

164 Yfantopoulos JN, Chantzaras AE. (2016) Validation and comparison of the psychometric properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments in Greece. Eur J Health Econ.

165 Ali FM, Cueva AC, Vyas J, Atwan AA, Salek MS, Finlay AY, Piguet V. (2017) A systematic review of the use of quality-of-life instruments in randomized controlled trials for psoriasis. Br J Dermatol, 176: 577-593.

166 Dubois Declercq S, Pouliot R. (2013) Promising new treatments for psoriasis. ScientificWorldJournal, 2013: 980419.

167 Ritchlin CT, Krueger JG. (2016) New therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol, 28: 204-210.

168 Yang Y, Brazier J, Longworth L. (2015) EQ-5D in skin conditions: an assessment of validity and responsiveness. Eur J Health Econ, 16: 927-939.

169 Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Honigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. (2009) European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol, 23 Suppl 2: 1-70.

170 Marchesoni A, Altomare G, Matucci-Cerinic M, Balato N, Olivieri I, Salvarani C, Lotti T, Scarpa R, Vena GA, Valesini G, Giannetti A. (2010) An Italian shared dermatological and rheumatological proposal for the use of biological agents in psoriatic disease. J Eur Acad Dermatol Venereol, 24: 578-586.

171 Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchon I, Sanchez-Regana M, Garcia-Bustinduy M, Ribera M, Alsina M, Ferrandiz C, Fonseca E, Garcia-Patos V, Herrera E, Lopez-Estebaranz JL, Marron SE, Moreno JC, Notario J, Rivera R, Rodriguez-Cerdeira C, Romero A, Ruiz-Villaverde R, Taberner R, Vidal D. (2013) Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr, 104: 694-709.

172 Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Cruickshank M, Hadoke T, MacMahon E, Murphy R, Nelson-Piercy C, Owen CM, Parslew R, Peleva E, Pottinger E, Samarasekera EJ, Stoddart J, Strudwicke C, Venning VA, Warren RB, Exton LS, Mohd Mustapa MF. (2017) British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. Br J Dermatol, 177: 628-636.

173 Wakkee M, Thio HB, Spuls PI, de Jong EM, Nijsten T. (2008) Evaluation of the reimbursement criteria for biological therapies for psoriasis in the Netherlands. Br J Dermatol, 158: 1159-1161.

174 Eissing L, Rustenbach SJ, Krensel M, Zander N, Spehr C, Radtke MA, Naldi L, Augustin M. (2016) Psoriasis registries worldwide: systematic overview on registry publications. J Eur Acad Dermatol Venereol, 30: 1100-1106.

175 European Medicines Agency. (2004) Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis.: Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf Last accessed: 28/01/2018.

176 Rencz F, Baji P, Gulácsi L, Kárpáti S, Péntek M, Poór AK, Brodszky V. (2016) Discrepancies between the Dermatology Life Quality Index and utility scores. Qual Life Res, 25: 1687-1696.

177 EUnetHTA. (2015) Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe Final.: Available from: http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/news-attachments/2015-04-29-eco-gl_final_version.pdf Last accessed: 28/01/2018.

178 Baron J, Asch DA, Fagerlin A, Jepson C, Loewenstein G, Riis J, Stineman MG, Ubel PA. (2003) Effect of assessment method on the discrepancy between judgments of health disorders people have and do not have: a web study. Med Decis Making, 23: 422-434.

179 Dolan P. (1999) Whose preferences count? Med Decis Making, 19: 482-486.

180 Ogorevc M, Murovec N, Fernandez NB, Rupel VP. (2017) Questioning the differences between general public vs. patient based preferences towards EQ-5D-5L defined hypothetical health states. Health Policy [Epub ahead of print].

181 Stiggelbout AM, de Vogel-Voogt E. (2008) Health state utilities: a framework for studying the gap between the imagined and the real. Value Health, 11: 76-87.

182 Ubel PA, Loewenstein G, Jepson C. (2003) Whose quality of life? A commentary exploring discrepancies between health state evaluations of patients and the general public. Qual Life Res, 12: 599-607.

183 Versteegh MM, Brouwer WBF. (2016) Patient and general public preferences for health states: A call to reconsider current guidelines. Soc Sci Med, 165: 66-74.

184 Dolan P. (1997) Modeling valuations for EuroQol health states. Med Care, 35: 1095-1108.

185 Hagg D, Sundstrom A, Eriksson M, Schmitt-Egenolf M. (2015) Decision for biological treatment in real life is more strongly associated with the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) than with the Dermatology Life Quality Index (DLQI). J Eur Acad Dermatol Venereol, 29: 452-456.

186 Gottlieb AB, Armstrong AW. (2013) Psoriasis outcome measures: a report from the GRAPPA 2012 annual meeting. J Rheumatol, 40: 1428-1433.

187 Mease PJ. (2011) Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). Arthritis Care Res (Hoboken), 63 Suppl 11: S64-85.

188 van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS. (2012) Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health, 15: 708-715.

189 Devlin N SK, Feng Y, Mulhern B, Van Hout B. (2016) Valuing Health-Related Quality of Life: An EQ-5D-5L Value Set for England. Office of Health Economics 16/01.

190 Rencz F, Gulácsi L, Drummond M, Golicki D, Prevolnik Rupel V, Simon J, Stolk EA, Brodszky V, Baji P, Zavada J, Petrova G, Rotar A, Péntek M. (2016) EQ-5D in Central and Eastern Europe: 2000-2015. Qual Life Res, 25: 2693-2710.

191 Devlin NJ, Shah KK, Feng Y, Mulhern B, van Hout B. (2018) Valuing health-related quality of life: An EQ-5D-5L value set for England. Health Econ, 27: 7-22.

192 Lewis V, Finlay AY. (2004) 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). J Investig Dermatol Symp Proc, 9: 169-180.

193 Nagybányai NO. A pszichológiai tesztek reliabilitása. In: Rózsa S, Nagybányai NO, Oláh A. (szerk.), A pszichológiai mérés alapjai. Budapest: Bölcsész Konzorcium, Budapest, 2006: 1.6., 103-115.

194 Nagybányai NO. A pszichológiai tesztek validitása. In: Rózsa S, Nagybányai NO, Oláh A. (szerk.), A pszichológiai mérés alapjai. Budapest: Bölcsész Konzorcium, Budapest, 2006: 1.7., 117-124.

195 Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. (2007) Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. J Invest Dermatol, 127: 2726-2739.

196 Mabuchi T, Yamaoka H, Kojima T, Ikoma N, Akasaka E, Ozawa A. (2012) Psoriasis affects patient's quality of life more seriously in female than in male in Japan. Tokai J Exp Clin Med, 37: 84-88.

197 Nijsten T. (2012) Dermatology life quality index: time to move forward. J Invest Dermatol, 132: 11-13.

198 Nijsten T, Meads DM, de Korte J, Sampogna F, Gelfand JM, Ongenae K, Evers AW, Augustin M. (2007) Cross-cultural inequivalence of dermatology-specific health-related quality of life instruments in psoriasis patients. J Invest Dermatol, 127: 2315-2322.

199 Nijsten T, Meads DM, McKenna SP. (2006) Dimensionality of the dermatology life quality index (DLQI): a commentary. Acta Derm Venereol, 86: 284-285; author reply 285-286.

200 Mazzotti E, Barbaranelli C, Picardi A, Abeni D, Pasquini P. (2005) Psychometric properties of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in 900 Italian patients with psoriasis. Acta Derm Venereol, 85: 409-413.

201 Janssen MF, Birnie E, Bonsel GJ. (2007) Evaluating the discriminatory power of EQ-5D, HUI2 and HUI3 in a US general population survey using Shannon's indices. Qual Life Res, 16: 895-904.

202 Shannon CE. (1948) The mathematical theory of communication. The Bell System Technical Journal, 27: 379–423.

203 Shannon CE, Weaver W. (1949) The Mathematical Theory of Communication. Urbana: University of Illinois Press, 104-107.

204 Swinscow T, Campbell M. (2002) Statistics at square one. BMJ. London, United Kingdom: Available from: http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one Last accessed: 20/03/2018.

205 Herédi E, Rencz F, Balogh O, Gulácsi L, Herszényi K, Holló P, Jókai H, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik É, 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 Suppl 1: S111-119.

206 Moradi M, Rencz F, Brodszky V, Moradi A, Balogh O, Gulacsi L. (2015) Health status and quality of life in patients with psoriasis: an Iranian cross-sectional survey. Arch Iran Med, 18: 153-159.

207 Rencz F, Brodszky V, Péntek M, Balogh O, Remenyik É, 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 [Arthritis psoriaticával társuló középsúlyos és súlyos psoriasis betegsegterhe Magyarországon.]. Orv Hetil, 155: 1913-1921. [Hungarian].

208 Rencz F, Holló P, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik É, 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: 1398-1405.

209 Stalmeier PF, Goldstein MK, Holmes AM, Lenert L, Miyamoto J, Stiggelbout AM, Torrance GW, Tsevat J. (2001) What should be reported in a methods section on utility assessment? Med Decis Making, 21: 200-207.

210 Chen SC, Bayoumi AM, Soon SL, Aftergut K, Cruz P, Sexton SA, McCall CO, Goldstein MK. (2004) A catalog of dermatology utilities: a measure of the burden of skin diseases. J Investig Dermatol Symp Proc, 9: 160-168.

211 Gaulin C, Sebaratnam DF, Fernandez-Penas P. (2015) Quality of life in non-melanoma skin cancer. Australas J Dermatol, 56: 70-76.

212 Khanna D, Ahmed M, Furst DE, Ginsburg SS, Park GS, Hornung R, Tsevat J. (2007) Health values of patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum, 57: 86-93.

213 Khanna D, Frech T, Khanna PP, Kaplan RM, Eckman MH, Hays RD, Ginsburg SS, Leonard AC, Tsevat J. (2010) Valuation of scleroderma and psoriatic arthritis health states by the general public. Health Qual Life Outcomes, 8: 112.

214 Leeyaphan C, Wanitphakdeedecha R, Manuskiatti W, Kulthanan K. (2011) Measuring melasma patients' quality of life using willingness to pay and time trade-off methods in Thai population. BMC Dermatol, 11: 16.

215 Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. (1999) Quality of life, health-state utilities and willingness to pay in patients with psoriasis and atopic eczema. Br J Dermatol, 141: 1067-1075.

216 Rencz F, Brodszky V, Stalmeier PF, Tamasi B, Karpati S, Pentek M, Baji P, Mitev AZ, Gulacsi L. (2016) Valuation of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus health states: a convenience sample experiment. Br J Dermatol, 175: 593-599.

217 Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Gerstenhauer M, Hofstadter F, Landthaler M, Stolz W. (2003) Willingness to pay and time trade-off: sensitive to changes of quality of life in psoriasis patients? Br J Dermatol, 148: 1153-1160.

218 Schmitt J, Meurer M, Klon M, Frick KD. (2008) Assessment of health state utilities of controlled and uncontrolled psoriasis and atopic eczema: a population-based study. Br J Dermatol, 158: 351-359.

219 Seidler AM, Bayoumi AM, Goldstein MK, Cruz PD, Jr., Chen SC. (2012) Willingness to pay in dermatology: assessment of the burden of skin diseases. J Invest Dermatol, 132: 1785-1790.

220 Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. (2015) Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology, 230: 27-33.

221 Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. (2005) Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? J Invest Dermatol, 125: 659-664.

222 Hungarian Central Statistical Office. (2015) Population by education and age group [Központi Statisztikai Hivatal. (2015) A 15–74 éves népesség száma

legmagasabb iskolai végzettség szerint, nemenként (1998–) [ezer fő]]. Available from: http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_qlf015.html Last accessed: 21/03/2018.

223 Poór AK, Sárdy M, Cserni T, Brodszky V, Holló P, Gulácsi L, Remenyik É, Szegedi A, Rencz F, Péntek M. (2018) Assessment of health-related quality of life in psoriasis patients in Hungary. [Psoriasisos betegek életminőségének vizsgálata Magyarországon.]. Orv Hetil, 159: 837-846. [Hungarian].

224 Buchholz I, Thielker K, Feng YS, Kupatz P, Kohlmann T. (2015) Measuring changes in health over time using the EQ-5D 3L and 5L: a head-to-head comparison of measurement properties and sensitivity to change in a German inpatient rehabilitation sample. Qual Life Res, 24: 829-835.

225 Janssen B, Lloyd A, Wailoo A. (2016) Increasing EuroQol (EQ-5D) from 3 to 5 levels: implications for users - Does "new" mean "better"?. Congress: ISPOR 19th Annual European Congress. Vienna, Austria, Oct 29-Nov 2, 2016: Available from: https://www.ispor.org/Event/ReleasedPresentations/2016Vienna Last accessed: 26/03/2017.

226 Blome C, Beikert FC, Rustenbach SJ, Augustin M. (2013) Mapping DLQI on EQ-5D in psoriasis: transformation of skin-specific health-related quality of life into utilities. Arch Dermatol Res, 305: 197-204.

227 Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. (2012) Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. Br J Dermatol, 166: 797-802.

228 Geale K, Henriksson M, Schmitt-Egenolf M. (2017) How is disease severity associated with quality of life in psoriasis patients? Evidence from a longitudinal population-based study in Sweden. Health Qual Life Outcomes, 15: 151.

229 Hjalte F, Carlsson KS, Schmitt-Egenolf M. (2018) Sustained Psoriasis Area and Severity Index, Dermatology Life Quality Index and EuroQol-5D response of biological treatment in psoriasis: 10 years of real-world data in the Swedish National Psoriasis Register. Br J Dermatol, 178: 245-252.

230 Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB, Lunt M, McElhone K, Smith CH, Reynolds NJ, Griffiths CEM. (2017) Comparative effectiveness of biological

therapies on improvements in quality of life in patients with psoriasis. Br J Dermatol, 177: 1410-1421.

231 Norlin JM, Calara PS, Persson U, Schmitt-Egenolf M. (2017) Real-world outcomes in 2646 psoriasis patients: one in five has PASI >/=10 and/or DLQI >/=10 under ongoing systemic therapy. J Dermatolog Treat, 28: 500-504.

232 Radtke MA, Langenbruch A, Jacobi A, Schaarschmidt ML, Augustin M. (2016) Patient benefits in the treatment of psoriasis: long-term outcomes in German routine care 2007-2014. J Eur Acad Dermatol Venereol, 30: 1829-1833.

233 Zhang W, Islam N, Ma C, Anis AH. (2015) Systematic review of cost-effectiveness analyses of treatments for psoriasis. Pharmacoeconomics, 33: 327-340.

234 Lesner K, Reich A, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GB, Misery L, Szabo C, Linder D, Sampogna F, Evers AWM, Halvorsen JA, Balieva F, Lvov A, Marron SE, Altunay IK, Finlay AY, Salek SS, Kupfer J. (2017) Determinants of Psychosocial Health in Psoriatic Patients: A Multi-national Study. Acta Derm Venereol, 97: 1182-1188.

235 Nast A, Schmitt J. (2013) Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol, 68: 1040-1041.

236 Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud PA, Aractingi S, Bagot M, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maitre M, Paul C, Richard-Lallemand MA, Ortonne JP, Aubin F. (2010) What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol, 24 Suppl 2: 10-16.

237 Zhao Y, Li SP, Liu L, Zhang JL, Chen G. (2017) Does the choice of tariff matter?: A comparison of EQ-5D-5L utility scores using Chinese, UK, and Japanese tariffs on patients with psoriasis vulgaris in Central South China. Medicine (Baltimore), 96: e7840.

238 Gudjonsson JE, Elder JT. (2007) Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol, 25: 535-546.

239 Hungarian Central Statistical Office. (2011) Population by education and age group. [Központi Statisztikai Hivatal. (2011) Iskolázottság és életkor szerinti populáció]. Available from: http://www.ksh.hu/nepszamlalas/docs/tables/regional/01/01_1_1_4_1_en.xls Last accessed: 05/02/2018.

240 Hagg D, Eriksson M, Sundstrom A, Schmitt-Egenolf M. (2013) The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. PLoS One, 8: e63619.

241 Kojanova M, Fialova J, Cetkovska P, Gkalpakiotis S, Jircikova J, Dolezal T, Arenberger P. (2017) Characteristics and risk profile of psoriasis patients included in the Czech national registry BIOREP and a comparison with other registries. Int J Dermatol, 56: 428-434.

242 Pickard AS, Gooderham M, Hartz S, Nicolay C. (2017) EQ-5D health utilities: exploring ways to improve upon responsiveness in psoriasis. J Med Econ, 20: 19-27.

243 Sampogna F, Puig L, Spuls P, Girolomoni G, Radtke MA, Kirby B, Brunori M, Bergmans P, Smirnov P, Rundle J, Lavie F, Paul C. (2017) Prevalence of alexithymia in patients with psoriasis and its association with disease burden: a multicentre observational study. Br J Dermatol, 176: 1195-1203.

244 Arnesen T, Trommald M. (2005) Are QALYs based on time trade-off comparable?--A systematic review of TTO methodologies. Health Econ, 14: 39-53.

245 Finlay AY. (2014) Quality of life in dermatology: after 125 years, time for more rigorous reporting. Br J Dermatol, 170: 4-6.

246 He Z, Lo Martire R, Lu C, Liu H, Ma L, Huang Y, Li Y, Sun L, Bai Y, Liu W, Zha X. (2018) Rasch Analysis of the Dermatology Life Quality Index Reveals Limited Application to Chinese Patients with Skin Disease. Acta Derm Venereol, 98: 59-64.

247 Liu Y, Li T, An J, Zeng W, Xiao S. (2016) Rasch analysis holds no brief for the use of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in Chinese neurodermatitis patients. Health Qual Life Outcomes, 14: 17.

248 Ofenloch RF, Diepgen TL, Weisshaar E, Elsner P, Apfelbacher CJ. (2014) Assessing health-related quality of life in hand eczema patients: how to overcome psychometric faults when using the dermatology life quality index. Acta Derm Venereol, 94: 658-662.

249 Twiss J, Meads DM, Preston EP, Crawford SR, McKenna SP. (2012) Can we rely on the Dermatology Life Quality Index as a measure of the impact of psoriasis or atopic dermatitis? J Invest Dermatol, 132: 76-84.

250 Rencz F, Poór AK, Péntek M, Holló P, Kárpáti S, Gulácsi L, Szegedi A, Remenyik É, Hidvégi B, Herszényi K, Jókai H, Beretzky Z, Brodszky V. (2018) A detailed analysis of 'not relevant' responses on the DLQI in psoriasis: potential biases in treatment decisions. J Eur Acad Dermatol Venereol, 32: 783-790.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk jegyzéke

- Poór AK, Rencz F, Brodszky V, Gulácsi L, Beretzky Z, Hidvégi B, Holló P, Kárpáti S, Péntek M. (2017) Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L in psoriasis patients. Qual Life Res, 26: 3409-3419.
- Poór AK, Brodszky V, Péntek M, Gulácsi L, Ruzsa G, Hidvégi B, Holló P, Kárpáti S, Sárdy M, Rencz F. (2018) Is the DLQI appropriate for medical decision-making in psoriasis patients? Arch Dermatol Res, 310: 47-55.
- Poór AK, Sárdy M, Cserni T, Brodszky V, Holló P, Gulácsi L, Remenyik É, Szegedi A, Rencz F, Péntek M. (2018) Assessment of health-related quality of life in psoriasis patients in Hungary. [Psoriasisos betegek életminőségének vizsgálata Magyarországon.]. Orv Hetil, 159: 837-846. [Hungarian].
- Rencz F, Poór AK, Péntek M, Holló P, Kárpáti S, Gulácsi L, Szegedi A, Remenyik É, Hidvégi B, Herszényi K, Jókai H, Beretzky Z, Brodszky V. (2018) A detailed analysis of 'not relevant' responses on the DLQI in psoriasis: potential biases in treatment decisions. J Eur Acad Dermatol Venereol, 32: 783-790.

10.2. A disszertációtól független publikációk jegyzéke

- Poór AK, Hársing J, Hidvégi B, Holló P, Kárpáti S. (2012) Impetigo herpetiformis, Bőrgyógy Vener Szemle, 88: 117-120.
- Rencz F, Baji P, Gulácsi L, Kárpáti S, Péntek M, Poór AK, Brodszky V. (2016) Discrepancies between the Dermatology Life Quality Index and utility scores. Qual Life Res, 25: 1687-1696.

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. Péntek Márta egyetemi tanárnak a mindvégig pozitív szemléletért, a folyamatos támogatásért, a lényegre törő javaslatokért.

Kiemelt hálával tartozom a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika korábbi igazgatójának, Dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanárnak, illetve jelenlegi igazgatójának Dr. Sárdy Miklós egyetemi tanárnak, hogy tanulmányaimat lehetővé tették. Emellett köszönöm Dr. Holló Péter habilitált egyetemi docensnek, klinikai igazgatóhelyettes úrnak, Dr. Hidvégi Bernadett egyetemi adjunktusnak, osztályvezető asszonynak, Dr. Tóth Veronika egyetemi tanársegédnőnek, Dr. Tamási Béla egyetemi tanársegéd úrnak, illetve az összes kollégámnak a támogatást.

Szeretnék köszönetet mondani a Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszékének kötelékéből Dr. Gulácsi László egyetemi tanárnak, tudományos rektorhelyettes úrnak, Dr. Brodszky Valentin egyetemi docens úrnak és Dr. Rencz Fanni egyetemi adjunktusnőnek a hasznos tanácsokért, éles meglátásokért.

Köszönöm barátaimnak a véget nem érő biztató szavakat, a sporttársaknak az aktív kikapcsolódást, a közös kilométereket.

Végezetül legnagyobb hálával és köszönettel a családomnak tartozom, akik a tanulmányaim mellett mindvégig bölcs meglátásokkal, fogyhatatlan türelemmel és szeretettel támogattak.

12. Mellékletek

12.1. EQ-5D-5L kérdőív

EQ-5D-5L kérdőív
(Egészségi kérdőív, magyar verzió Magyarország részére, Hungarian version for Hungary)

Hungary (Hungarian) ©2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Az egyes címsorok alatt kérjük, jelölje be azt az EGY négyzetet, amely a legjobban jellemzi az Ön MAI egészségi állapotát.

MOZGÉKONYSÁG
Nincs problémám a járással ❑
Enyhe problémám van a járással ❑
Mérsékelt problémám van a járással ❑
Súlyos problémám van a járással ❑
Képtelen vagyok járni ❑

ÖNELLÁTÁS
Nincs problémám a tisztálkodással vagy az öltözködéssel ❑
Enyhe problémám van a tisztálkodással vagy az öltözködéssel ❑
Mérsékelt problémám van a tisztálkodással vagy az öltözködéssel ❑
Súlyos problémám van a tisztálkodással vagy az öltözködéssel ❑
Képtelen vagyok önállóan tisztálkodni vagy öltözködni ❑

SZOKÁSOS TEVÉKENYSÉGEK *(pl.: munka, tanulás, házimunka, családi vagy szabadidős tevékenységek)*
Nincs problémám a szokásos tevékenységeim elvégzésével ❑
Enyhe problémám van szokásos tevékenységeim elvégzésével ❑
Mérsékelt problémám van szokásos tevékenységeim elvégzésével ❑
Súlyos problémám van szokásos tevékenységeim elvégzésével ❑
Képtelen vagyok elvégezni szokásos tevékenységeimet ❑

FÁJDALOM/ROSSZ KÖZÉRZET
Nincs fájdalmam vagy rossz közérzetem ❑
Enyhe fájdalmam vagy kissé rossz közérzetem van ❑
Mérsékelt fájdalmam vagy közepesen rossz közérzetem van ❑
Súlyos fájdalmam vagy nagyon rossz közérzetem van ❑
Rendkívül erős fájdalmam vagy rendkívül rossz közérzetem van ❑

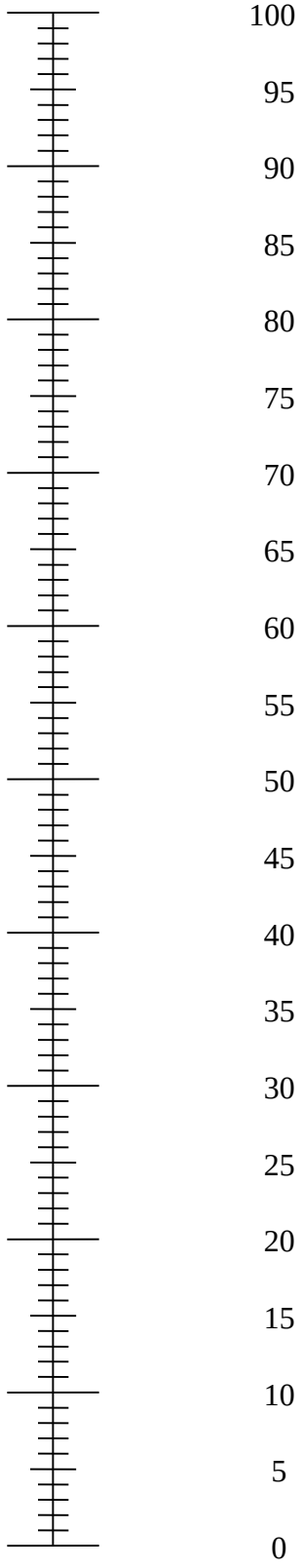
SZORONGÁS/DEPRESSZIÓ
Nem szorongok, vagy nem vagyok depressziós ❑
Enyhén szorongok, vagy enyhén depressziós vagyok ❑
Mérsékelten szorongok, vagy közepesen depressziós vagyok ❑
Nagyon szorongok, vagy súlyosan depressziós vagyok ❑
Rendkívül erősen szorongok, vagy rendkívül depressziós vagyok ❑

12.2. EQ VAS kérdőív

- Szeretnénk megtudni, hogy MA milyen jó vagy rossz az Ön egészségi állapota.
- Ez a skála 0-tól 100-ig számozott.
- Az elképzelhető legjobb egészségi állapotot „100”, míg az elképzelhető legrosszabb egészségi állapotot „0” jelöli.
- Kérjük, jelölje X-szel a skálán azt a pontot, amely megmutatja, hogy milyen az Ön MAI egészségi állapota.
- Ezután az alábbi rubrikába írja be azt a számot, amelyet a skálán megjelölt.

AZ ÖN MAI EGÉSZSÉGI ÁLLAPOTA = ☐

Az elképzelhető legjobb egészségi állapot



Az elképzelhető legrosszabb egészségi állapot

12.3. DLQI kérdőív

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉLETMINŐSÉG INDEX

Kórház azonosítója: Dátum: DLQI

Név:

Lakcím: Diagnózis: Pontszám:

A kérdőívvel azt mérjük, hogy bőrével kapcsolatos problémája mennyire befolyásolja az Ön életét AZ ELMÚLT HÉT SORÁN. Kérjük, egy négyzetet jelöljön ☑ be a válasznál!

1.	Az elmúlt hét során mennyire volt **viszketős**, **sebes**, **fájdalmas** vagy **égetően fájdalmas** a bőre?	Nagyon ❑ Meglehetősen ❑ Kissé ❑ Egyáltalán nem ❑
2.	Az elmúlt hét során mennyire volt **feszélyezett**, vagy volt **zavarban** a bőre miatt?	Nagyon ❑ Meglehetősen ❑ Kissé ❑ Egyáltalán nem ❑
3.	Az elmúlt hét során mennyire akadályozta bőre, hogy elmenjen **vásárolni**, rendben tartsa **otthonát** vagy **kertjét**?	Nagyon ❑ Meglehetősen ❑ Kissé ❑ Egyáltalán nem ❑ Nem vonatkozik Önre ❑
4.	Az elmúlt hét során mennyire befolyásolta bőre, hogy milyen **ruhát** visel?	Nagyon ❑ Meglehetősen ❑ Kissé ❑ Egyáltalán nem ❑ Nem vonatkozik Önre ❑
5.	Az elmúlt hét során mennyire befolyásolta bőre **társasági életét** vagy **szabadidős** tevékenységét?	Nagyon ❑ Meglehetősen ❑ Kissé ❑ Egyáltalán nem ❑ Nem vonatkozik Önre ❑
6.	Az elmúlt hét során mennyire nehezítette meg bőre a **sportolást**?	Nagyon ❑ Meglehetősen ❑ Kissé ❑ Egyáltalán nem ❑ Nem vonatkozik Önre ❑
7.	Az elmúlt hét során meggátolta bőre abban, hogy **dolgozzon** vagy **tanuljon**? Ha a válasza „Nem”: az elmúlt hét során mennyire jelentett problémát bőre a **munkában** vagy a **tanulásban**?	Igen ❑ Nem ❑ Nem vonatkozik Önre ❑ Meglehetősen ❑ Kissé ❑ Egyáltalán nem ❑
8.	Az elmúlt hét során mennyire okozott bőre problémákat **partnerével**, bármelyik **közeli barátjával** vagy **rokonaival** kapcsolatosan?	Nagyon ❑ Meglehetősen ❑ Kissé ❑ Egyáltalán nem ❑ Nem vonatkozik Önre ❑
9.	Az elmúlt hét során mennyire okozott bőre bármilyen **szexuális nehézséget**?	Nagyon ❑ Meglehetősen ❑ Kissé ❑ Egyáltalán nem ❑ Nem vonatkozik Önre ❑
10.	Az elmúlt hét során mennyire okozott problémát bőre **kezelése**: például bepiszkította lakását, vagy sok időt vett igénybe?	Nagyon ❑ Meglehetősen ❑ Kissé ❑ Egyáltalán nem ❑ Nem vonatkozik Önre ❑

Kérjük ellenőrizze, hogy MINDEN kérdésre válaszolt-e! Köszönjük.

©AY Finlay, GK Khan, 1992. április www.dermatology.org.uk
A szerzők engedélye nélkül nem másolható. magyar, Magyarország

12.4. EQ-5D-3L kérdőív

EQ-5D-3L kérdőív
(Egészségi kérdőív, magyar verzió Magyarország részére, Hungarian version for Hungary)

Hungary (Hungarian) ©1999 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Az alább szereplő kérdéscsoportok mindegyikében tegyen keresztet azon válasz melletti négyzetbe, amely legjobban jellemzi az Ön mai egészségi állapotát.

Mozgékonyság
Nincs problémám a járással ❑
Némi problémám van a járással ❑
Ágyhoz vagyok kötve ❑

Önellátás
Nincs problémám önmagam ellátásával ❑
Némi problémám van a tisztálkodással vagy az öltözködéssel ❑
Képtelen vagyok önállóan tisztálkodni vagy öltözködni ❑

Szokásos tevékenységek (pl.: munka, tanulás, házimunka, családi vagy szabadidős tevékenységek)
Nincs problémám a szokásos tevékenységeim elvégzésével ❑
Némi problémám van szokásos tevékenységeim elvégzésével ❑
Képtelen vagyok elvégezni szokásos tevékenységeimet ❑

Fájdalom/Rossz közérzet
Nincs fájdalmam vagy rossz közérzetem ❑
Mérsékelt fájdalmam vagy kissé rossz közérzetem van ❑
Nagyon erős fájdalmam vagy nagyon rossz közérzetem van ❑

Szorongás/Lehangoltság
Nem szorongok, vagy nem vagyok lehangolt ❑
Mérsékelten szorongok, vagy lehangolt vagyok ❑
Nagyon szorongok, vagy nagyon lehangolt vagyok ❑

Az elmúlt 12 hónap során tapasztalt általános egészségi állapotomhoz képest egészségi állapotom ma: *(Kérjük, tegyen X-et egy négyzetbe!)*
Jobb ❑
Többnyire ugyanolyan ❑
Rosszabb ❑

12.5. Time trade-off, időalku

KÉPZELJE el, hogy **az Ön jelenlegi egészségi állapotában** él még pontosan **10 évet**, azután meghal. Létezik egy gyógyszer, amelynek hatására meggyógyulhat, és teljes egészségben élhet, de a kezelés megrövidíti életét. **MAXIMUM mennyi időt lenne hajlandó feláldozni hátralévő 10 évéből, hogy az Ön jelenlegi egészségi állapota helyett TELJES EGÉSZSÉGBEN élhessen?** Válaszát jelölje X-szel!

- ❑ Semennyit
- ❑ 6 hónapot
- ❑ 1 évet
- ❑ 2 évet
- ❑ 3 évet
- ❑ 4 évet
- ❑ 5 évet
- ❑ 6 évet
- ❑ 7 évet
- ❑ 8 évet
- ❑ 9 évet
- ❑ 10 évet (= inkább az azonnali halált választanám)

12.6. PASI táblázat

	Fej	Felső végtag	Törzs	Alsó végtag	
1. Erythema					
2. Infiltráció					
3. Desquamáció					
4. Összaktivitás (1.+2.+3.)					
5. Terület					
6. Összaktivitás x Terület					
	x0,1	x0,2	x0,3	x0,4	**PASI érték**
7. Összesen					

Aktivitási értékek:

0 = tünetmentes, 1 = enyhe, 2 = mérsékelt, 3 = kifejezett, 4 = súlyos

Kiterjedtségi értékek:

1 = <10%, 2 = 10-29%, 3 = 30-49%, 4 = 50-69%, 5 = 70-89%, 6 = 90-100%

12.7. A „Bőrgyógyászati Életminőség Index-szel leírt egészségi állapotok hasznosságának meghatározása time trade-off módszerrel” című kutatás során értékelt egészségi állapotok leírása

’A’ ÁLLAPOT

Nagy problémát okoz:

- Nagyon **viszketős, sebes és fájdalmas** vagy **égetően fájdalmas** bőre.
- Bőre nagymértékben befolyásolja, hogy milyen **ruhát** visel.
- Bőre **kezelése** (pl. bepiszkítja lakását vagy sok időt vesz igénybe) nagy problémát okoz.

Meglehetős problémát okoz:

- Bőre meglehetősen megnehezíti a **sportolást**.

Egyáltalán nem okoz problémát:

- Egyáltalán nincs zavarban vagy feszélyezett bőre miatt.
- Bőre egyáltalán nem akadályozza abban, hogy elmenjen vásárolni, rendben tartsa otthonát vagy kertjét.
- Bőre egyáltalán nem befolyásolja társasági életét vagy szabadidős tevékenységét.
- Bőre egyáltalán nem okoz problémát a munkában vagy tanulásban.
- Bőre egyáltalán nem okoz problémát partnerével, bármelyik közeli barátjával vagy rokonaival kapcsolatosan.
- Bőre egyáltalán nem okoz szexuális nehézséget.

’B’ ÁLLAPOT

Meglehetős problémát okoz:

- Meglehetősen **viszketős, sebes és fájdalmas** vagy **égetően fájdalmas** bőre.

Kis problémát okoz:

- Kissé **zavarban van** vagy **feszélyezett** bőre miatt.
- Bőre kissé akadályozza abban, hogy elmenjen **vásárolni**, rendben tartsa **otthonát** vagy **kertjét**.
- Bőre kissé befolyásolja, hogy milyen **ruhát** visel.
- Bőre kissé befolyásolja **társasági életét** vagy **szabadidős tevékenységét**.
- Bőre kissé megnehezíti a **sportolást**.
- Bőre kis problémát okoz a **munkában** vagy **tanulásban.**
- Bőre kis problémát okoz **partnerével**, bármelyik **közeli barátjával** vagy **rokonaival** kapcsolatosan.
- Bőre kis **szexuális nehézséget** okoz.
- Bőre **kezelése** (pl. bepiszkítja lakását vagy sok időt vesz igénybe) kis problémát okoz.

’C’ ÁLLAPOT

Nagy problémát okoz:

- Bőre nagymértékben befolyásolja **társasági életét** vagy **szabadidős tevékenységét**.
- Bőre nagy problémát okoz **partnerével**, bármelyik **közeli barátjával** vagy **rokonaival** kapcsolatosan.

Meglehetős problémát okoz:

- Meglehetősen **zavarban van** vagy **feszélyezett** bőre miatt.
- Bőre meglehetős **szexuális nehézséget** okoz.

Kis problémát okoz:

- Kissé **viszketős, sebes és fájdalmas** vagy **égetően fájdalmas** bőre.

Egyáltalán nem okoz problémát:

- Bőre egyáltalán nem akadályozza abban, hogy elmenjen vásárolni, rendben tartsa otthonát vagy kertjét.
- Bőre egyáltalán nem befolyásolja, hogy milyen ruhát visel.
- Bőre egyáltalán nem nehezíti meg a sportolást.
- Bőre egyáltalán nem okoz problémát a munkában vagy tanulásban.
- Bőre kezelése (pl. bepiszkítja lakását vagy sok időt vesz igénybe) egyáltalán nem okoz problémát.

’D’ ÁLLAPOT

Nagy problémát okoz:

- Nagyon **viszketős, sebes és fájdalmas** vagy **égetően fájdalmas** bőre.
- Nagyon **zavarban van** vagy **feszélyezett** bőre miatt.

Egyáltalán nem okoz problémát:

- Bőre egyáltalán nem akadályozza abban, hogy elmenjen vásárolni, rendben tartsa otthonát vagy kertjét.
- Bőre egyáltalán nem befolyásolja, hogy milyen ruhát visel.
- Bőre egyáltalán nem befolyásolja társasági életét vagy szabadidős tevékenységét.
- Bőre egyáltalán nem nehezíti meg a sportolást.
- Bőre egyáltalán nem okoz problémát a munkában vagy tanulásban.
- Bőre egyáltalán nem okoz problémát partnerével, bármelyik közeli barátjával vagy rokonaival kapcsolatosan.
- Bőre egyáltalán nem okoz szexuális nehézséget.
- Bőre kezelése (pl. bepiszkítja lakását vagy sok időt vesz igénybe) egyáltalán nem okoz problémát.

’E’ ÁLLAPOT

Kis problémát okoz:

- Bőre kissé befolyásolja, hogy milyen **ruhát** visel.
- Bőre kissé befolyásolja **társasági életét** vagy **szabadidős tevékenységét**.
- Bőre kissé megnehezíti a **sportolást**.
- Bőre kis problémát okoz **partnerével**, bármelyik **közeli barátjával** vagy **rokonaival** kapcsolatosan.
- Bőre kis **szexuális nehézséget** okoz.
- Bőre **kezelése** (pl. bepiszkítja lakását vagy sok időt vesz igénybe) kis problémát okoz.

Egyáltalán nem okoz problémát:

- Egyáltalán nem viszketős, sebes és fájdalmas vagy égetően fájdalmas bőre.
- Egyáltalán nincs zavarban vagy feszélyezett bőre miatt.
- Bőre egyáltalán nem akadályozza abban, hogy elmenjen vásárolni, rendben tartsa otthonát vagy kertjét.
- Bőre egyáltalán nem okoz problémát a munkában vagy tanulásban.

’F’ ÁLLAPOT

Meglehetős problémát okoz:

- Meglehetősen **viszketős, sebes és fájdalmas** vagy **égetően fájdalmas** bőre.
- Bőre meglehetősen akadályozza abban, hogy elmenjen **vásárolni**, rendben tartsa **otthonát** vagy **kertjét**.
- Bőre meglehetős problémát okoz a **munkában** vagy **tanulásban.**

Egyáltalán nem okoz problémát:

- Egyáltalán nincs zavarban vagy feszélyezett bőre miatt.
- Bőre egyáltalán nem befolyásolja, hogy milyen ruhát visel.
- Bőre egyáltalán nem befolyásolja társasági életét vagy szabadidős tevékenységét.
- Bőre egyáltalán nem nehezíti meg a sportolást.
- Bőre egyáltalán nem okoz problémát partnerével, bármelyik közeli barátjával vagy rokonaival kapcsolatosan.
- Bőre egyáltalán nem okoz szexuális nehézséget.
- Bőre kezelése (pl. bepiszkítja lakását vagy sok időt vesz igénybe) egyáltalán nem okoz problémát.

’G’ ÁLLAPOT

Nagy problémát okoz:

- Nagyon **viszketős, sebes és fájdalmas** vagy **égetően fájdalmas** bőre.

Meglehetős problémát okoz:

- Meglehetősen **zavarban van** vagy **feszélyezett** bőre miatt.
- Bőre meglehetősen akadályozza abban, hogy elmenjen **vásárolni**, rendben tartsa **otthonát** vagy **kertjét**.
- Bőre meglehetősen befolyásolja, hogy milyen **ruhát** visel.
- Bőre meglehetősen befolyásolja **társasági életét** vagy **szabadidős tevékenységét**.
- Bőre meglehetős problémát okoz a **munkában** vagy **tanulásban.**

Kis problémát okoz:

- Bőre kissé megnehezíti a **sportolást**.
- Bőre kis problémát **partnerével**, bármelyik **közeli barátjával** vagy **rokonaival** kapcsolatosan.
- Bőre **kezelése** (pl. bepiszkítja lakását vagy sok időt vesz igénybe) kis problémát okoz.

Egyáltalán nem okoz problémát:

- Bőre egyáltalán nem okoz szexuális nehézséget.

A vizsgálat során három 11 pontos (L1 – ’A’ állapot, L2 – ’B’ állapot, L3 – ’C’ állapot), három 6 pontos (M1 – ’D’ állapot, M2 – ’E’ állapot, M3 – ’F’ állapot) és egy 16 pontos (S – ’G’ állapot) került értékelésre.