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

Tartalom

1. Bevezetés 4

2. Célkitűzések 6

2.1. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mérési tulajdonságainak összehasonlítása 6

2.2. Pikkelysömör állapotok hasznosságának értékelése időalku módszerrel 6

3. Módszerek 8

3.1. A kutatás felépítése és a vizsgált betegcsoport 8

3.2. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L pszichometriai elemzése 9

3.3. A betegek saját állapot és a DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosságának értékelése 10

4. Eredmények 12

4.1. A betegek demográfiai és klinikai jellemzői 12

4.2. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mérési tulajdonságainak összehasonlítása 13

4.3. A betegek saját állapot és a DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosságának értékelése 14

5. Következtetések 16

5.1. Az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mérési tulajdonságainak összehasonlítása 16

5.2. Pikkelysömör állapotok hasznosságának értékelése időalku módszerrel 17

6. Saját publikációk 19

6.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk jegyzéke 19
6.2. A disszertációtól független publikációk jegyzéke ..19

1. Bevezetés

A pikkelysömör (psoriasis) egy krónikus, autoimmun, papulosquamosus dermatológiai betegség. Felnőttkori prevalenciája átlagosan 2% körüli. Előfordulását a genetika, az életkor, a környezet és a földrajzi régió is meghatározza.
Az immun-mediált gyulladás kialakulásában egyrészről a veleszületett immunrendszer túlzott reakciója, az antigén-prezentáló sejtek aktiválódása, másrészről az adaptív immunrendszer kóros, gyulladásos válasza áll. A klinikai képet az erythema (bőrpír), infiltráció (beszűrtség), desquamáció (hámlás) triásza határozza meg, a bőrtünetek lehetnek lokalizáltak vagy generalizáltak. A kórkép jelentős extracutan manifesztációkkal rendelkezhet (pl.: metabolikus szindróma, inflammatorikus bélbetegség, mentális betegség), és a betegek egyharmadában gyakran funkcionális limitációt, fájdalmat okozó ízületi érintettség, arthritis psoriatica alakul ki. A pikkelysömör egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt terhe jelentős. A psoriasis terápiás palettája a lokális, a fényterápiás, a szisztémás szintetikus/kémiai és a szisztémás biológiai kezelést foglalja magában.
Psoriasisban az általános egészséggel összefüggő életminőség mérésére az 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. 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. A XX-XXI. században az egészségügyben észlelt technológiai fejlődés a betegek gyógyítására fordított költségek extrém mértékű növekedésével járt együtt. Az ellátások igénybevételét Magyarországon szakmai és finanszírozói protokollok szabályozzák. A társadalombiztosítás által finanszírozott ellátások egy részéhez 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. A nemzetközi szakmai irányelvekben és a költség-hatékonyság alapú forrásallokáció során (pl.: gyógyszeres terápia indikálásakor, kezelés nyomon követésekor, váltásakor, szisztémás készítmények társadalombiztosítási támogatásának kialakításakor) alapvető szerepet kapnak pikkelysömörben a betegség-súlyossági és a bőrgyógyászat-specifikus mércék (pl.: PASI, DLQI), ezért kiemelt jelentőségű ezek validitása. Nem megfelelő mérési módszerek nem kellően magalapozott klinikai döntésekhez és nem költség-hatékony kezeléshez vezethetnek. A betegek állapotát, életminőségét leíró valid mércék alkalmazása mára az orvosszakmailag megalapozott és költség-hatékony forrásallokáció nélkülözhetetlen eszközeivé váltak.

2. Célkitűzések

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

Az EQ-5D kérdőív régebbi és újabb változatának, nevezetesen az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L életminőség kérdőívek mérési tulajdonságainak összehasonlítása psoriasisos betegek mintáján.

Hipotézisek:
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.

2.2. Pikkelysömör állapotok hasznosságának értékelése időalku módszerrel

Különböző, a DLQI kérdőív elemeivel definiált pikkelysömör állapotok hasznosságának értékelése időalku (time trade-off, TTO) módszerrel és ennek tükrében a klinikai és finanszírozói döntéshozatalban kulcsszerepet játszó DLQI kérdőív validitásának vizsgálata.

Hipotézisek:

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.

3. 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.

3.1. A kutatás felépítése és a vizsgált betegcsoport

2015 szeptembere és 2016 júniusa között keresztmetszeti kérdőíves felmérést végeztük 238 beteg körében. A klinikát felkereső azon egymást követő járó- és fekvőbetegek kerültek beválogatásra, akik a 18. életévüket betöltötték, és akiknél a két független bőrgyógyász a psoriasis diagnózisát állította fel. A belegyező nyilatkozatot a kutatásban részt vevő összes beteg aláírta.

A papír alapú kérdőív első részében a betegek, második részében a betegek kezelőorvosa adott választ. Felvettük a betegek szociodemográfiai és bőrgyógyászati anamnesztikus adatait, illetve az egészséggel összefüggő életminőség általános (EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, EQ VAS) és bőrgyógyászat-specifikus (DLQI) verziója és az egészségi állapot hasznosság (10 éves időtávú időalku) értéke is felmérésre került. A hazai hasznossági súlyok hiányában az Egyesült Királyság/Anglia értékkészletét alkalmaztuk az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L hasznosság értékek kiszámításakor (értéktartomány: -0,594-1 és -0,281-1). Mindezek mellett a sajátjukon kívül három, DLQI által definiált egészségi állapot véletlenszerű sorrendben

történő hasznosság értékelése is megtörtént időalku módszerrel. A bőrgyógyászok információt szolgáltattak a klinikai típusokról, a betegség fennállási időről, a betegség súlyosságáról (PASI) és az alkalmazott kezelés(ek)ről.

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

Mindkét EQ-5D kérdőív két részből áll, első része egy leíró rendszer, amely az általános egészségi állapot öt dimenzióját vizsgálja mozgékonyság, önellátás, szokásos tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/lehangoltság (EQ-5D-3L) vagy szorongás/depresszió (EQ-5D-5L) területén. A kérdőív eredeti verziója, az EQ-5D-3L esetén az egyes dimenziókban a választási lehetőségek száma három (nincs probléma, némi/mérsékelt probléma, súlyos probléma/képtelen rá), az új verzió, az EQ-5D-5L kérdőívben öt válaszlehetőség (nincs probléma, enyhe probléma, mérsékelt probléma, súlyos/nagy probléma, rendkívüli probléma/képtelen rá) van dimenziónként. Az EQ-5D kérdőív második fele (EQ VAS) a beteg önmaga által értékelt válaszát rögzíti egy függőleges egészséghőmérőn (értéktartomány: 0-100), melynek két végpontja az elképzelhető legrosszabb és legjobb egészségi állapot jelöli.
Különböző krónikus betegségekben és normál populációs mintán végzett korábbi vizsgálatokban alkalmazott módszertant követve az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L pszichometriai elemzését valósítottuk meg, úgy, mint alkalmazhatóság, plafonhatás, redisztribúciós tulajdonságok (inkonzisztens válaszpárok), diszkriminációs erő (informativitás), konvergens validitás és ismert csoportok szerinti validitás tekintetében.

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

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. A vizsgálat kezdetekor a betegeket megkértük, hogy saját egészségi állapotukat vessék össze a hipotetikus, DLQI által definiált egészségi állapotokkal. A betegek a saját, és további három, hipotetikus, DLQI által definiált egészségi állapot hasznosságát értékeltek időalku használatával véletlenszerű sorrendben. 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. A betegek elképzelték, hogy jelen egészségi állapotukban élnek a következő 10 évben, majd meghalnak, azután a teljes egészségért feláldozni hajlandó életévek számát jelölhették meg. A vizsgálatban a hasznosság értékek skáláján a 0 a halált, az 1 a teljes egészséget jelentette, a köztes értéket úgy kaptuk meg, hogy az 1 (teljes egészség) értékből kivontuk a feláldozni hajlandó életévek tizedét.

Mindösszesen hét hipotetikus egészségi állapot értékelése történt, három 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. A hipotetikus egészségi állapotok közötti DLQI különbség (5 pont) meghaladta a minimális klinikailag jelentős

különbséget (minimal clinically important difference, MCID) psoriasisban (4 pont).
A mért hasznosság értékeket a normál populációtól nyert értékekkel is összevetettük.

4. Eredmények

4.1. 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 a megkérdezettek 62,6%-a (149 fő) férfi, 37,4%-a (89 fő) nő volt. A betegek közül 211 fő (88,7%) járóbetegként kereste fel a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikát, a mintából mindösszesen 27 fő (11,3%) állt fekvőbeteg kezelés alatt.
A vizsgálat populáció a 15-74 év közötti magyar lakossághoz hasonlítva magasabb iskolázottsági szinttel rendelkezett.
A betegség súlyosságát tekintve 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 1 fő (0,4%), szisztémás, nem biológiai kezelés 51 fő (21,4%), biológiai terápia 87 fő (36,6%).
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. Az általános életminőséget monitorozó 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. A kapott EQ-5D-3L életminőség értékeket a nemben és korban illesztett magyar populációs normával is összevetettük, a 18-24 év közötti nők, a 25-34 év közötti nők, illetve a 25-34 év közötti férfiak esetében volt szignifikáns az

eltérés (p <0,05). Az időalku hasznosság (értéktartomány: 0-1) a betegek saját egészségi állapotára vonatkozóan átlagosan 0,93 (SD: 1,60) értéket vett fel.

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

Az EQ-5D-5L jobban teljesített alkalmazhatóság és plafonhatás tekintetében, mint az EQ-5D-3L. A plafonhatás vizsgálatakor az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L esetén az önellátás mutatta a legmagasabb (85,7% vs. 81,9%) és a fájdalom/rossz közérzet a legalacsonyabb (49,6% vs. 46,6%) panaszmentes betegek arányát. Az inkonzisztencia – mely az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L válaszok közötti legalább két válasz fokozatnyi eltérését jelentette – alacsony volt, és csak a betegek egy kisebb csoportjában (16%) jelentkezett. Az inkonzisztens válaszpárok aránya az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L összehasonlításában a szorongás/lehangoltság/depresszió dimenzióban volt a legmagasabb (6,3%). Az EQ-5D-5L index minden dimenziójában szignifikánsan javult az abszolút informativitás, míg a relatív informativitás a mozgékonyság, önellátás, szokásos tevékenységek dimenzióban. 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. 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 nem volt megfelelő a korcsoportok szerinti differenciálásra (p <0,05). 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.

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

A betegek a vizsgálat során a saját egészségi állapotukat hasonlították össze a hipotetikus DLQI egészségi állapotokkal, ennek eredményeképpen 704 összehasonlítás történt (rosszabb, ugyanolyan, jobb), 10 válasz (1,4%) hiánya mellett. A vizsgált összehasonlítások döntő többségében (N=463, 65,8%) a betegek helyesen ítélték meg az egészségi állapotukat, annak túlértékelése (N=159, 22,6%) és alulértékelése (N=82, 11,6%) ritkábban fordult elő.

A hét hipotetikus egészségi állapot vizsgálata során 699 (97,9%) érvényes értékelés történt, 15 (2,1%) válasz hiányzott. A hasznosságok átlaga 0,83 (L1) és 0,91 (M2) között mozgott, a hasznosság értékek viszonylag homogénen oszlottak el a hét hipotetikus egészségi állapot között. A 15, minimális klinikailag jelentős különbségnél több ponttal 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.

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” (hasznosság=1) válaszok relatív gyakorisága 9,6% és 22,3% között, míg a psoriasisban szenvedő betegek esetén 30,6% és 44,1% között változtak S és M2 egészségi állapotokat vizsgálva. A pikkelysömörös betegeknél a „halállal egyenértékű” (hasznosság=0) válaszok legmagasabb aránya 2% (L1), míg a normál populációnál 12% (M1) volt. A hét egészségi állapot esetében a hasznosságok átlaga közötti maximális különbség kisebb volt a beteg, mint a normál populációban (0,08 vs. 0,19).

5. Következtetések

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

Hipotézisek:
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 plafonhatás tekintetében alacsonyabb értéket vett fel az EQ-5D-3L indexnél az összehasonlítás során az EQ-5D négy dimenziójában, a szorongás/lehangoltság/depresszió kivételével.
Az abszolút informativitás mind az öt, a relatív informativitás a mozgékonyság, önellátás, szokásos tevékenységek dimenziókban az EQ-5D-5L mérce értéke magasabb volt az EQ-5D-3L pontszámánál.

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 területén.

c. Jobban teljesít az ismert csoportok szerinti validitás vizsgálatakor.

Az ismert csoportok szerinti validitás vizsgálatakor az EQ-5D-5L index kis fokban jobban teljesített az EQ-5D-3L indexnél. Mindkét verzió alkalmasnak bizonyult a nem, a klinikai altípus, a klinikai altípusok száma, a terápia alapján való elkülönítésre, különösen körömtünet, fejtető lokalizáció és arthritis psoriatica fennállása esetén.

5.2. Pikkelysömör állapotok hasznosságának értékelése időalku módszerrel

Hipotézisek:

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 különböző összpontszámú DLQI állapotokat hasonlónak (15/11), az azonos összpontszámú DLQI állapotokat különbözőnek (6/1) vélték. Összegezve elmondható, hogy a 21 páronkénti összehasonlítás esetén 12 alkalommal eltérést detektáltunk a DLQI pontértékek és a hasznosság értékek között. Vizsgálatunk megerősíti egy korábbi, hazai, normál populáción lefolytatott kutatás eredményét, mely a DLQI értékek és a hasznosság pontszámok között talált diszkrepanciát.

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

A szakirodalomnak és a várakozásainknak megfelelően a pikkelysömörös betegektől nyert hasznosság értékek mind a hét egészségi állapot esetén magasabbak voltak, mint a normál populáció esetén.

6. Saját publikációk

6.1. 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.

6.2. 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.