

Prof. Gyulai Rolland

egyetemi tanár

Tisztelt Gyulai Professor Úr!

Nagyon köszönöm az MTA doktori értekezésem alapos bírálatát, értékes észrevételeit és kérdéseit, melyek motiváltak arra, hogy kutatásainkat új aspektusok mentén átgondoljam.

Köszönöm támogató állásfoglalását.

A bírálatban felvetett kérdésekre az alábbiakban válaszolok.

1. kérdés: A TNF- α gátló gyógyszerek RA-ban első vonalbeli betegségmódosító terápiaként történő alkalmazásának vizsgálata során a 2. év végén a TNF- α gátló terápia nem különbözött szignifikánsan a kontroll csoporttól a kevésbé erős végpontokon, illetve a nyílt vizsgálatok elemzése során. Hasonlóan, az infliximab vizsgálatok értékelésekor is elveszett a 6 hónapos és 1 éves időtávon észlelt szignifikáns különbség, amikor a 2 éves adatokat elemezték. A jelölt okként az alkalmazott végpontok nagy variabilitását említi. Állhat-e más tényező a háttérben (pl. a TNF- α gátlók hatásvesztése)? Történtek-e kísérletek a reumatológiai hatásossági végpontok klinikai vizsgálatokban történő standardizálására? Amennyiben nem, milyen javaslata lenne erre a jelöltnek?

A nem elsővonalbeli betegségmódosító szerként alkalmazott TNF-alfa gátlók másodlagos hatásvesztése mára jól ismert a szakirodalomból, korai, metotrexát naiv RA-ban elsővonalbeli terápiaként is számolni kell a kialakulásával. Az, hogy a vizsgált 10 biológiai gyógyszer közül 7 hatóanyagnak megvolt a gyógyszerhatósági indikációja első vonalbeli alkalmazásra azt mutatja, hogy a rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok igazolták hatásosságukat és biztonságosságukat. Mi a publikált adatokat tudtuk elemezni, a gyógyszerhatósági értékelés részletesebben belelát az adatokba.

Az RCT-k nyílt fázisáról szóló közleményeknél tapasztalt rendkívül heterogén outcome közlés a megjelent cikkekben akadályozta az érdemi összehasonlító értékelést. Csak a hat infliximab RCT-ben 19 különböző időpontban 57 különböző releváns végponton közöltek eredményeket, ami összesen 244 különböző időpont-végpont kombinációt eredményezett!

A standardizálás vonatkozásában: Az EMA konkrét javaslatot ad az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontokra RA gyógyszervizsgálatokban (duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma, az orvos és a beteg globális véleménye a betegségaktivitásról vizuális analóg skála – VAS, fájdalom VAS, akut fázis fehérjék, fizikai funkció HAQ vagy AIMS kérdőívvel, radiológiai jelek), ezek feltételezhetően meg is történnek a nyílt fázisban is, de csak részlegesen vagy kombinált mérceként (ACR 20/50/70, DAS28, remisszió) kerültek közlésre a publikációkban. Az európai szakmai irányelv az RA betegek (legalább) 3 havonta történő szakorvosi monitorozását írja elő a standard paraméterek mentén. (Smolen 2019) Alapesetben ezt a 3 havi kontrollt lenne jó követni és konzekvensen publikálni az RCT-k nyílt fázisát ismertető közleményekben. A kombinált mércek alapadatait hozzáférhetővé kellene tenni a publikációkban, de hozzám még inkább közelebb állna a publikációt képező eredeti adatbázisok közzététele, ami egyre elterjedtebb gyakorlat (követelmény) a tudományos világban. Fontos klinikai kérdésekre állami finanszírozású vizsgálatokat érdemes végezni (pl. Norvégiában a NOR-SWITCH kettősvak kontrollált vizsgálat az originátor és a bioszimiláris infliximab közötti váltásra), akkor az adatokat nem védik üzleti érdekek, szabadon közzé lehet tenni. (Jorgensen 2017)

2. kérdés: *A lakosság egészségi állapotának felmérésekor a 2010-es eredmények a jelölt szerint a 18-24 éves korcsoportban mindkét nem esetén, illetve az 55-64 éves nők esetén alacsonyabb értéket (rosszabb állapotot) mutattak, mint 2000-ben. A hivatkozott 8. ábra (82. oldal) ugyanakkor az 55-64 éves korosztályban nők esetén 2010-ben magasabb EQ-5D értékeket mutat. Mi az eltérés magyarázata? Mi okozza a nők általában rosszabb egészségi állapot értékeit? A nemek közötti különbség tetten érhető-e betegség specifikus egészség-állapot vagy életminőség mércek alkalmazásakor is?*

A hivatkozott 8. ábra tartalmazza a helyes adatot, a szövegben tévesen összegeztem, hogy mindkét korcsoportban rosszabb volt az eredmény, köszönöm Gyulai professzor úrnak az észrevételt! Csak ebben a két korcsoportban volt szignifikáns a különbség, de eltérő irányban. (Baji 2019: „Szignifikáns eltérést találtunk ($p < 0,05$) a 2000-es és 2010-es eredmények között a 18–24 év közötti korcsoportban mind a férfiak ($t = -2,6873$, $p = 0,0075$), mind a nők között ($t = -3,3741$, $p = 0,0008$), valamint az 55–64 éves korosztályban a nők között ($t = 2,4144$, $p = 0,0160$).”)

Az eltérés okait keresve az alapkérdés az, hogy a 2000-es és 2010-es eredmények összehasonlításában a két korcsoportban mért statisztikailag szignifikáns különbség valós különbség-e, vagy inkább módszertani okokból adódik. A 18-24 évesek alcsoportjában viszonylag kis mintaelemszámot értünk el 2010-ben (férfiak N=90, nők N=207), ami gyengíti az eredményt. Az 55-64 éves nőknél mért magasabb EQ-5D értéknél erősebben közrejátszhat az eltérő mintavételből adódó szelekciós hatás: a 2010-es vizsgálathoz a toborzás egy online panelből történt, amelyben feltételezhetően jobb egészségi állapotú nők vesznek részt a nagy átlagnál, és mint a 2000-es nem online felmérésben. (A 2000-es Országos Lakossági Egészségfelmérésben a minta a nem intézményben élő felnőtt magyar populációra lett kialakítva, a résztvevők a Központi Nyilvántartó és Választási Hivatal címlistájából kerültek kiválasztásra, a lakóhely megyéje és mérete szerint rétegezve.) Ezt látszik megerősíteni, hogy a 65-74 éves korcsoportban is jelentős különbséget, jobb egészségi állapotot láttunk 2010-ben, mint 2000-ben, bár itt az alacsony mintaelemszám mellett 5%-os szignifikancia szinten statisztikailag nem volt szignifikáns a különbség. A pontos összehasonlításhoz a módszertani, mintavételi azonosság alapvető lenne, kutatásunkban azonban meglévő adatokat hasznosítottunk, így nem volt ráhatásunk a vizsgálati elrendezésre. A teljes adatsort nézve hajlok arra, hogy összességében nem változott jelentősen a lakosság egészségi állapota és két említett alcsoport különbsége is inkább módszertani artefaktum.

Az EQ-5D-3L index átlagos értéke a lakosságban minden országban alacsonyabb a nők körében, mint a férfiaknál. A nők több problémát jelölnek meg az EQ-5D dimenziókban, mint a férfiak. (Janssen 2018) Ezek egyrészt valós különbségek, de mivel önértékelésről, önkitöltős kérdőívről van szó, nem zárható ki annak a hatása, hogy a két nem különböző szintű problémának él meg azonos eltéréseket (pl. ugyanolyan járásképeséget enyhe vagy közepes problémaként jelöl meg az EQ-5D kérdőív), illetve eltérő nyitottsággal vallja meg az egészségproblémákat. Más, önértékelésen alapuló mércével készült, lakossági szintű vizsgálatokban (pl. a vélt egészség skála az Eurostat EHIS vizsgálatában) is azt találták, hogy a férfiak sokkal inkább tartják jónak az egészségi állapotukat, mint a nők. (KSH 2014)

Igen azt gondolom, hogy betegség-specifikus életminőség kérdőíveknél is hatása lehet a nemnek az eredményre attól függően, hogy a különböző nemű betegek hogyan élik meg az adott életminőség változást. Azonban betegcsoport vizsgálatokban különösen nehéz kimérni a nemek hatását az életminőség percepcióra, mert ehhez a főbb paraméterekre (a demográfiai tényezők, betegség altípus, tartam, stádium, aktivitás, súlyosság, komorbiditás) egyeztetett férfi és női betegminta lenne szükséges. Saját, kis esetszámú betegvizsgálataink ilyen összehasonlító

elemzésre nem voltak alkalmasak. A szakirodalomban látunk próbálkozásokat, például Gupta és munkatársa már 1995-ben vizsgálták pikkelysömörben az életkor és a nemek hatását a betegek életminőségére és azt találták, hogy mindkét nemből kihat a betegség a szociálizációra, de a férfiakat jobban érintik a munkával kapcsolatos stressz kérdései. (Gupta 1995) Ahlmén és munkatársai azonos radiológiai stádiumban levő rheumatoid arthritises betegek körében nők esetében rosszabb betegségaktivitást (DAS28) és funkcionalitást (HAQ-DI) mértek, mint férfiaknál. (Ahlmén 2009) Jolly és munkatársai szisztémás lupus erythematosusban (SLE) azt találták, hogy a férfi és nőbetegek a betegséggel összefüggő életminőség eltérő doménjeiben jeleztek több problémát. (Jolly 2019) Ezen példák alapján úgy tűnik, hogy betegségenként nagyon különböző lehet, hogy a férfiak vagy nők saját percepciója szerint milyen területen és milyen mértékű életminőség csökkenést okoz a betegség.

3. kérdés: A mozgásszervi betegségekben végzett EQ-5D vizsgálatok eredményei közül meglepő, hogy az összes vizsgált betegség közül RA-ban a legalacsonyabb az átlagos EQ-5D index értéke – azaz a betegek egészségi állapota rosszabb, mint pl. szisztémás sclerosisban, illetve csípő- vagy csigolyatöréssel járó osteoporosisban. Mi ennek a magyarázata? Szolgáltatathatnak-e az ilyen típusú egészség-állapot/életminőség vizsgálatok eredményei terápiás célpontot egyes betegségek esetén?

A szakirodalmi szisztematikus áttekintést összesítő táblázatban (Értekezés 84. oldal, 5 táblázat) bemutatott RA vizsgálatot 2004-ben végeztük 6 reumatológiai centrumban, 255 beteg bevonásával. (Péntek 2007) Ekkor a biológiai terápiák már regisztrált orvosságok voltak RA kezelésére, de még nem finanszírozta a társadalombiztosítás, a magas ár miatt nem voltak hozzáférhetőek a biológiai gyógyszerek. A kutatást azért végeztük, hogy alapvető adatokat nyerjünk az első biológiai terápiák egészség-gazdaságtani elemzéséhez az RA betegek jellemzőiről, a terápiás gyakorlatról, a betegségaktivitásról, funkcionális állapotról, életminőségről, foglalkoztatottságról, informális gondozásról, a betegséggel összefüggő költségekről. A nagyon alacsony EQ-5D-3L index érték (átlag 0,46; SD=0,33) az RA betegek magas átlagos betegségaktivitását (DAS28: átlag 5,1; SD=1,4) tükrözte - a 2004-ben rendelkezésre álló szintetikus betegségmódosító gyógyszerek mellett ilyen állapotokat találtunk. Szisztémás szklerózisban (SSc) az átlagos betegségtartam 6,2 év volt és a betegek többsége (75%) a limitált cutan SSc alcsoportba tartozott, így mértünk az RA betegekénél kicsit magasabb átlagos EQ-5D értéket (átlag 0,58; SD=0,29). (Minier 2010) Osteoporosisban a csigolya- és csípőtörés után egy éven belül átlagosan jelentős javulás következik be az EQ-5D

értékben, de nem éri el a törés előtti értéket. (Haywood 2017, Svedbom 2018) Ez okozhatja a ≥ 4 hónappal a törés után mért jobb átlagos értékeket. Továbbá a csigolya- és csípőtörés esetén jelentős halálozással is kell számolni, a legsúlyosabb esetek emiatt nem kerülnek be a hosszabb utánkövetésbe. (Bliuc 2016)

Az életminőség vizsgálatok fontos információkkal szolgálnak a terápiás célok felállításához, mert megmutatják a betegek szemszögéből, hogy az egészség mely területein milyen problémáik vannak. RA betegsége például nagyon sokáig csak mozgásszervi problémaként tekintettek, noha jelentős a lehangoltság, depresszió a betegek körében, amely tüneteket pl. az EQ-5D kérdőívek is mérnek. Az életminőség felmérésekkel tehát fontos, a terápiás célokat is befolyásoló, többlet információhoz juthatunk a betegek állapotáról. Az életminőség kimenetelek olyannyira jelentősek, hogy Európai Gyógyszerhatóság (European Medicines Agency, EMA) másodlagos végpontként javasolja általános életminőség kérdőívek használatát például rheumatoid arthritis terápiás klinikai vizsgálataiban. (EMA 2017)

4. kérdés: A lakossági WPAI eredmények közül az absenteeism és a presenteeism az EQ-5D indexszel csak a gyengéhez közelítő kapcsolatot mutatott. Ez meglepő, hiszen jobb életminőség esetén kedvezőbb WPAI eredményeket várnánk. A gyenge korreláció hátterében részben – amint a jelölt a diszkusszióban kifejti – a két mérce eltérő vonatkoztatási ideje (jelen állapot illetve elmúlt egy hét), illetve a betegállományra/rokkantnyugdíjazásra vonatkozó szabályozási jellegzetességek állhatnak. Történtek-e kísérletek az egészség-állapot/életminőség (EQ-5D) eredmények hasznosítására valamely ország betegállomány- és rokkantnyugdíj-rendszerének kialakítása/átalakítása során? Milyen javaslatokat tudna megfogalmazni?

Ismereteim szerint az EQ-5D mérce eddig nem használták közvetlenül a betegállomány- és rokkantnyugdíj-rendszerének kialakítása vagy átalakítása során. A betegállomány és rokkantnyugdíjrendszer szabályozása és finanszírozása közpolitikai kérdés és komplex megközelítést igényel. A betegállomány, a munkaképesség megítélése azonos egészségi állapot mellett eltér egy nehéz fizikai munkát és egy szellemi munkát végző páciensnél, nem vizsgálható csak egy generikus egészségi állapot mérce alapján, amit nem ilyen célra fejlesztettek ki. Azonban az egészségi állapot és életminőség kérdőívek, így az EQ-5D is, mindenképp hasznosak lehetnek a betegek állapotának *standardizált felmérésében és követésében* hiszen az a cél, hogy a rokkantnyugdíjasok és nyugdíjasok is minél jobb egészségi állapotban legyenek.

Az EQ-5D (mint patient reported outcome, PROM) döntéshozatalra történő alkalmazása az egészségügyi rendszer különböző szintjein nagyon aktuális téma. Az EQ-5D mérce az *egészségügyi ellátás minőségi indikátoraként* történő alkalmazása az egyik fő kutatási/felhasználási irány: mekkora egészségnyereséget érnek el az egyes szolgáltatók, egymáshoz viszonyítottnan mennyire eredményesek, fellelhetők-e regionális különbségek? Svédországban (ahol évtizedek óta nagy hagyománya van a regisztereknek és szisztematikus adatgyűjtésnek és hatalmas adatmennyiség áll rendelkezésre az EQ-5D mércékkel is) látunk ilyen törekvéseket. (Ernstsson 2020, Teni 2022) Ahhoz, hogy Magyarországon is hasonló kezdeményezések elindulhassanak, a *szisztematikus adatgyűjtés* terén kellene első lépésben fejlődni. A digitalizáció térnyerésével reményeim szerint a jövőben erre egyre javulnak az esélyek, ahogy a különböző adatbázisok (foglalkoztatottság, egészségügyi igénybevétel, egészségi állapot, életminőség) együttes elemzésére is.

A *nyugdíjasok állapotának követése* életminőség kérdőívvel meglátásom szerint nagyon hasznos lenne. Kutatások igazolják, hogy a nyugdíjba vonulást követően emelkedik az egészségügyi szolgáltatások igénybevétele, ami nem kevés egészségügyi kiadással jár. (Caroli 2016) Az egyes alcsoportokban nagyon eltérő azonban a mértéke, nem elkerülhetetlen ez a növekedés, sok mindent lehet tenni ellene. A nyugdíj miatti munkából való kikerülés, ha egy fokozott társadalmi izolációval jár, megterhelő lehet és negatívan hat az egészségre, jól-létre. Az képességszemlélet alapú ICECAP-O kérdőív pontosan ilyen aspektusokat vizsgál a 65+ korosztályban („Képes vagyok minden olyan dolgot elvégezni, amitől értékesnek érzem magam”; „Sok kellemes élményben és örömben lehet részem”, stb.), kutatásaink eredményeként rendelkezésre áll a validált magyar nyelvű verzió.

5. kérdés: *Az informális gondozás során a gondozott egészségi állapota (EQ-5D-5L érték) és a gondozási idő között szignifikáns negatív összefüggést észlelt. Érdekes lenne tudni, hogy az informális gondozás milyen mértékben gyakorol hatást a beteg egészségi állapotára. Történt-e későbbi időpontban végzett összehasonlító (saját vagy az irodalomban elérhető) vizsgálat az informális gondozásnak a gondozott beteg egészségi állapotára gyakorolt hatásáról? Befolyásolja-e a gondozási idő hossza a CarerQol eredményeket?*

Saját keresztmetszeti felméréseink csak korlátozottan alkalmazhatók a gondozási idő (óra/hét) és a gondozott egészségi állapota (EQ-5D) közötti összefüggések vizsgálatára. A keresztmetszeti felmérés pillanatában a rosszabb egészségi állapot önmagában igazolhatja a

heti több órás gondozást. Visszaméréseket, prospektív vizsgálatokat nem végeztünk, ezért szakirodalmi adatokra tudok hivatkozni az informális gondozásnak a beteg egészségi állapotára gyakorolt hatásáról.

Coe és munkatársai 2021-ben közölt szisztematikus szakirodalmi áttekintésében a formális és informális otthoni gondozást összehasonlító vizsgálatokat elemezték 2000 és 2020 közötti időszakra. (Coe 2021) Egészség kimenetelre 21 vizsgálatot, jól-lét kimenetelre 16 vizsgálatot azonosítottak. Az alkalmazott definíciók, csoportosítások (nincs gondozás, informális gondozás formális gondozás nélkül, formális gondozás informális gondozással vagy anélkül), kimenetel mércék igen heterogének voltak, a gondozás intenzitására sok esetben nem adtak meg adatot a vizsgáltokban, a torzítási rizikó a közlemények döntő többségében magas volt, metaanalízist a szerzők nem végeztek. A vizsgálatok deskriptív áttekintése alapján a szerzők következtetése az, hogy a rendelkezésre álló evidenciák bár gyengék, úgy tűnik, az informális gondozás mérhető egészséghaszonnal jár a gondozott számára, különösen a mentális egészség doménben; valamint a kétféle gondozási típus egymást kiegészítő előnyökkel jár. (Coe 2021)

A gondozási idő hossza és CarerQol eredményekre vonatkozó kérdésre reagálva: Regresszió elemzésünk szignifikáns pozitív összefüggést igazolt a magyarországi mintában az informális gondozási idő hossza (mennyi ideje végzi a gondozást: >12 hónapja, 7-12 hónapja *versus* ≤6 hónapja) és a CarerQol között, a lengyelországi és a szlovéniai mintában azonban nem volt szignifikáns a kapcsolat. (Értekezés 110-111. oldal; részletes eredmények: Baji 2019, Table 3) Mintáink viszonylag kicsik voltak (Magyarország N=149, Lengyelország N=150, Szlovénia N= 96) az összefüggések bizonyítására, de a hazai eredményeket nézve az a hipotézisünk alakult ki, hogy 12 hónapos időtávon kialakul egy adaptálódás (az informális gondozó beletanul a feladatba, átalakítja az életrendjét), kisebb tehernek érzi a feladatot, mint az első 6 hónapban. Az egy éven túli gondozás hatását vizsgálatunkban nem tudtuk értékelni, mivel csak 3 időtáv kategóriát használtunk (≤6 hónap, 7-12 hónap, >12 hónap), ez a három kategória elegendő volt a CarerQol mérce validálásához. A CarerQol mérce honosításával lehetővé vált ezeknek a - Gyulai Professzor úr által is felvetett - fontos kérdések vizsgálata a jövőben.

A szakirodalomban Hoefmann és munkatársai pozitív összefüggést találtak a gondozási idő hossza és a CarerQol-VAS között Hollandiában informális gondozók széles körében végzett felmérésben (N=1100), a CarerQol index-szel való kapcsolat azonban nem volt szignifikáns. (Hoefman 2011) Ausztráliában palliatív ellátásban részesülő páciensek informális gondozói körében (N=97) végzett felmérés során negatív kapcsolatot találtak a gondozási idő hossza és a CarerQol érték között. (Hoefman 2015) Úgy tűnik tehát, hogy a gondozási idő hossza

potenciálisan jelentős tényező, mindenképp érdemes vizsgálni, de a gondozói életminőség több szempont (pl. a páciens állapota, a gondozás körülményei, a gondozó saját egészsége és körülményei) együttes eredményeként alakul. Ezért érdemes a gondozási idő (óra/hét) és annak hossza (mennyi ideje végzi a gondozást) mellett mérni a gondozói életminőséget, melyre most már lehetőség van a validált CarerQol mérce által. A meghatározó tényezők közül egészségpolitikai stratégiák építésekor kiemelt figyelmet érdemelnek azok, amelyek befolyásolhatók (pl. segítséget kap a gondozó, ha szüksége van rá). Kutatási szempontból prospektív vizsgálatok végzését tartanám fontosnak, több tényező (például a fentebb tárgyalt formális gondozás) bevonásával, hogy pontosabban megértsük a hosszú távú informális gondozás hatásait.

6. kérdés: Az első biológiai terápiát kezdő RA betegek körében az egészségproblémák életkorfüggő elfogadhatósága egészen 70 éves korig meglepően hasonló az átlagos lakosság elvárásaihoz. Mi lehet a csaknem teljes egyezés oka? Van-e összefüggés az alapbetegség (pl. RA vagy más krónikus betegség) súlyossága és az elfogadottnak tartott egészségi állapot között? Mi magyarázhatja a valós állapot és a várakozások közötti jelentős szakadékot RA-ban?

Köszönöm Gyulai Professzor úrnak a felvetéseit, ezek valóban nagyon fontos, releváns kérdések. Ez az RA kutatásunk (amellett, hogy értékes, új leíró adatokkal szolgált az egészségi állapotok elfogadottságáról és az RA betegek jövőképéről), megvallom, számomra is több kérdést generált, mint amennyi választ adott. A mögöttes indokokra fókuszcsoportos interjúk, kvalitatív kutatások segítségével nyerhetünk választ, tervezem a kutatás továbbvitelét ilyen irányban. Addig csak feltételezésekkel tudok élni. Az egészségi állapotok elfogadottságának a nagyfokú hasonlósága RA betegek és az átlagos lakosság körében számomra azt sugallja, hogy ez egy kulturális dolog, az életkor önmagában egy fontos tényező: az emberek viszonylag egyetemesen gondolkodnak arról, hogy milyen életkorban milyen jellegű és súlyosságú egészségproblémák fogadhatók el, vagy sem. A hollandiai és hazai lakossági felmérés közötti hasonlóság is ezt látszik megerősíteni. (Péntek 2020)

A betegség súlyosság és az egészségi állapotok elfogadottsága közötti összefüggéseket nem lehetett érdemben elemezni az RA mintában, mert a résztvevő betegek első biológiai terápiát kezdő RA betegek voltak, jellemzően magas betegségaktivitással.

Míg az egészségproblémák elfogadottsága eddigi kutatásaink alapján hasonlóknak tűnik a lakosság és betegek között, az egyén saját, jövőbeli egészségével kapcsolatos várakozások eltérést mutatnak a páciensek és a lakosság között. Nem csak RA-ban, hanem több krónikus betegségben is azt találtuk, hogy a krónikus betegséggel élők rosszabb egészségi állapotot prognosztizálnak maguknak, mint amilyen az átlagos lakosság állapota az adott életkorban – a páciensek úgy gondolják, hogy a betegség (RA, Crohn betegség, psoriasis) ilyen értelemben rontja az életkilátásaikat. (Értekezés 128. oldal, 14. ábrán hivatkozott publikációk; Rencz 2015) Kvalitatív vizsgálatokkal érdemes lenne feltárni a pontosabb magyarázatokat azért, hogy célzottan tudjunk segíteni a pácienseknek abban, hogy realiztikus képük legyen az egészségük várható jövőbeli alakulásáról.

Szeretném ismételten megköszönni Gyulai Professzor Úr bírálatát és értékes felvetéseit, melyek ígéretes új kutatásokra inspiráltak.

Budapest, 2022. január 20.



Dr Péntek Márta

Hivatkozott irodalmak

Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafström I, BARFOT Study Group. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):230-3. doi: 10.1136/ard.2008.102244.

Baji P, Golicki D, Prevolnik-Rupel V, Brouwer WBF, Zrubka Z, Gulácsi L, Péntek M. The burden of informal caregiving in Hungary, Poland and Slovenia: results from national

representative surveys. *Eur J Health Econ.* 2019 Jun;20(Suppl 1):5-16. doi: 10.1007/s10198-019-01058-x.

Bliuc D, Center JR. Determinants of mortality risk following osteoporotic fractures. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Jul;28(4):413-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000300.

Caroli E, Lucifora C, Viganì D. Is there a Retirement-Health Care utilization puzzle? Evidence from SHARE data in Europe. *Cepremap Document de travail (Docweb) no 1609*. Elérhető: <http://www.cepremap.fr/depot/docweb/docweb1609.pdf> Letöltve: 2022. január 18.

Coe NB, Konetzka RT, Berkowitz M, Blecker E, Van Houtven CH. The Effects of Home Care Provider Mix on the Care Recipient: An International, Systematic Review of Articles from 2000 to 2020. *Annu Rev Public Health.* 2021 Apr 1;42:483-503. doi: 10.1146/annurev-publhealth-090419-102354.

Ernstsson O, Janssen MF, Heintz E. Collection and use of EQ-5D for follow-up, decision-making, and quality improvement in health care - the case of the Swedish National Quality Registries. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 2020 4, 78. <https://doi.org/10.1186/s41687-020-00231-8>

European Medicines Agency (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-rheumatoid-arthritis_en.pdf Letöltve: 2022. január 18.

Gupta MA, Gupta AK. Age and gender differences in the impact of psoriasis on quality of life. *Int J Dermatol.* 1995 Oct;34(10):700-3. doi: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb04656.x.

Haywood KL, Brett J, Tutton E, Staniszewska S. Patient-reported outcome measures in older people with hip fracture: a systematic review of quality and acceptability. *Haywood KL, Brett J, Tutton E, Staniszewska S. Qual Life Res.* 2017 Apr;26(4):799-812. doi: 10.1007/s11136-016-1424-1.

Hoefman RJ, van Exel NJ, Looren de Jong S, Redekop WK, Brouwer WB. A new test of the construct validity of the CarerQol instrument: measuring the impact of informal care giving. *Qual Life Res* (2011) 20:875–887 DOI 10.1007/s11136-010-9829-8

Hoefman, R., Al-Janabi, H., McCaffrey, N. et al. Measuring caregiver outcomes in palliative care: a construct validation study of two instruments for use in economic evaluations. *Qual Life Res* 24, 1255–1273 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0848-8>

Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goñi JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European Journal of Health Economics*, 2019, 20: 205–216. doi: 10.1007/s10198-018-0955-5

Jolly M, Sequeira W, Block JA et al. Gender Differences in Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Arthritis *Care Res (Hoboken)*. 2019 Dec; 71(12): 1647–1652. doi: 10.1002/acr.23588

Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK, NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2304-2316. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.

Központi Statisztikai Hivatal (KSH) 2014:

<https://www.ksh.hu/interaktiv/eurostat/womenmen/bloc-1c.html> Letöltv: 2022. január 17.

Minier T, Péntek M, Brodszky V, et al. Cost-of-illness of patients with systemic sclerosis in a tertiary care centre. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1920–1928. doi: 10.1093/rheumatology/keq165.

Péntek M, Kobelt G, Czirják L, et al. Costs of rheumatoid arthritis in Hungary. *Rheumatol*. 2007; 34: 1437.

Pentek, M., van Exel, J., Gulacsi, L., Brodszky, V., Zrubka, Z., Baji, P., et al. (2020). Acceptable health and ageing: results of a cross-sectional study from Hungary. *Health Qual Life Outcomes*, 18(1), 346, doi:10.1186/s12955-020-01568-w.

Rencz, F., Hollo, P., Karpati, S., Pentek, M., Remenyik, E., Szegedi, A., et al. (2015). Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29(7), 1398-1405, doi:10.1111/jdv.12884.

Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685–699. [10.1136/annrheumdis-2019-2166](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-2166)

Svedbom A, Borgström F, Hernlund E, Ström O, Alekna V, Bianchi ML, Clark P, Curiel MD, Dimai HP, Jürisson M, Uusküla A, Lember M, Kallikorm R, Lesnyak O, McCloskey E, Ershova O, Sanders KM, Silverman S, Tamulaitiene M, Thomas T, Tosteson ANA, Jönsson B, Kanis JA. Quality of life after hip, vertebral, and distal forearm fragility fractures measured using the EQ-5D-3L, EQ-VAS, and time-trade-off: results from the ICUROS. *Qual Life Res*. 2018 Mar;27(3):707-716. doi: [10.1007/s11136-017-1748-5](https://doi.org/10.1007/s11136-017-1748-5).

Teni FS, Rolfson O, Devlin N, Parkin D, Naucmér E, Burström K; Swedish Quality Register (SWEQR) Study Group. Longitudinal study of patients' health-related quality of life using EQ-5D-3L in 11 Swedish National Quality Registers. *BMJ Open*. 2022 Jan 6;12(1):e048176. doi: [10.1136/bmjopen-2020-048176](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048176).