



Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszerésztudományi Kar

Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés tézisei

Dr. Fekete Helga

**PÁCIENS ÉRTÉKELÉSI MÉRÉSEK JELENTŐSÉGE KRÓNIKUS BETEGSÉGEK
TERÁPIA FEJLESZTÉSÉBEN ÉS SZABÁLYOZÁSÁBAN**

Témavezető:

Prof. Dr. Csóka Ildikó, Intézetvezető egyetemi tanár

Szeged

2020

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Képzési Program: Gyógyszer technológia

Vezető: Prof. Dr. Csóka Ildikó

Gyógyszer technológiai és Gyógyszer felügyeleti Intézet

Témavezető: Prof. Dr. Csóka Ildikó

Dr. Fekete Helga

**PÁCIENS ÉRTÉKELÉSI MÉRÉSEK JELENTŐSÉGE KRÓNIKUS BETEGSÉGEK
TERÁPIA FEJLESZTÉSÉBEN ÉS SZABÁLYOZÁSÁBAN**

Szigorlati bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Révész Piroska

Tagok: Dr. Gáspár Róbert

Prof. Dr. Vecsernyés Miklós

Bírálni bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Dombi György

Opponensek: Dr. Hankó Balázs

Dr. Petró Éva

Tagok: Dr. Ducza Eszter

Dr. Doró Péter

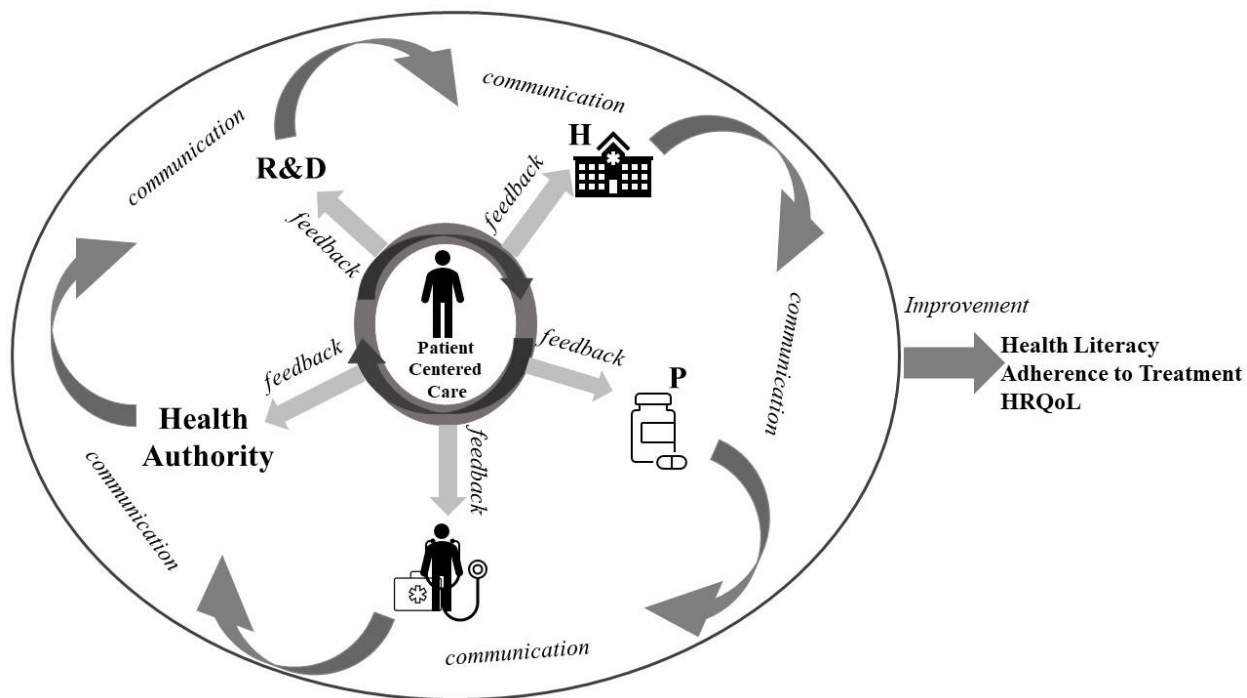
1. Bevezetés és célkitűzések

A mai társadalomban élő betegeket már nem lehet úgy kezelni, mint ahogyan korábban. Az internet és a számos online felület nyújtotta lehetőségnek köszönhetően a betegek elvárják, hogy legyenek vonva saját terápiájukba, vagy legalábbis egyenlő félként kezeljék őket, annak ellenére, hogy információs aszimmetria áll fent közöttük és az egészségügyi szolgáltatást nyújtó szakemberek között. A betegek nem tudnak objektív visszajelzést nyújtani a kapott terápiával kapcsolatban, ugyanakkor nagyon fontos a szubjektív véleményük azzal a betegséggel kapcsolatban, amely mindennapi életüket befolyásolja. A **betegnek szubjektív értékítélete** hatással van az életminőségük alakulására, arra, hogy hogyan képesek betölteni szerepüket a családjukban, a munkaerő piacon és a társadalomban a betegségük ellenére. Azzal, hogy kikérjük a betegek véleményét éreztetjük a fontosságukat és aktív részvételüket saját egészségi állapotuk alakulásában. Más oldalról ez a visszajelzés információként szolgál az egészségügyi szolgáltatóknak, a kutatás – fejlesztéshez, a korai gyógyszer formulázáshoz és a gyógyszerhatóságoknak, akik felelősek egy- egy új gyógyszer és/vagy terápia engedélyezéséért. Ezen kívül fontos a betegek úgynevezett **egészség értésének**, más szavakkal a betegségükkel kapcsolatos háttér tudásnak a fejlesztésére. Amennyiben visszajelzést kapunk a betegek egészség értésének státuszáról az visszajelzésként szolgál ahhoz is, hogy lehetséges beavatkozási pontokat állapítsunk meg a tudás fejlesztés vonatkozásában. Az egészség - értés fejlesztésével feltehetően lehetőség nyílik a betegek terápiás együttműködésének a növelésére, mely egyúttal fokozza az adott terápia sikerességét és ezzel az életminőséget is.

Idősödő társadalomban élünk, mely magával vonja azt a tény is, hogy az emberek mind több **krónikus betegségben** szenvednek. Ha az emberek tünetekkel szembesülnek felkeresik valamely egészségügyi ellátó rendszert, ahol a rutin és/vagy specifikus tesztek elvégzése után megállapítják egészségügyi státuszukat és terápiát javasolnak nekik. A betegek járóbeteg vagy fekvőbeteg ellátásban részesülnek általános vagy indikáció specifikus kórházakban, illetve közvetlenül vagy közvetetten, javaslat (recept) útján gyógyszertárakat keresnek fel, tehát onnantól, hogy valamely ponton belépnek az ellátó rendszerbe sok időt töltenek el annak egyik – másik pontján, amely egységekben több kevesebb információhoz jutnak állapotukkal kapcsolatban. Általánosságban ezeket az információkat vagy nem igazán értik, vagy nagyrészüket elfelejtik, illetve nehezen tudnak szelektálni a kapott információk között. Az egész folyamat folyamatos idő, energia és pénz áldozattal jár és az esetek többségében végül a betegek nagyrésze passzív félként követi

orvosa/orvosai utasítását anélkül, hogy annak háttéréből bármit is értene. Aktív részvételüket és egészség – értésüket még inkább nehezíti, hogy az ellátó rendszer egyes tagjai között nagyon gyenge a kommunikáció, nincs teljes képük egy adott beteg teljes terápiájáról. A beteg központú ellátás fejlesztéséhez biztosítani kell az összes érintett fél visszajelzését és ezzel együtt az egészséggel összefüggő életminőség (Health-Related Quality of Life – HRQoL), a terápiás együttműködés és az egészség értés fejlesztését is. Az együttműködő beteg aktív résztvevője saját terápiájának, érti a terápiája háttérét annak elvárásait és ebben az esetben a HRQoL is pozitív irányba változhat annak ellenére, hogy élethosszig tartó kezelésre szorul a beteg. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO) a HRQoL-t az egészség definíciójával összefüggésben a következőképpen definiálja: „Az egészség a teljes testi, lelki és szociális jóllét állapota, és nem csupán a betegség hiánya”. Szinte minden krónikus betegség élethosszig tartó terápiát feltételez, melyhez az adaptáció nagy kihívást jelent az érintetteknek. Terápiás együttműködés, más szavakkal adherencia vagy hosszú távon perzisztencia nélkül nem érhető el sikeres terápia. Minezt figyelembe véve elengedhetetlen már a korai fejlesztési fázistól fogva szem előtt tartani a beteg központú terápia fejlesztést és egyúttal a HRQoL-t. A gyógyszerhatóságok, mint az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency) vagy az Egyesült Államok belső Élelmiszer és Gyógyszerfelügyeleti Intézet (Food and Drug Administration) a **beteg által közvetített véleményre a PRO – Patient Reported Outcome** fogalmat határozta meg. A PRO egyszerre alkalmas egyszerű vagy multidimenzionális mérésekre az általános egészségügyi állapot, a terápiás elégedettség, adherencia és HRQoL vonatkozásában. Összességében a PRO-k a betegek szubjektív értékítéletét közvetítik közvetlenül általuk biztosítva. Ez pedig, ahogy az fentebb is említésre került visszajelzés a többi érintett félnek, valamint lehetőség a beteg központú gyógyítás fejlesztésére. A PRO méréseket leggyakrabban önkitöltős általános vagy betegségekre specifikus kérdőívek segítségével bonyolítják le. A PRO-k használta évek óta jelentős a klinikai kutatások területén, számos esetben a gyógyszerhatóságok által elvárt egy új gyógyszer vagy indikáció engedélyeztetéséhez. Mindezek alapján jelen Ph.D munka elsődleges célja volt a HRQoL, az adherencia, és a betegségterhek mérése számos módszer használatával. A kitűzött cél eléréséhez a kutató csoport társadalmi szempontból jelentős, úgynevezett népbetegségeket értékelt. Az betegségek kiválasztásakor az előfordulási gyakoriság volt a fő szempont, általános és éves szinten új esetek vonatkozásában. A Ph.D munka során a különböző rendellenességek analizálása kis mintákon, úgynevezett pilot tesztelésen keresztül valósult meg. A különböző

kutatások esetében különböző módon történt a betegek véleményének gyűjtése és a gyűjtött információ is minden esetben más és más érintett félnek biztosított visszajelzést. A vizsgált rendelleneségek a következők voltak: Osteoarthritis (OA), 2-es típusú, úgy nevezett nem inzulin dependens Diabetes Mellitus (NIDDM), krónikus szemészeti rendellenességek és kardiovaszkuláris betegségek (CVD). A CVD-k nagyon sok betegséget foglalnak magukba, ezért csak egy szegmensük, a vénás tromboembóliás események, azon belül is a kezelésükre alkalmas Orális Antokoaguláns Terápiát (OAT) kapó betegek értékelése történt. Minden pilot vizsgálat során a beteg volt a központban és az egyes tanulmányok során mindig a betegen kívül, a másik érintett fél volt, aki változott, mint kutatás- fejlesztés, orvosok vagy gyógyszerészek. Ezen vizsgálatokból nyert következtetések alapján a kutató csoport *QbD (Quality by design – „Tervezett minőség”)* alapú módszert fejlesztett, mint általánosan használható módszert a betegek által közvetített vélemény objektív felvételére. Az elvégzett munka legfontosabb aspektusait az 1. Ábra összegzi.



1. Ábra – Beavatkozási pontok a beteg központú gyógyítás fejlesztésére

2. Módszerek

A betegek véleményének a közvetítésére egészségi állapotuk, jelenlegi terápiájuk vagy életminőségük mérésére általános és betegségre specifikus kérdőíveket használtunk. Ezek a típusú kérdőívek megfelelő eszközök a PRO-k méréséhez, mint ahogyan azt a bevezetés részben kifejtettük. Az általános mérő eszközök közül a WHO életminőség kérdőívének a rövidített verziója (WHOQoL-BREF) és az EQ-5D-3L volt használva. Betegségre specifikus kérdőívek közül az alsó végtagi artrózisban szenvedő betegek életminőségének mérésére fejlesztett Osteoarthritis Knee and Hip Quality of Life (OAKHQoL) és az NIDDM mérésre alkalmas Audit of Diabetes Dependent Quality of Life (ADDQoL) kérdőív volt használva. A kitűzött cél elérése érdekében számos egyéb kérdőív analízálása történt meg krónikus szemészeti rendellenességek és OAT vonatkozásában. Végül, az eredetileg ipari területen használt QbD alapú megközelítéssel végrehajtott módszerfejlesztés történt meg.

2.1 Magyar betegekre adaptált és validált OAKHQoL kérdőív fejlesztés

A folyamat az eredeti francia kérdőív fejlesztői által biztosított szabályzat szerint történt meg. Az adaptáció a következő egységek bevonásával valósult meg: (1) Fordítói egység (4 tag), (2) A Szegedi Tudományegyetem kutatócsoportja, mint moderátor (4 tag), (3) Szakértői csoport (a 6 vizsgálóhelyszín orvosai, ortopéd, reumatológus és mozgásszervi rehabilitációs szakorvosok). Az adaptált kérdőív tesztelése OA-val diagnosztizált betegek körében történt meg, 6 különböző kórházban, Magyarország 6 különböző területén.

2.2 Nem inzulin dependens diabetes mellitus vizsgálat

A felmérés 3 magyarországi közforgalmú gyógyszertárban történt meg. ADDQoL mint betegségre specifikus és EQ-5D-3L, mint általános kérdőív volt használva.

2.3 Krónikus szemészeti betegségek vizsgálat

Krónikus szemészeti betegségek mérésére szolgáló PRO mérések analízálása történt, azon szemészeti betegségekre tekintettel, amelyek szemcseppel kezelhetőek, mint glaukóma vagy krónikus szem szárazság). Az értékelés alapján azon faktorok szelektálása történt meg, amelyek hatással vannak az életminőségre, majd ezek kategorizálása a WHO életminőség dimenziói alapján történt meg, majd utolsó lépésként az analízálás QbD módszerrel történt.

2.4 Kardiovaszkuláris betegségek – Orális antikoaguláns terápia vizsgálat

OAT terápiát kapó betegek vizsgálata történt hét magyarországi közforgalmú gyógyszertárban. Ezen vizsgálat esetében a betegek OAT-vel kapcsolatos tudás felmérésére került sor, a kutató csoport által fejlesztett kérdőív segítségével.

2.5 Quality by Design – QbD- TOM módszerfejlesztés

A módszerfejlesztés célja volt egy olyan modell fejlesztése mely a HRQoL QbD és rizikó becslés alapú megközelítést tűzte ki célul. A fejlesztés a következő minőségügyi eszközök segítségével történt meg: (a) Ishikawa (ok-okozati) diagram, a vizualizálás és az ok-okozati kapcsolat jobb érthetősége szempontjából, krónikus betegségekben szenvedők életminőségére. A befolyásoló faktorok kategorizálása az EQ-5D öt dimenziója szerint történt meg. (b) folyamatábra felvétele történt a folyamat egyes lépéseinek a leírására. (c) A Rizikó becslés (Risk assessment – RA) elvégzéséhez rizikó becslési mátrix (Risk Estimation Matrix- REM) elkészítése történt. (d) Pareto diagram, mint oszlop diagram felvétele történt annak érdekében, hogy az egyes eltéréseket azok előfordulási gyakoriságának függvényében ábrázoljuk. Az eltérések csökkenő sorrendben jelennek meg a legfontosabb fejlesztési lehetőségek azonosítása és a kritikus lehetőségek kiválasztása érdekében. Az RA eredményeit, nevezetesen a befolyásoló tényezők rangsorolását az életminőségre gyakorolt kritikus hatásuk alapján, grafikusan mutattuk be Pareto diagrammal. A rizikó becslés első lépéseként az életminőség szempontjából fontos úgynevezett végtermék minőségi követelményeinek, a kutató csoport által QLTP-nek (Quality of Life Target Profile) nevezett faktoroknak és a kritikus minőségi paramétereknek (Critical Quality Attributes - CQAs) az azonosítása és ezek rangsorolása történt meg, valamint a CQA-k és egy adott terápiás folyamat kritikus folyamat paramétereinek (Critical Process Parameters – CPPs) a rangsorolása történt meg. Az egyes paraméterek közötti összefüggés leírására háromszintű skálát alkalmaztunk, az interakció erősségének megfelelően, alacsony, közepes vagy magas szinten. Ezt követte a valószínűségi besorolási lépés, amelyben a CPP-k becslése és kategorizálása ugyanarra a három fokozatú skálára történt meg. Végül Pareto diagramokat készítettünk, bemutatva a numerikus adatokat és a rangsort a CQA-k és CPP-k életminőségre gyakorolt kritikus hatása alapján.

3. Eredmények és értékelésük

3.1 Osteoarthritis Knee and Hip Quality of Life kérdőív értékelése

A kutatócsoport sikeresen elvégezte az adaptációs és validációs folyamatot. A szakértői csoport minimális változtatást javasolt egyes kérdések esetében és a kérdések sorrendjére vonatkozóan. Az adaptált kérdőívet 99 alsóvégtagi artrózisban szenvedő beteg töltötte ki. A kérdőív kérdései 5 dimenzió szerint vannak kategorizálva: (1) Fizikai aktivitás, (2) Mentális egészség, (3) Fájdalom, (4) Szociális támogatás, (5) Szociális aktivitás, valamint 3 független kérdés is tartozik a kérdőívhez a betegek magánéletére vonatkozóan. Összesen 43 kérdésből áll a kérdőív, kérdésenként 0-10 közötti válaszadási lehetőséggel, ahol a 0 a lehető legrosszabb míg a 10 a lehető legjobb életminőségre utal. Minden dimenzió estében standardizálni kellett a kérdéseket 0-100 közötti skálára. A kérdőív megbízhatósága a Cronbach's alpha meghatározásával, illetve a validitása (konstrukcióra és ismert-csoport validitásra vonatkozóan) történt meg. Konstrukcióra vonatkozó validitás meghatározására az OAKHQoL és a WHOQoL – BREF, valamint EQ-5D-3L összehasonlítása segítségével valósult meg. A korreláció meghatározására Person korrelációs koefficiens (r) határoztunk meg. Legfontosabb eredményeinket az 1. és 2. táblázat összegzi. A legalacsonyabb érték a Fizikai aktivitás dimenzióhoz tartozott a válaszok alapján (38.39), a legmagasabb pedig a Szociális támogatás dimenzióhoz (74.15). A Cronbach's alpha értékek alapján a kérdőív kiváló belső konzisztenciával bír a Fizikai aktivitás (0.93), a Mentális egészség (0.91), és a Fájdalom (0.89) dimenziókban. A kérdőív megbízhatósága 95% konfidencia intervallum mellett, kiválóan bizonyult a Fizikai aktivitás (0.908), és jó a Mentális egészség (0.892) és Fájdalom (0.881) dimenziókban.

1.Táblázat – Megoszlás és megbízhatósági koefficiens az OAKHQoL – HUN 5 dimenziója tekintetében

OAKHQoL ^a domains	Number of items	Mean	SD ^b	Missing items NO (%) ^c	Floor effect ^d (%)	Ceiling effect ^e (%)	Observed range ^f	Theoretical range ^g	Cronbach's A ^h	ICC ^h (95%CI)
Physical activity	16	38.39	19.88	2.25(2.27)	0	0	8.00-89.38	0-100	0.93	0.908(0.869-0.938)
Mental health	13	54.06	21.45	1.85(1.86)	0	0	11.54-92.50	0-100	0.91	0.892(0.851-0.924)
Pain	4	44.07	25.56	1.25(1.26)	4.04	2.02	0-100	0-100	0.89	0.881(0.834-0.916)
Social support	4	74.15	19.32	1.5(1.52)	0	6.06	10-100	0-100	0.62	0.579(0.416-0.704)
Social activities	3	50.84	19.19	1.67(1.68)	2.02	0	0-93.33	0-100	0.57	0.551(0.331-0.699)

A 2. táblázat a konstrukciós validitás értékelését tartalmazza. „Jó” korreláció lett megállapítva ($r=0.6-0.8$ $p=0.01$) a Fizikai aktivitás dimenzió és az EQ-5D-VAS ($r=0.615^{**}$), a Mentális egészség és az EQ-5D-VAS/TTO ($r=0.643$, 0.633^{**}), a Fájdalom és EQ-5D - VAS/TTO ($r=0.676$, 0.670^{**}), valamint a Szakmai aktivitás és Fizikai egészség ($r=0.621^{**}$) között.

2. Táblázat - OAKHQoL-HUN konstrukciós validitása a WHOQoL-BREF és EQ-5D-3L általános életminőség mérővel összefüggésben.

OAKHQoL ^a								
	Physical activity	Mental health	Pain	Social support	Social activities	Professional activity	Spouse relation	Sexual activity
WHOQoL-BREF^b								
Physical health	0.599 ^{**}	0.502 ^{**}	0.589 ^{**}	0.018	0.106	0.621^{**}	0.284 [*]	0.470 ^{**}
Psychological	0.308 ^{**}	0.594 ^{**}	0.447 ^{**}	0.253 [*]	0.104	0.455 ^{**}	0.182	0.378 ^{**}
Social relationships	0.126	0.352 ^{**}	0.241 [*]	0.227 [*]	0.098	0.250	0.339 ^{**}	0.431 ^{**}
Environment	0.448 ^{**}	0.575 ^{**}	0.501 ^{**}	0.180	0.127	0.385 ^{**}	0.313 [*]	0.242
Overall QoL perception	0.272 ^{**}	0.356 ^{**}	0.272 ^{**}	0.071	0.090	0.284 [*]	0.201	0.226
Overall health perception	0.378 ^{**}	0.296 ^{**}	0.229 [*]	-0.212 [*]	-0.074	0.291 [*]	0.060	0.134
EQ-5D^c								
EQ-5D-TTO ^d	0.587 ^{**}	0.633^{**}	0.670^{**}	0.028	0.197	0.538 ^{**}	0.251 [*]	0.443 ^{**}
EQ-5D-VAS ^e	0.615^{**}	0.643^{**}	0.676^{**}	0.037	0.177	0.588 ^{**}	0.249 [*]	0.452 ^{**}
VAS ^f	0.363 ^{**}	0.423 ^{**}	0.377 ^{**}	0.038	0.215 [*]	0.246	0.067	0.264

** Szignifikáns korreláció $p=0.01$ szinten

*Szignifikáns korreláció $p=0.05$ szinten

A kutatás végzésének időpontjában nem volt elérhető artrózisban alkalmazható betegségre specifikus magyar nyelvű kérdőív.

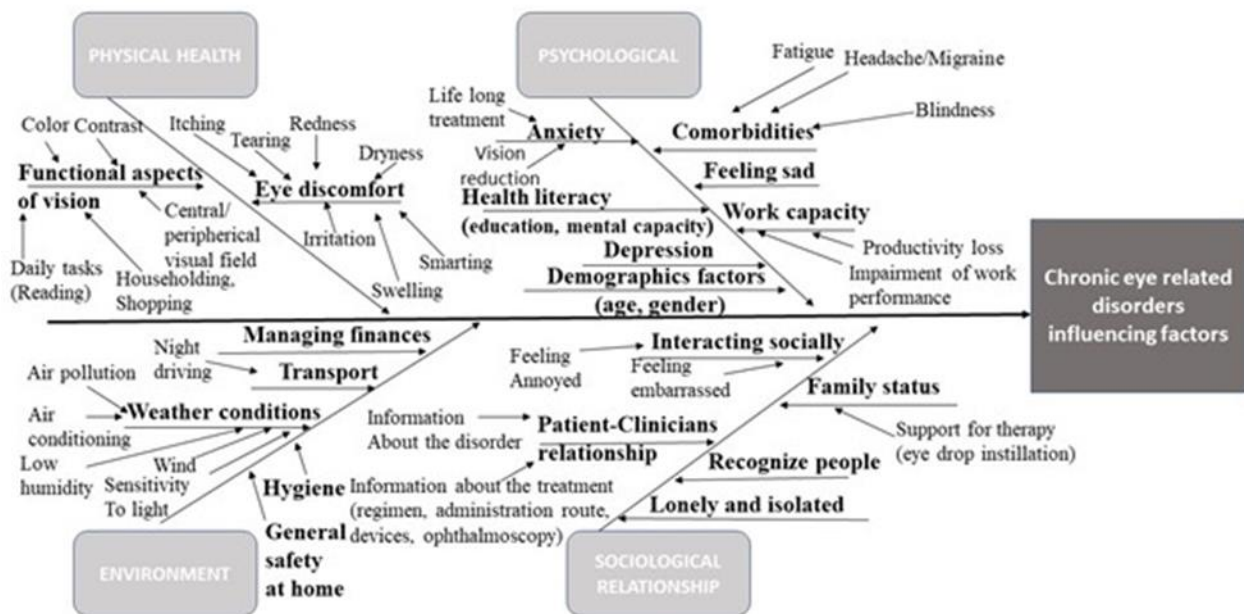
3.2 Audit of Diabetes Dependent Quality of Life kutatási eredményei

Össességében 150 beteg mutatott hajlandóságot a kérdőív kitöltésére, mely kérdőívek közül 89 volt értékelhető. Akkor volt értékelhetőnek tekintett egy kérdőív, ha az úgynevezett Gyógyszerészeti adatlapot, mely a betegek demográfiai jellemzőire vonatkozott, hiánytalanul kitöltötték. A vizsgálat legfontosabb része az életminőség értékelése volt az EQ-5D-3L és az ADDQoL használatával. A betegek demográfiai jellemzőit értékeltük az EQ-5D-VAS módszerrel és az ADDQoL két független/általános kérdésével összehasonlítva. Az eredmények alapján a középkorú

betegek (56-65) értékelték legjobbnak az életminőségüket. Az ADDQoL a két független kérdéson túl 19 betegségre specifikus kérdést is tartalmazott. Ennek eredményei szerint a 2-es típusú cukorbetegség leginkább a szomszóltsági és étkezési szabadságukat befolyásolja az érintett betegeknek.

3.3 Krónikus szemészeti rendellenességek tanulmány legfontosabb eredményei

A krónikus szemészeti betegségekben szenvedő betegek életminőségének mérésére használható kérdőívek értékelése után a legfontosabbnak ítélt befolyásoló faktorok QbD megközelítéssel lettek értékelve a felállított Ishikawa diagram alapján (2. Ábra). Mint a vizsgálat legfontosabb eredményei a kutató csoport meghatározta a végtermék minőségi követelményeit (QTTPs), a kritikus minőségi paramétereket (CQAs) és a kritikus folyamat paramétereket (CPPs). Majd ezen szelektált paramétereket használtuk fel a rizikó becslés elvégzéséhez. A meghatározott módszerrel lehetőség nyílik az elérhető információk rizikó becslés alapon történő rendszerezésére.



2.Ábra – Krónikus szemészeti betegségeket befolyásoló faktorok értékelése Ishikawa diagram segítségével

3.4 Kardiovaszkuláris betegségek – Orális Antikoaguláns Terápia tanulmány legfontosabb eredmények

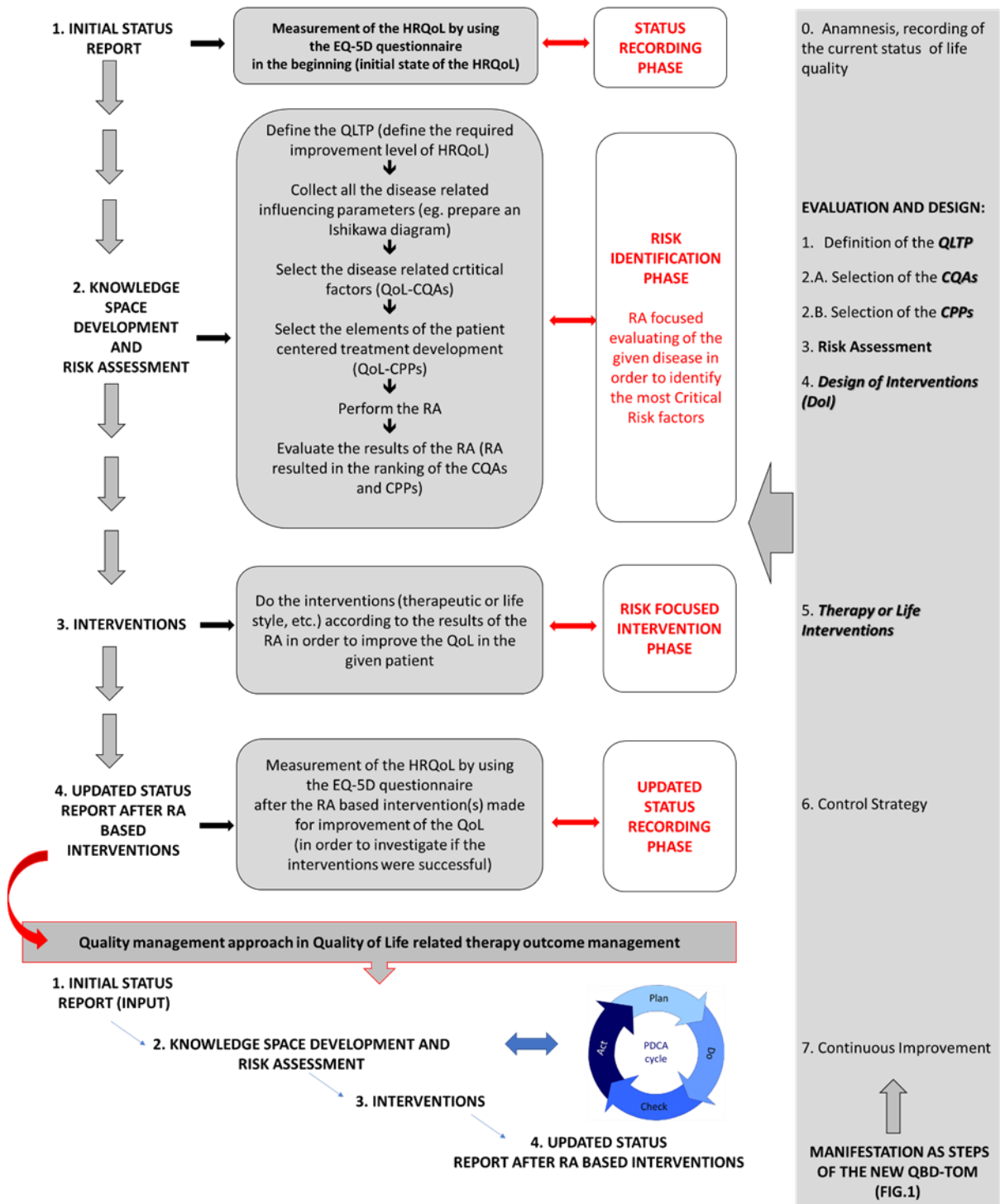
Összesen 40 beteg töltötte ki első ízben a kérdőívet, mely összesen 17 többszörös választási lehetőséget tartalmazó kérdésből épült fel, a K vitamin antagonistákat szedő betegekre vonatkozóan. Azok a betegek, akik Nem - K vitamin antagonistá terápian voltak, egy rövidebb, 10 kérdésből álló kérdőívet töltöttek ki. A Cronbach α meghatározásával lett megállapítva a belső konzisztencia. Ennek eredménye alapján (0.795) a kérdések megfelelő kapcsolata volt megállapítható. A pilot kérdőív kitöltés után 427 kérdőív kitöltése történt meg. A betegek nagy része (68.6%) acenokumarol terápian volt és az OAT indikáció 63.2%-ban fibrilláció volt. 59.39% (± 17.62) volt az átlag „tudás” skála értéke, ahol a legalacsonyabb érték a 3.33%, míg a legmagasabb 94.12% volt. A kitöltők nagyjából egyharmada (29.0%) alacsony háttér információval rendelkezett az OAT terápian kapcsolatban, 41.2% közepes, míg 29.7% megfelelő szintű tudással bírt a terápian kapcsolatban.

3.5 QbD-TOM modell fejlesztés legfontosabb eredményei

A korábban elvégzett vizsgálatok eredményei alapján a kutató csoport egy általánosan, minden krónikus betegség esetében alkalmazható QbD alapú módszer kidolgozását tűzte ki célul, amely adaptálható annak megfelelően, hogy mely területnek (akadémia, orvosok, gyógyszerészek, gyógyszerhatóságok stb.) kíván visszajelzést biztosítani. Az új módszert a kutatók QbD-TOM-nak nevezték (QbD in Therapy Outcome Management – QbD a Terápian Kimenetel Managementben). Az új modellben az eredetileg QTPP-nek nevezett faktorok QLTP-nek (Quality Life Target Profile – Életminőség cél, mint végtermék minőségi követelményei) lettek elnevezve. A szelektált QLTP-k határozták meg az elvart pozitív életminőség paramétereit, mint fájdalom mentesség, önellátó képesség stb. A CQA-k az adott betegséghez kapcsolódóan állapíthatóak meg, a modell fejlesztéshez az EQ-5D-3L dimenzióit használtuk fel, mint kritikus minőségi paramétereiket. Kritikus folyamat paraméterekként (CPPs) a terápiankhoz kapcsolódó folyamatok állapítandóak meg. A rizikó becslés az eredeti QbD-hez hasonlóan végezhető el, melyet a beavatkozási lehetőségek tervezése (Design of Interventions – DoI) követ a fejlesztett modellben. A DoI az eredetileg használt statisztikai kísérlettervezés (Design of Experiments – DoE) folyamatát helyettesíti. A DoI megállapítása után a tervezési tér (Design space) megállapítása lépést helyettesítő, kutató csoport által „Therapy of Life Interventions” - „Életminőség beavatkozási területek a terápian” nevezett lépés követte. A modell esetében a kontrol stratégia a

meghatározott beavatkozások elvégzése utáni életminőség mérésével végezhető el. A folyamat leírás utolsó lépése a fejlesztett QbD-TOM modell folyamatos fejlesztése, mint magának az életminőség fejlesztés filozófiájának is a legfontosabb pontja. Alapvetően a fejlesztett modell kombinálható minden általános és betegségre specifikus kérdőívvel és ezzel meghatározhatóak az egyes vizsgált betegségek kritikus minőségi paraméterei. A módszer folyamatleírását a 3. ábra szemlélteti.

Flowchart of the newly developed QbD and RA based Quality of Life improvement process: the QbD-TOM method



3.Ábra – A klasszikus QbD modell adaptálásnak folyamat ábrája életminőség fejlesztési folyamatokra.

4. Következtetések

A vizsgált népbetegségek alapján a kutató csoportnak lehetősége nyílt különböző betegségcsoportokat és különböző betegeket vizsgálni. Az kutatással telt évek során a betegek véleményének értékelése történt meg az életminőség, a terápiás elégedettség és a terápiás együttműködés vonatkozásában. A betegek gyógyszerészes kezeléshez való viszonyulásának három fő szempontját (egészség érték, adherencia, életminőség) értékeltük, és az összefüggéseket összehasonlítottuk a terápiás folyamaton belüli különböző rendellenességek legfontosabb kockázataival. A különböző vizsgálatok esetében a kutató csoport együtt dolgozott a különböző érintett felekkel, és számukra visszajelzést biztosított. Minden vizsgálatban a beteg és a betegközpontú ellátás állt a középpontban.

Értekezés alapjául szolgáló publikációk

H. Fekete, F. Guillemin, E. Pallagi, R. Fekete, Z. Lippai F. Luterán, I. Tóth, K. Tóth†, A. Vallata, C. Varjú, I. Csóka „Evaluation of Osteoarthritis Knee and Hip Quality of Life (OAKHQoL): adaptation and validation of the questionnaire in the Hungarian population” Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease DOI: 10.1177/1759720X20959570
IF: 5.043

Viola R, Fekete H, Csoka I. „Patients’ knowledge on oral anticoagulant treatment in Hungary. Int J.Clin.Pharm”. 39(6):1265-1272, (2017)
IF: 1.616

Helga Fekete, Róbert Fekete, Ildikó Csóka „Patient adherence and factors influencing quality of life in the case of osteoarthritic patients” Acta Pharmaceutica Hungarica DOI: 10.33892/aph.2019.89.126-132
IF: 0.070

Helga Fekete, Tivadar Bíró, Edina Pallagi, Zoltán Aigner, Ildikó Csóka „Implementation of Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in QbD based formulation development in ophthalmology” – Acta Pharmaceutica Hungarica
IF: 0.070

H. Fekete, E. Pallagi, K. Tóth, I Csoka „Életminőség mérése hazai 2-es típusú Diabetes Mellitussal diagnosztizált betegek esetében” – Gyógyszerészet

Edina Pallagi, Helga Fekete, Ildikó Csóka - "Quality by Design for Therapy Outcome Management (QbD-TOM): A new method for the risk based evaluation to improve Health Related Quality of Life" International Journal for Quality in Health Care

Fekete Helga – „Kommunikáció Cukorbetegekkel” Magyar Családorvosok Lapja, Asszisztens Különszám/2019 nyár; 8-10

Értekezéshez kapcsolódó poszter prezentációk

1.H. Fekete, R. Fekete, I. Csóka, „Evaluation of patient adherence influencing factors in case of Hungarian osteoarthritic patients of the South Plain Region", Who-1of Esceo: World Congress On Osteoporosis, Osteoarthritis And Musculoskeletal Diseases, Florence, Italy, March 23-26, 2017 - OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL 28 : Suppl. 1 pp. S422-S422. Paper: P710, 1 p. (2017)

2.H. Fekete, R. Fekete, I. Csoka, „Cross-Cultural adaptation of the „Osteoarthritis Knee and Hip Quality of Life " disease specific questionnaire — methods and results of the Pilot phase 1.", 7th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences, Balatonfüred, Hungary, Oct. 5-7, 2017 - pp. 224-224. Paper: P2H-2, 1 p.

3. H. Fekete, E. Pallagi, Y. Bilici, I. Csoka, „Human aspects of Quality by Design based pharmaceutical development” 12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Granada, Spain, Mar 19 - 22, 2018 - Paper: P 266, 2 p.

4. H. Fekete, E. Pallagi, I. Csóka „Translation Pharmacy in Diabetes care: human aspects based product and care design on QbD basis” European Federation for Pharmaceutical Sciences - EUFEPS- Annual Meeting, Athens, Greece, May 24-26, 2018

5. H. Fekete, T. Biró, J. Soos, E. Pallagi, Z. Aigner, I. Csóka „ Implementation of Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in QbD based formulation development in ophthalmology "12th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs and Satellite Symposium on Pharmaceutical Biotechnology", Szeged, Hungary, Sept. 20-22, 2018

Értekezéshez kapcsolódó előadások

1. Fekete H.: „Ízületi gyulladásos betegek életminősége és adherenciája”, Gyógyszertárműködtetés 2017. XXII. Konferencia Egerszalók, Magyarország, 2017. március 10-12.

2. Fekete H.: „Retrospektív vizsgálat — a régió alsó végtagi arthrosisokkal diagnosztizált betegeinek életminőségét, együttműködését befolyásoló tényezők, rizikó faktorok és általános betegségterhek” A rehabilitációs osztály 10 éves fennállásának jubileumi tudományos ülése BKMK SZTE ÁOK Kiskunfélegyházi Telephelye, Kiskunfélegyháza, Magyarország, 2017. április 7.

3. Fekete H.: „Magyarországi osteoarthrosisos populáció betegségterheinek, költségeinek felmérése - módszertan és vizsgálati szempontok” Osteológiai kongresszus, Balatonfüred, Magyarország, 2017. május 25-27.

----- ○ -----

Szeretnék köszönetet mondani téma vezetőmnek, **Prof. Dr. Csóka Ildikónak** a folyamatos támogatásért a Ph.D munka és a kapcsolódó kutatás során.

Köszönetet szeretnék mondani **Dr. Pallagi Edinának**, aki, mint barátom és számos cikkem szerzőtársa folyamatosan támogatott a kutatásom során.

Továbbá szeretnék köszönetet mondani az orvosoknak, akik a fő kutatásomhoz biztosították a betegeket, első sorban édesapámnak **Dr. Fekete Róbertnek**, **Dr. Varjú Cecéliának**, **Prof. Dr. Tóth Kálmánnak** – nyugodjon békében -, **Dr. Tóth Istvánnak**, **Dr. Lippai Zoltánnak** és **Dr. Lutherán Ferencnek**. Valamint Prof. Dr. Francis Guilleminek, Prof. Dr. Kullmann Lajosnak és Prof. Dr. Clare Bradley-nek, akik az általuk fejlesztett kérdőívet a használatomra bocsátották.

Végül de nem utolsó sorban minden kollégáimnak a segítségükért és a jó hangulatért az évek során, illetve a családomnak és a barátaimnak a folyamatos támogatásukért és hogy sosem hagyták, hogy feladjam.