Opponensi vélemény

Dr. Rencz Fanni

Általános és bőrgyógyászat-specifikus életminőség kérdőívek és módosításaik tesztelése és értékelése Magyarországon

című MTA doktori értekezéséről

A témaválasztás értékelése

A disszertáció alapvetően a bőrgyógyászati betegek életminőségének meghatározására használható kérdőívek értékelésével és továbbfejlesztésével foglalkozik. Részben az életminőség általános mérésével, részben a bőrgyógyászati betegek életminőségének, a betegségek természetéhez igazodó, specifikus mérésével. A betegségek évtizedes fennállása és a gyógyító jellegű beavatkozások korlátozott hatékonysága miatt jelentős népegészségügyi súlyú gyakori (atópiás dermatitis, hidradenitis suppurativa, psoriasis) és ritka (morphea, pemphigus) kórképekkel foglalkozik. Mivel ezek a betegségek elsősorban nem az életkilátásokat rontják, viszont jelentősen rontják az életminőséget, a terápiás beavatkozások értékelése szempontjából fontos az érintett betegek életminőségének minél pontosabb mérése. A disszertáció tehát jelentős témával foglalkozik.

A disszertációból hiányzik annak a bemutatása, hogy miért van szükség az életminőség minél informatívabb mérésére, miért nem alkalmasak önmagukban a szövődmények kialakulását és a tünetek előfordulását értékelő mérőszámok a terápiás hatékonyság mérésére a bőrgyógyászati betegségek esetében. A témaválasztás indoklásához ez hozzá tartozott volna.

Az általános életminőség mérésére alkalmazott módszereket egyéb betegségek (cöliákia, Crohn-betegség, primer dysmenorrhoea) esetében is vizsgálta a szerző. A vizsgálati eredményeket beillesztette a disszertációba, ami demonstrálja a szerző kiterjedt munkásságát, de a disszertáció ezek nélkül egységesebb lett volna. A scientometria mutatók még bőven a megkívánt szint felett lettek volna a 4 érintett közlemény nélkül is.

Formai értékelés

A disszertáció szövege 136 oldal terjedelmű, ami 16 ábrát és 56 táblázatot tartalmaz. A hivatkozások száma 657. A dolgozatot 11 oldal melléklet egészíti ki.

A disszertáció 35 közleményen alapul, amiknek vagy első, vagy utolsó szerzője a jelölt, és amik független idézettsége 354 volt a disszertáció benyújtásakor. A közlemények impakt faktora összesen 139,071. Figyelemre méltó, hogy a közlemények fele D1 minősítésű folyóiratban jelent meg. A jelölt összes független idézettsége 1631, Hirsch indexe 22 az MTMT szerint. A Google Scholar szerinti Hirsch indexe 32, hivatkozásainak száma pedig 3195.

A disszertáció megfelel a formai követelményeknek, az MTA doktori értekezések elvárásainak megfelelően szerkesztett. A disszertáció vizsgáló módszerek fejlesztésével

foglalkozik és több, egymástól független vizsgálatról számol be. A különböző vizsgálatok módszereit, eredményeit és megbeszélését igyekezett egységes fejezetbe szerkeszteni a jelölt. Bár egységes megnevezéseket használ a vizsgálatokra végig a dolgozat, jobban követhetők lettek volna a vizsgálatok, ha egy-egy vizsgálat módszerei, eredményei és diszkussziója egy fejezetben szerepeltek volna.

A dolgozat nyelvezete szabatos, érthető, ami elírásokat/hibákat alig tartalmaz. Az ábrák és táblázatok jól szerkesztettek és segítik a dolgozat megértését. Érdemes lett volna az ábrák és táblázatok címében következetesebben megadni a releváns vizsgálati módszerek nevét, illetve a rövidítések feloldását – követve azt az elvet, hogy az ábráknak és táblázatoknak önmagukban is érthetőnek kell lenniük.

Tartalmi értékelés

A Bevezetés utolsó előtti bekezdésében említi, hogy a dolgozattal a hiányzó magyar nyelvű szakirodalmat is szeretné pótolni az életminőség-kérdőívek területén. A dolgozatnak nem válik előnyére ez a nem szokványos célkitűzés. Másfelől ezt a célt nem is biztos, hogy sikerült teljesítenie (például ismertnek tekinti a Shannon és a Shannon-féle egyenletességi indexeket, a Bland-Altman ábrát és nem ír ezek értelmezéséről, ugyanakkor hosszasan magyarázza el az EQ-VAS mérésnél használt skála standard tulajdonságait). A jelölt egyetemi jegyzete (Kérdőívtervezés, Budapesti Corvinus Egyetem, Budapest, 2022) ebből a szempontból lényegesen jobb vállalkozás.

Az Irodalmi háttérben bemutatja az általános életminőség és a bőrgyógyászati betegségek okozta életminőségromlás mérésére szolgáló kérdőíveket, illetve ezek fejlesztésének főbb problémáit. Többek között említi a DLQI kérdőívben használt „nem vonatkozik önre" válaszlehetőség értékelési dilemmáit.

A vizsgált betegségekről rövid összefoglalót ad a dolgozat. Nem minden esetben adja meg a prevalenciát, illetve egyik esetben sem mutatja be a rendelkezésre álló terápiás lehetőségek hatékonyságát, ami a kórképek népegészségügyi súlyának az értelmezése szempontjából lett volna fontos.

A disszertáció 21 specifikus célkitűzését három csoportba sorolja a dolgozat.

A módszertani fejezet mutatja be azt a nemzetközi gyakorlatnak megfelelő, széles körű módszertant, amit a vizsgálatok során alkalmaztak.

A 4 táblázat az értekezésben bemutatott vizsgálatok adatgyűjtési módszereiről segíti a dolgozat áttekintését. De jobb lett volna, ha ez a táblázat tartalmazza az egyes vizsgálatok néhány további alapparaméterét (pl.: célcsoport, mintavétel, válaszadási arány).

Több vizsgálat esetében nem adja meg a dolgozat a mintavételi keretet és a mintavételezés módszerét.

A populációt reprezentáló minták esetében többször kerül említésre egy „online panel", amiről részletek már nem kerültek a dolgozatba, pedig annak minősége nyilván meghatározza a ráépülő vizsgálatok eredményeinek validitását.

A dimenzionalitás vizsgálatakor alkalmazott főkomponens elemzés (4.4.3.2 alfejezet) során a sajátérték>2 feltételt alkalmazták további dimenziók azonosítására, de nem indokolja a küszöb választását, a hivatkozott könyv pedig ingyenesen nem érhető el.

Az eredmények fejezetben a célkitűzéseknek megfelelő szerkezetben kerülnek bemutatásra a vizsgálatok eredményei. A statisztikai jellegű következtetések levonása általában meggyőző.

A 11. táblázatban (és több azt követő táblázatban) nem-paraméteres tesztek eredményeit látjuk, de a táblázatban a leíró statisztikát átlag és szórás segítségével adja meg.

A vizsgálatok során adatot gyűjtöttek a résztvevők kísérő betegségeire (krónikus betegségeire) vonatkozóan, amiknek igazolták is a jelentőségét az EQ-5D értékének meghatározásában (pl.: 5.1.4 alfejezet). Ugyanakkor a vizsgálatokban az általános populációt reprezentáló minták általában nem reprezentatívak ebből a szempontból (jelentősen felülreprezentáltak a krónikus betegek a mintákban; pl.: 22. táblázat) Ennek a validitási problémának a hatását sehol nem tárgyalja. Sőt – a dolgozat általános módszertani következetességét látva, meglepően - tévesen interpretálja az ezzel kapcsolatos adatokat. (5.1.5 alfejezet: „A minta jól közelítette a magyar felnőtt lakosság összetételét korcsoportok, nem, foglalkoztatási és családi állapot, lakóhely, földrajzi régió, valamint krónikus betegségek gyakorisága szempontjából (22. táblázat).")

A kvalitatív vizsgálat során a 11. beteg után lezárták a vizsgálatot, mert a 11. interjúban már nem merült fel új értékelési szempont. Ez önmagában nem túlságosan meggyőző a szaturáció demonstrálására. Nem derült ki az sem, hogy mi volt a fókuszcsoport célja a kvalitatív vizsgálatban.

A disszertáció legjelentősebb eredményeit az 5.2 alfejezet tartalmazza. A hazai lakosságra jellemző EQ-5D értékkészlet kialakítására azért volt szükség, mert a magyar populáción belül másképpen oszlanak meg a preferenciák, mint más országok lakosságán belül. Ezért reprezentatív lakossági mintán lehet csak az értékkészletet becsülni. A dolgozatban elismerésre kerül a képzettség és a lakóhely nem megfelelőreprezentativitása. Viszont megemlítésre sem kerül az, hogy a vizsgált mintában lényegesen magasabb a krónikus betegséggel rendelkezők aránya (55,9%) mint a hazai populációban (45,0%). Gyerekek esetében ugyanezt a hibát tartalmazza a dolgozat. Sajnos a disszertáció általános hiánya ennél a pontnál is megmutatkozik: nem foglalkozik azzal, hogy a vizsgálati eredményeket miként befolyásolja ez a validitási probléma.

A 29., a 30. és a 32. táblázat tartalmazza az értékkészlet becsléseit. A táblázatok a pontbecsléseket adják meg, kiegészítve mindegyiket a rájuk vonatkozó szignifikancia tesztelés eredményével. Lényegesen informatívabb lett volna, ha a p-értékek helyett a 95%-os megbízhatósági tartományok használata, amik az értékkészlet pontosságát direkt módon mutatták volna meg. Még jobb lett volna, ha a megbízhatósági tartományok mellett lehetett volna látni egy másik ország értékkészletét, és ezáltal a hazai specificitás jelentőségéről lehetett volna képet alkotni.

A 43. táblázatban több bőrgyógyászati betegségre jellemző hazai életminőség indikátorokat ad meg a dolgozat. Sem az általános sem a bőrgyógyászatspecifikus értékek nem térnek el szignifikánsan egymástól a közölt átlagok és szórások alapján. Az eltérések statisztikai értékelése elmaradt.

A 46. táblázatban psoriasisos betegek DLQI és a módosított változat (DLQI-R) pontszámokat hasonlítja össze. A számított értékek nem térnek el szignifikánsan egymástól a közölt átlagok és szórások alapján. Az eltérések statisztikai értékelését nem tartalmazza a dolgozat. A módosított kérdőív melletti erős érvet szolgáltatott 49. táblázat, ami összeveti az abszolút és relatív informativitásokat három bőrbetegség esetében. Konzekvensen jobb volt a DLQI-R informativitása, mint a DLQI kérdőívé. (A formális statisztikai tesztelés azonban itt is elmaradt.)

A Megbeszélésben összefoglalja a dolgozat a legfontosabb eredményeket, illetve vizsgálatonként foglalkozik a validitási problémákkal. Hiányzik viszont annak a tárgyalása, hogy a validitási problémák milyen mértékben befolyásolták az eredményeket, és hogy a vizsgálat megállapításai a validitási korlátokkal együtt gyakorlati következtetések levonására azért alkalmasak maradtak-e.

Kérdések a jelölthöz

1. Miért kell országonként specifikus értékkészletet használni a QALY számításához és a cost-utility elemzésekhez?
2. Miért nem alkalmazzák az egyes tételek súlyozást a DLQI (illetve a DLQI-R és a Skindex-16) számításakor, annak ellenére, hogy a dolgozat több helyen is részletesen tárgyalja a tételek közti tartalmi átfedést?
3. A cöliákia felmérésben, a Crohn-betegség általános populációt reprezentáló mintájának kialakításakor kényelmi mintavételt alkalmaztak. Milyen módon befolyásolta ez a vizsgálati eredményeket?
4. Milyen vizsgálatokban, milyen adminisztratív területeken használták eddig Magyarországon a dolgozatban bemutatott EQ-5D-3L, EQ-5D-5L és EQ-5D-Y-3L értékkészleteket?
5. Milyen mértékben tértek el egymástól a hazai és a UK populáció preferenciáira jellemző EQ-DL értékkészlet becslései?
6. A nemzetközi publikációk alapján megfelel-e a várakozásoknak az, hogy a vizsgált bőrgyógyászati betegségek hazai mintákban meghatározott általános és bőrgyógyászatspecifikus életminőségindikátorai nem térnek el egymástól?
7. Volt-e olyan csoportja a psoriasisos betegeknek, ahol a DLQI és a DLQI-R közti eltérés szignifikáns mértékű volt?
8. Milyen mértékben volt szignifikáns a DLIQ és a DLIQ-R alapján számított életminőség indikátorok közti eltérés morphea, pemphigus és psoriasis esetében?

Eredeti tudományos eredmények

1. Atópiás dermatitis esetében az EQ-5D-5L mérési tulajdonságai jobbak, mint az EQ-5D-3L tulajdonságai, ezért ajánlott az EQ-5D-5L használata mind klinikai vizsgálatokban, mind egészség-gazdaságtani elemzésekben.
2. Crohn-betegség esetén az EQ-5D-5L mérési tulajdonságai jobbak, mint az EQ-5D-3L tulajdonságai, ezért ajánlott az EQ-5D-5L használata mind klinikai vizsgálatokban, mind egészség-gazdaságtani elemzésekben. Perianális fisztulákkal társuló Crohn-betegég esetén viszont egyik módszer sem kellően megbízható.
3. Hidradenitis suppurativa esetében az EQ-5D-5L mérési tulajdonságai jobbak, mint az EQ-5D-3L tulajdonságai, ezért ajánlott az EQ-5D-5L használata mind klinikai vizsgálatokban, mind egészség-gazdaságtani elemzésekben.
4. Az EQ-5D-5L indexértékek jobban el tudták különíteni az egyes krónikus betegcsoportokat az egészséges válaszadóktól, mint a PROPr, ezért az EQ-5D-5L alkalmasabb költség-hasznossági elemzésekre.
5. Kidolgozták a magyar egészséghasznosság értékkészleteket az EQ-5D-3L, az EQ-5D-5L és az EQ-5D-Y-3L kérdőívekhez.
6. Kifejlesztették a DLQI kérdőív új pontozását (DLQI-R), amely korrigálja a „nem vonatkozik Önre" válaszokból származó torzítást. Az új index érvényességét igazolták psoriasis, morphea és pemphigus esetében.
7. Kidolgozták a DLQI-R pontszámok sávos értelmezési rendszerét, aminek használati értékét igazolták psoriasis, morphea, hidradenitis suppurativa és pemphigus esetében.

Összefoglaló javaslat

Rencz Fanni disszertációja lényeges területre fókuszáló, nemzetközi gyakorlatban elfogadott módszertant alkalmazó vizsgálatok eredményeit foglalja össze a formai követelményeknek megfelelő módon. A kutatások elsősorban bőrbetegségek életminőség rontó hatásának mérési módszereit értékelték illetve fejlesztették tovább. Eredményei nemzetközi szinten is érdemben járultak hozzá a terület fejlődéséhez.

A dolgozat mögött jól szervezett, szisztematikusan felépített kutatási program áll, ami a jelölt tehetsége és elkötelezettsége mellett azt is jól demonstrálja, hogy az az egy munkahely, ahonnét a közleményeit megjelentette, jól menedzselt kutatóhely.

A disszertációban bemutatott eredmények az MTA doktori cím elnyeréséhez elegendőek. A nyilvános vita kitűzését javaslom.

.....

Dr. Sándor János
egyetemi tanár
az MTA doktora
Debrecen, 2024. 10. 03.

Ikt.sz.: 86/9/2023/DTT_D
Szakreferens: Ónodi Tamara

Hivatalos bírálói nyilatkozat

Rencz Fanni

„Általános és bőrgyógyászat-specifikus életminőség kérdőívek és módosításaik tesztelése és értékelése Magyarországon"

című doktori munkájáról.

A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktora cím megszerzéséhez:

igen nem

a nyilvános védés kitűzését javasolom:

igen nem

Dátum: Debrecen, 2024. 10. 07.

.....
Sándor János