

Betegségteher és mérésének jelentősége pemphigusban

Doktori értekezés

Dr. Tamási Béla

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



- Témavezető: Dr. Rencz Fanni, Ph.D., egyetemi adjunktus
- Hivatalos bírálók: Dr. Mészáros Ágnes, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Gáspár Krisztián, Ph.D., egyetemi adjunktus
- Komplex vizsga bizottság elnöke: Dr. Benyó Zoltán, az MTA doktora,
egyetemi tanár
- Komplex vizsga bizottság tagjai: Dr. Vásárhelyi Barna, az MTA
doktora, egyetemi tanár
Dr. Folyovich András, Ph.D.,
főorvos

Budapest
2018

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1 BEVEZETÉS (IRODALMI HÁTTÉR).....	7
1.1 A PEMPHIGUS BEMUTATÁSA.....	8
1.1.1 <i>Pemphigus</i> betegségcsoport.....	8
1.1.2 <i>Pemphigus vulgaris</i>	9
1.1.3 <i>Pemphigus foliaceus</i>	13
1.1.4 <i>Egyéb pemphigus formák</i>	14
1.1.5 <i>Betegsúlyosság és mérése pemphigusban</i>	16
1.2 A BETEGSÉGTEHER FOGALMA	18
1.3 AZ ÉLETMINŐSÉG MÉRÉSE ÉS –JELENTŐSÉGE	19
1.4 ÉLETMINŐSÉG-MÉRCÉK	24
1.4.1 <i>Általános életminőség-mércék</i>	26
1.4.2 <i>Bőrgyógyászat-specifikus életminőség-mércék</i>	28
1.4.3 <i>Hólyagos bőrbetegség-specifikus életminőség mércék</i>	29
1.4.4 <i>Hasznosság és életminőséggel korrigált életév fogalma</i>	30
1.5 A BETEGSÉGGÖLTSÉG VIZSGÁLATA.....	34
1.5.1 <i>Költségkategóriák</i>	35
1.5.2 <i>Bőrgyógyászati betegségek költségei</i>	37
2 CÉLKITŰZÉSEK	39
3 MÓDSZEREK.....	40
3.1 A VIZSGÁLAT FELÉPÍTÉSE.....	40
3.2 KÉRDŐÍVES ADATGYŰJTÉS	40
3.3 KLINIKAI MÉRCÉK.....	41
3.3.1 <i>EQ-5D-5L (ld. Melléklet)</i>	41
3.3.2 <i>DLQI</i>	43
3.3.3 <i>ABSIS</i>	44
3.3.4 <i>Egyéb globális- és fájdalom-skálák</i>	45
3.4 KÖLTSÉGSZÁMÍTÁS	46
3.4.1 <i>Direkt egészségügyi költségek</i>	46

3.4.2	<i>Direkt nem-egészségügyi költségek</i>	47
3.4.3	<i>Indirekt költségek</i>	48
3.5	STATISZTIKAI ELEMZÉSEK	48
4	EREDMÉNYEK	50
4.1	A BETEGEK DEMOGRÁFIAI ÉS KLINIKAI JELLEMZŐI	50
4.2	BETEGSÉGSÚLYOSSÁG-EREDMÉNYEK	54
4.3	BŐRGYÓGYÁSZAT-SPECIFIKUS ÉLETMINŐSÉG-EREDMÉNYEK (DLQI)	55
4.4	ÁLTALÁNOS ÉLETMINŐSÉG-EREDMÉNYEK (EQ-5D)	56
4.5	PV ÉS PF BETEGEK BETEGSÉGSÚLYOSSÁGÁNAK ÉS ÉLETMINŐSÉGÉNEK ÖSSZEHA-SONLÍTÁSA	57
4.6	PEMPHIGUSOS BETEGEK EQ-5D ÉS EQ VAS ÉRTÉKEINEK ÖSSZEHA-SONLÍTÁSA PSORIASISBAN SZENVEDŐK EREDMÉNYEIVEL	59
4.7	PEMPHIGUSOS BETEGEK EQ-5D ÉRTÉKEINEK ÖSSZEHA-SONLÍTÁSA AZ EGÉSZSÉGES POPULÁCIÓÉVAL	60
4.8	AZ EQ-5D KONVERGENCIA VALIDITÁSA	60
4.9	AZ EQ-5D ISMERT CSOPORTOK KÖZÖTTI VALIDITÁSA	62
4.10	A PEMPHIGUS BETEGSÉGGKÖLTSÉGE	64
5	MEGBESZÉLÉS	67
5.1	FŐ EREDMÉNYEK	67
5.2	AZ EREDMÉNYEK NEMZETKÖZI ÖSSZEHA-SONLÍTÁSA	68
5.2.1	<i>Életminőség</i>	68
5.2.2	<i>Betegségköltség</i>	71
5.3	A KUTATÁS KLINIKAI RELEVANCIÁJA	73
5.4	A KUTATÁS EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI ÉS EGÉSZSÉGPOLITIKAI RELEVANCIÁJA 75	
5.5	ERŐSSÉGEK ÉS LIMITÁCIÓK	76
5.6	JÖVŐBELI KUTATÁSI IRÁNYVONALAK	79
5.7	AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI	80
6	KÖVETKEZTETÉSEK	82
7	ÖSSZEFOGLALÁS	83

8	SUMMARY	85
9	IRODALOMJEGYZÉK	86
10	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	108
11	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	110
12	MELLÉKLET	111

Rövidítések jegyzéke

ABQOL	Autoimmune Bullous Disease Quality of Life kérdőív
ABSIS	Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score
AQoL	Assessment of Quality of Life kérdőív
BNO	betegségek nemzetközi osztályozása
BSA	body surface area (testfelület)
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (krónikus obstruktív tüdőbetegség)
DALY	disability-adjusted life year (egészségkárosodással korrigált életév)
DLQI	Dermatology Life Quality Index (Bőrgyógyászati Életminőség Index) kérdőív
DQOLS	Dermatology Quality of Life Scales kérdőív
DSQL	Dermatology-specific Quality of Life kérdőív
dsg-1	desmoglein-1
dsg-3	desmoglein-3
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EQ-5D-3L	3-level EuroQol-5D kérdőív (3-szintű EuroQol-5D kérdőív)
EQ-5D-5L	5-level EuroQol-5D kérdőív (5-szintű EuroQol-5D kérdőív)
EQ VAS	EuroQol Visual Analogue Scale (EuroQol vizuális analóg skála)
FDA	US Food and Drug Administration (Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala)
GERD	gastroesophageal reflux disease (gastrooesophagealis reflux betegség)
HLA	humán leukocyta antigén
HUI	Health Utility Index mérce
IVIG	intravénás immunglobulin
NHP	Nottingham Health Profile kérdőív
PAAS	Pemphigus Area and Activity Score
PAMS	paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome
PASI	Psoriasis Area and Severity Index

PDAI	Pemphigus Disease Area Index
PF	pemphigus foliaceus
PGA	Physician's Global Assessment
PNP	paraneoplasticus pemphigus
PtGA	Patient's Global Assessment
PV	pemphigus vulgaris
QALY	quality-adjusted life year (életminőséggel korrigált életév)
QWB-SA	Quality of Well-Being Index Self-Administered Version mérce
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SF-36	Medical Outcome Study Short Form-36 kérdőív
SF-6D	Short-Form Six-Dimension mérce
SG	standard gamble (sztenderd játszma)
TABQOL	Treatment Autoimmune Bullous Disease Quality of Life kérdőív
TTO	time trade-off (időalku)
VAS	vizuális analóg skála
WHO	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)
WHOQOL-BREF	World Health Organization Quality of Life-BREF kérdőív
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment kérdőív

1 Bevezetés (irodalmi háttér)

Az autoimmun hólyagos bőrbetegségek közé tartozó pemphigus betegségcsoport részben súlyos és krónikus lefolyású, hosszantartó kezelést igénylő és adekvát terápia mellett is potenciálisan letális kórképeket foglal magába. (1, 2) Mind az okozott bőr- és nyálkahártya-tünetek, mind a kezelés céljából krónikus jelleggel alkalmazott immunszuppresszív terápia jelentős negatív hatással lehet a betegek életére. A betegség kezelése és az ahhoz szükséges egészségügyi technológiák pedig nagy terhet rónak az egészségügyi ellátórendszerre és -finanszírozóra.

A betegségteher koncepcióját az 1990-es években az Egészségügyi Világszervezet, a Világbank és a Harvard School of Public Health közösen alkották meg azért, hogy egy betegség vagy sérülés okozta halálozás vagy egészségvesztés leírhatóvá és mérhetővé váljon. A betegségteher a funkcióvesztésen, a mortalitáson és több más tényezőkön kívül magában foglalja a betegség által okozott életminőség-csökkenést és a betegség jelentette költségek összességét is. (3) Utóbbi kettő az akár élethosszig tartó krónikus betegségek növekvő prevalenciájának fényében nyer különös jelentőséget. A betegségteher mérése mind az egyén, mind pedig a társadalom szempontjából fontos klinikai és egészség-gazdaságtani haszonnal bír. Nem mindegy, hogy egy kezelés csupán a tünetekre hat pozitívan, vagy azzal együtt az életminőséget is javítja-e, és nem mindegy, hogy önmagában az életminőségnek milyen további, akár gazdasági hatása lehet, például a munkavégzés vonatkozásában. (4) Az életminőség mérésével továbbá azonosítani, majd pedig megfelelő beavatkozással javítani lehet azokat a dimenziókat, amelyek a leginkább hozzájárulnak az életminőség romlásához, így személyre szabva a betegek ellátását. (5) Ezen kívül egy betegség terhének pontos megismerése segíthet abban, hogy a klinikusok jobban megértsék a betegtapasztalatokat, és optimalizálhatja a betegellátást. Az életminőség-mérés aktualitását továbbá az adja, hogy a pemphigus kezelésére új, hatékony terápiák kerülhetnek a közeljövőben bevezetésre, amelyek költséghatékonysági vizsgálatához elengedhetetlenek az életminőség alapadatok. Az életminőség- és betegségköltség-vizsgálatok alapvető információkkal szolgálnak egészségügyi közgazdaságtani elemzésekhez és egészségpolitikai döntések előkészítéséhez. (6, 7)

A pemphigus életminőség-csökkentő hatását és költségeit viszonylag kevesen vizsgálták a szakirodalomban. (8-11) Európában egyáltalán nem ismertek a pemphigus költségei, és

az életminőséget is csupán három európai országban (Olaszország, Németország, Lengyelország) mérték fel összesen 562 pemphigusos beteget vizsgálva. (8)

Értekezésemben a betegségteher két fontos összetevőjével, az életminőséggel és a betegséggel összefüggő költségekkel foglalkozó, pemphigusos betegek körében végzett keresztmetszeti kérdőíves kutatásunkat és annak eredményeit mutatom be. (12, 13)

A kutatásunk irodalmi háttérét áttekintő fejezetben elsőként a pemphigus betegségcsoportot, ennek alcsoportjait, és ezek klinikai jellemzőit ismertetem. Ezt követően tárgyalom a pemphigusban alkalmazott betegsúlyossági mércéket, amelyekkel egyes betegek állapota objektíven összehasonlítható. Majd az életminőség és a betegségköltség fogalma, illetve ezek mérési lehetőségei kerülnek bemutatásra, valamint ezek relevanciája a pemphigus betegségcsoportban.

1.1 A pemphigus bemutatása

1.1.1 Pemphigus betegségcsoport

A pemphigus az autoimmun hólyagos bőrbetegségek egy csoportja, melynek tünetei jellemzően a bőrön és/vagy a nyálkahártyákon jelentkeznek. Az autoimmun hólyagos bőrbetegségek olyan szervspecifikus kórképek, melyekben a bőr- vagy a nyálkahártyák sejtadhéziós proteinjei ellen termelt autoantitestek adhesiolysist indukálnak, ami klinikailag hólyagképződés formájában jelentkezik. (14)

Pemphigus esetében a hólyagképződést a hámban levő keratinocyták sejt felszíni sejtadhéziós proteinjei ellen képződő autoantitestek okozzák. Elnevezése a görög *pemphix* szóból ered, ami hólyagot jelent. A betegség három fő típusa a pemphigus vulgaris (PV), a pemphigus foliaceus (PF), és a kevésbé gyakori IgA pemphigus. (15) A betegségek nemzetközi osztályozása (BNO)-kódrendszer a fentiekén kívül az alábbi típusokat is önálló entitásként különbözteti meg: pemphigus vegetans, braziliai pemphigus (*fogo selvagem*), pemphigus erythematosus, és gyógyszer okozta pemphigus. Továbbá a szakirodalom és a bőrgyógyászati szakma a paraneoplasticus pemphigust és a pemphigus herpetiformist is jól definiált, önálló típusként ismeri. (16, 17)

A pemphigus incidenciája európai adatok alapján 0,5 – 8 fő / millió lakosra tehető. (18) Pontos magyarországi epidemiológiai adatok nem ismertek, a szomszédos országok közül Szerbiában 6,6 fő / millió lakos, Romániában 4 fő / millió lakos az éves

incidencia. (18) Jól ismert és sokat vizsgált tény, hogy a pemphigus gyakoribb az askenázi zsidó populációban: Simon és mtsai. közel nyolcszoros incidencia-emelkedést mértek ebben az etnikai csoportban, amelynek okaként bizonyos humán leukocita antigén (HLA)-haplotípusok genetikai szerepét feltételezik. (17-19) Az epidemiológiai adatokat tekintve különálló helyet tölt be a brazíliai pemphigus: ahogy neve is mutatja, ezt a formát Braziliában és néhány szomszédos országban a PF endémiás változatának tekintik, ahol gyakorisága a PV húszszorosa, prevalenciája pedig a népesség közel 3%-a. Kiváltó okaként a homoklégy (*Lutzomyia longipalpis*) nyálában levő proteint nevezik meg, amely a hámban levő desmoglein-1 adhéziós molekulával keresztreakáló autoantitest-termelést indukál. (17, 18, 20) A betegség brazil neve, fogo selvagem, „vad tüzet” jelent, utalva a bőrtünetek okozta égő érzésre.

1.1.2 *Pemphigus vulgaris*

A pemphigus leggyakoribb formája a PV az esetek 70-90%-ával, éves incidenciája 0,76 - 32 fő / millió lakos. (20, 21) A betegség jellemzően 50-60 éves korban jelentkezik, prevalenciájában egyes források szerint nők és férfiak között nincs különbség, míg mások egyértelmű különbséget találtak a két nem között, sőt, ez a különbség Afrikában négyszeres, a nők javára. (15, 22, 23) A pemphigus klinikai tünetei jellemzően petyhüdt falú, könnyen felszakadó hólyagok, illetve az ezek helyén keletkező erosiók képében jelentkeznek. (24) Utóbbiak általában nedvedzőek, fájdalmasak, nem mutatnak spontán gyógyulási hajlamot, és felülfertőződésre hajlamosak (1. ábra). A tünetek (i) izoláltan a bőrön, (ii) izoláltan a nyálkahártyákon, és (iii) egyidejűleg a bőrön és a nyálkahártyákon is lehetnek, az esetek kétharmadában azonban a betegség első tünetei a nyálkahártyákon (kiemelkedő gyakorisággal a szájüregben) keletkező, fájdalmas erosiók, bármiféle bőrtünet nélkül. (25) Ez utóbbi tény, illetve klinikai kép sok esetben a diagnózis felállítását is késlelteti, ugyanis ezen páciensek jellemzően szájsebészeti vagy fül-orr-gégészeti ellátóhelyen jelentkeznek elsőként, és oki kezelésben csak késve részesülnek. A PV bőrtünetei a bőrön bárhol kialakulhatnak, azonban a leggyakrabban a hajas fejbőrön, arcon, nyakon, törzsön és a mechanikai irritációnak kitett intertriginosus

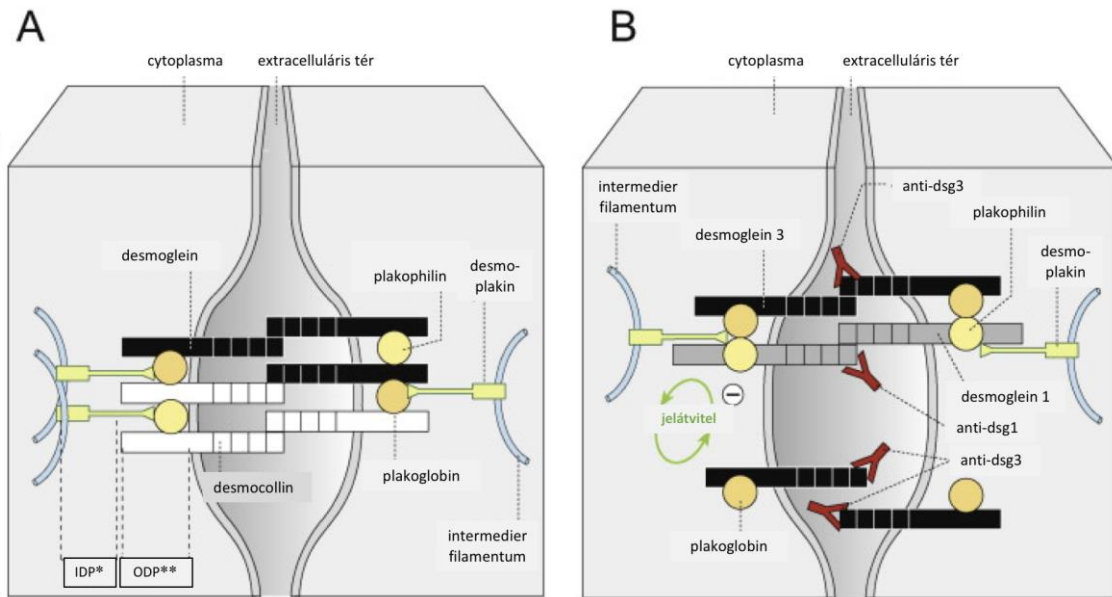


1. ábra: PV bőrtünetei.

Forrás: SE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika saját anyagából

területeken láthatóak. (25, 26) A PV pathogenesisében a hámban levő keratinocyták intercelluláris adhesiójáért felelős desmoglein-1 és desmoglein-3 (ún. pemphigus-antigének) transzmembran proteinek ellen termelődő autoantitestek játsszák a fő szerepet (lásd 2. ábra). (27, 28)

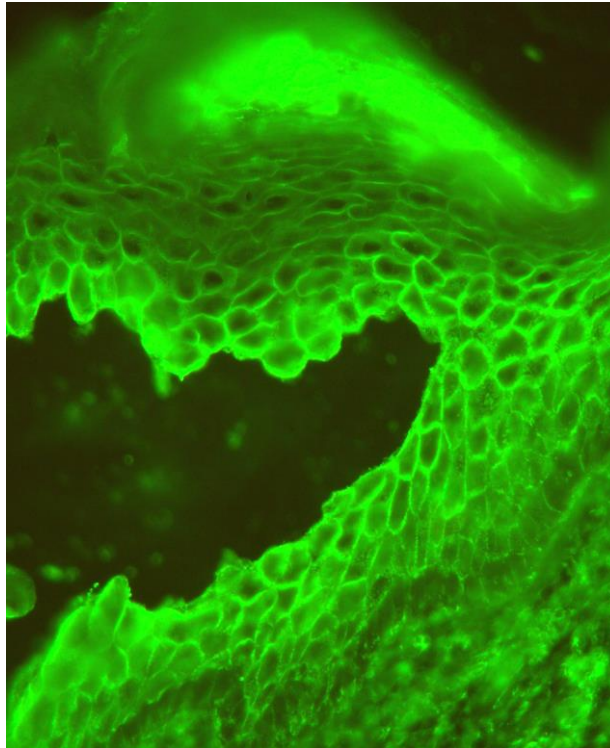
Gyógyszer okozta pemphigusban, illetve paraneoplasticus pemphigusban az autoantitest-termelődést triggerelő ágens általában ismert, azonban a PV esetek túlnyomó többsége a prediszponáló poligénes hátteret nem számítva idiopathiás, azaz nem azonosítható kiváltó faktor. (26) Az autoantitestek adhesiolysisben betöltött szerepe sokoldalú: bekötődésükkel megváltoztathatják az adhesiók molekulák konformációját, az antitest-dependens celluláris cytotoxicitás mechanizmusával proteolyticus enzimek termelődését aktivizálhatják, meggátolhatják a desmogleinek összeépülését, illetve szignáltranszdukciós úton a cytoskeleton reorganizációját és akár a sejt apoptosist



2. ábra: Az intraepitheliális sejtadhézió (A), és a pemphigus-autoantitestek bekötődése (B). *inner dense plaque, **outer dense plaque
Forrás: Spindler és mtsai. alapján (27)

okozhatják, amely a sejtek zsugorodásával és a szomszédos sejtek következményes szétválásával járhat. (2, 17, 26, 29)

A PV-autoantitestek a keringésben is jelen vannak és kimutathatóak: ezek, és a már sejtfelszínhez kötődött antitestek kimutatása a pemphigus diagnosztikájának egyik sarokkövét képezik (lásd 3. ábra), továbbá a keringő ellenanyagok mennyisége (szerológiai titere) szorosan összefügg a betegség aktivitásával, így a terápia követésére alkalmas. A PV diagnózisának felállítása a hatályos nemzetközi irányelvek szerint az alábbiak ismeretében lehetséges: (i) PV-nak megfelelő klinikai tünetek, (ii) az érintett bőr vagy nyálkahártya rutin szövettani vizsgálata, (iii) a már bekötődött autoantitestek kimutatása direkt immunfluoreszcenciával és (iv) a fent említett keringő autoantitestek kimutatása indirekt immunfluoreszcenciával vagy egyéb immunszerológiai módszerrel [pl. enyzme-linked immunosorbent assay (ELISA)]. (14, 30) A Német Bőrgyógyászati Társaság irányelve alapján a PV diagnózisa felállítható (i) megfelelő klinikai kép és pozitív direkt immunfluoreszcens vizsgálat, vagy (ii) megfelelő klinikai kép és pozitív ELISA immunszerológia, vagy (iii) megfelelő klinikai kép, pozitív szövettani lelet és pozitív indirekt immunfluoreszcens eredmény együttes fennállásakor. (14)



3. ábra: A sejtfelszínhez kötődő autoantitestek kimutatása az epidermisben direkt immunfluoreszcenciával. Jól látható az intraepidermalis résképződés is.

Forrás: SE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika saját anyagából

Fontos kiemelni, hogy a PV kezelés nélkül halálos betegség: terápia hiányában két éves betegségfennállás után a mortalitás 50%, míg öt év után közel 100%, de a halálozási ráta a diagnózist követően is 5-30% körül mozog. (18, 31) A mortalitást az 1950-es években megjelenő szisztémás immunszuppresszív gyógyszerek csökkentették drámai mértékben, azonban napjainkban is eléri az 5-10%-ot. (2) A PV elsővonalbeli kezelésére a szakmai irányelvek szerint a szisztémás kortikoszteroidok választandóak, 1-2 mg prednisolonekvivalens/tskg/nap dózisban. (14, 30, 32, 33) Ismerve a szteroidok esetenként súlyos mellékhatásait, ezt kivédendő, egészül ki a fenti kezelés a monoterápiában másodvonalbeli szerként adható azathioprinnal vagy mycophenolate mofetillel, részben ezek adjuváns, ill. szteroidspóroló hatása miatt is. Terápiarezisztens esetekben harmadvonalbeli kezelésként methotrexat, rituximab, cyclophosphamid vagy intravénás immunglobulin (IVIG) alkalmazása javasolt (lásd 1. táblázat). (14, 17, 30, 34, 35) A PV terápiájában mérőföldkőnek számít, hogy az USA Élelmiszer-biztonsági és

Gyógyszerészeti Hivatala [Food and Drug Administration (FDA)] 2017-ben engedélyezte a rituximab elsővonalbeli alkalmazását, kiegészítve szisztémás kortikoszteroid rövid ideig tartó alkalmazásával. (36, 37)

1. táblázat: A PV kezelésére alkalmazott gyógyszerek

elsővonalbeli kezelés	másodvonalbeli kezelés	harmadvonalbeli kezelés
szisztémás kortikoszteroid	azathioprin	methotrexat
		cyclophosphamid
rituximab (FDA*, 2017)	mycophenolate mofetil	rituximab
		IVIG**

*FDA=Food and Drug Administration, USA Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala

**IVIG=intravénás immunglobulin

A fenti szisztémás kezeléseken kívül nem mellékes a bőr- és nyálkahártya tünetek helyi kezelése dezinficiens, illetve hámosító hatású készítményekkel, a tünetek okozta fájdalom adekvát csillapítása, és a szisztémás kezelés okozta mellékhatások monitorizálása és kezelése. (38-40)

1.1.3 *Pemphigus foliaceus*

A PF a második leggyakoribb pemphigus-forma, a korábban említett brazíliai endémiás formát nem számítva összes pemphigus eset kb. 20-30%-át teszi ki (a PV adatait is látva kitűnik, hogy a PV és a PF együtt jelenti az összes pemphigus eset 90-99%-át). Európai incidenciáját kevesebbre becsülik, mint 1 fő / millió lakos. (41) A szakirodalom a PF altípusának tekinti a brazíliai pemphigust, a pemphigus erythematosust, és a pemphigus herpetiformist. (16, 17, 41)

A PF-ban, ellentétben a PV-szal, nincs nyálkahártya-érintettség, és a bőrön kialakuló hólyagok, illetve erosiók is felszínebbek, amit a betegség pathogenesise magyaráz. Itt ugyanis csak a desmoglein-1 ellen képződnek autoantitestek, a desmoglein-3 nem válik autoantigénné. A nyálkahártyákon csak a ds-g1 expresszálódik csakúgy, mint az epidermis kb. felső harmadában, míg a ds-g3 az epidermis középső és alsó harmadában jellemző. (2) A hólyagképződés mechanizmusa a PV-ban látotthoz hasonló.

A PF bőrtünetei jellemzően a seborrhoeás területeken (fejbőr, arc, mellkas, hát felső harmada, vállak) lépnek fel először, de hosszabb betegségfennállás esetén tovább

terjedhetnek, akár generalizálódva és erythrodermát okozva. (25) Mivel a hólyagok falát csupán néhány sejtsornyi keratinocytá képezi, ez gyorsan felszakad, felületes hámszövetes területeket hátrahagyva, amelyeken jellemzően pörkös felrakódás látható. A felszínebb bőrtünetek, és a nyálkahártya-tünetek hiánya miatt a betegség lefolyása általában kedvezőbb, és prognózisa is jobb, mint a PV-é.

A nemzetközi irányelvek és az irodalmi adatok nem tesznek különbséget a PF és a PV diagnosztikája és kezelése között, annyi azonban tudott, hogy PF esetén az indirekt immunfluoreszcens módszerek szenzitivitása alacsonyabb, illetve a szisztémás kortikoszteroidok alacsonyabb dózisban is hatásosak, mint PV-ban. (14, 30, 34, 42) A mindennapi klinikai gyakorlatban gyakran csak a klinikai tünetek, és az immunszerológiai vizsgálatok eredménye alapján tudjuk a PF-t és a PV-t egymástól elkülöníteni, hiszen a rutin szövettani vizsgálat és a direkt immunfluoreszcencia nem képes a két betegséget differenciálni.

A PF egy variánsának tekintett *pemphigus erythematosus* (Senear-Usher betegség) bőrtüneti a kután lupus erythematoseséhez hasonlítanak, míg a keringésben antinukleáris antitestek is detektálhatóak, szintén a lupusra jellemzően, azonban a betegséget egyértelműen az autoimmun hólyagos bőrbetegségekhez soroljuk (és a tünetekért is az anti-dsg-1 autoantitestek felelnek). (17, 25, 41, 43)

A *pemphigus herpetiformis* hovatartozását illetően megoszlanak a vélemények: egyes források a PF, mások a PV variánsának tartják. (17, 25, 41) Annyi azonban biztos, hogy klinikailag egy pemphigus – dermatitis herpetiformis overlap kórképről van szó: a bőrtünetek viszkető, csoportosan elhelyezkedő hólyagok képében jelentkeznek, általában urticariform alapon. Diagnosztikája és kezelése kevésbé tér el a PF-étől. (44)

1.1.4 Egyéb pemphigus formák

1.1.4.1 Paraneoplasticus pemphigus (PNP)

A PNP, elnevezésének megfelelően, egy már klinikailag manifeszt, vagy még okkult daganatos betegséghez társuló pemphigus-forma. (25, 45) A háttérben levő malignitás az esetek 84%-ában hematológiai eredetű, továbbá hám eredetű carcinomák és mesenchymalis eredetű sarcomák is lehetnek. (46) A PNP klinikai képét meghatározzák a nyálkahártyákon (különösen a szájüregben) jelentkező erozív, vérzékeny, fájdalmas tünetek, illetve a bőrön targetoid, és/vagy lichenoid jellegű, nem szükségszerűen

erodálódó papulák. (47) Az eddig tárgyalt pemphigus-formákkal szemben a PNP belső szervi manifesztációi is ismertek, melyek közül a tüdő, a vese, és a gastrointestinális traktus érintettsége a jellemző, a betegség mortalitása 90%-ra tehető. (25, 46, 48) Ezzel egybevág, hogy a legújabb ajánlások a PNP helyett a „paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome” (PAMS) elnevezést tartják indokoltnak. (46) A PNP pontos pathomechanizmusa ma sem ismert teljesen, de feltételezések szerint kialakulásában szerepet játszhat a hematológiai malignitás okozta immun-dysreguláció és kóros autoantitest-termelés, keresztreakció a tumor- és a saját (sejtadhaesíós) antigének között, illetve a tumor citokintermelést és ezáltal autoimmunitást indukáló hatása. (46, 48, 49)

1.1.4.2 Gyógyszer indukálta pemphigus

A PV egy variánsának tekinthető, egyes irodalmi adatok alapján a nem idiopathiás, azaz indukált PV leggyakoribb okozója gyógyszer. (2) Klinikai képe inkább a PF-hoz hasonló, nyálkahártya-érintettség ritkán alakul ki, és lefolyására jellemző, hogy a kiváltó gyógyszer elhagyását követően a tünetek gyorsan szanálódnak. (25) A provokáló gyógyszerek leggyakrabban thiol- (pl. penicillin, captopril, piroxicam) vagy phenol-csoportot (pl. acetylszalicilsav, cephalosporin, rifampin) tartalmazzak, és változatos pathomechanizmus útján okozhatnak tüneteket. (2) Ezek közül kiemelendő a nem antitest-mediált hólyagképződés, amely során a gyógyszer thiol-csoportja direkt, mechanikus úton változtatja meg a desmogleinek térbeli kapcsolódását, illetve a phenol-csoportok mediálta cytokin-szekréció a keratinocytákból, amely proteázok és komplement-aktiváció útján okoz acantholysist. (2)

1.1.4.3 IgA pemphigus

Ebben a ritka pemphigus-formában főleg a törzsön és a végtagok proximalis részén alakulnak ki fragilis, könnyen erodálódó, időnként pustulosus hólyagok. (25) A betegség neve utal arra, hogy itt IgA osztályú antitestek kötődnek az intercelluláris sejtkapcsoló struktúrákhoz. A bőrtünetekre továbbá jellemző a neutrophil granulocyták nagy arányú infiltrációja is, amiért a betegség szinonimái többek között az intraepidermalis neutrophil IgA dermatosis, vagy az intraepidermalis IgA pustulosis. (50) Az IgA pemphigus kialakulhat monoklonális gammopathia, hematológiai daganatos betegség, vagy

gyulladásos bélbetegség talaján is, habár ezen betegség-asszociációk nem gyakoriak. (25, 50)

1.1.5 Betegsúlyosság és mérése pemphigusban

A betegsúlyosság valamilyen formájú mérése mindig is kitüntetett szerepet játszott az orvostudományban. Segítségével nemcsak az egyes betegek állapota objektívizálható, hanem klinikai vizsgálatok eredményei is összehasonlíthatóvá válnak, javul az alkalmazott kezelés monitorizálása, tehát végeredményben a bizonyítékokon alapuló döntéshozatalt hivatott elősegíteni. Az általános betegsúlyosság-mércék [pl. body surface area (BSA), Physician's Global Assessment (PGA)], habár sokoldalúan és egyszerűen felhasználhatók, nagyban függenek az értékelést végző orvos betegség-specifikus ismereteitől, értékelők közötti megbízhatóságuk jelentős variabilitást mutathat és reprodukálhatóságuk is nehézkes. (51) A bőrgyógyászat területén több betegségspecifikus súlyosság-mérce is ismert [atópiás dermatitis – Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), hidradenitis suppurativa – Hurley- és Sartorius pontrendszer, psoriasis vulgaris – Psoriasis Area and Severity Index (PASI)], és ezek közül több mérce kötelezően használandó is, amennyiben a nemzetközi irányelveknek megfelelő kezelést kívánjuk nyújtani (pl. PASI). (52)

A pemphigust tekintve közel sem optimális a helyzet, hiszen az irodalomban 116-féle betegsúlyosság-mérce alkalmazásáról számolnak be. (51) Ezen mércék uniformizálása és standardizálása 2006-ben kezdődött meg, ekkor alkották meg a Pemphigus Disease Area Index (PDAI) mércét, majd 2007-ben az Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score-t (ABSIS) (utóbbi, kutatásunkban is használt mérce a Módszerek c. fejezetben részletesen bemutatásra kerül). (53) Mindkét mérce esetében igazolták azok kitűnő konvergencia validitását a PGA-val szemben, kitűnő reprodukálhatóságukat, illetve korrelációjukat az anti-dsg titer változásához. (53)

A PDAI klinikai mérce értéke 0-263 között változhat. Az összpontszámból 250 vonatkozik a betegség aktivitására. Ezt külön lebontják a bőr (fül, orr, arc egyéb része, nyak, mellkas, has, hát és fenék, karok, kezek, alsó végtag, lábak, nemi szervek; maximum 120 pont), hajas fejbőr (kvadránsok; maximum 10 pont) és nyálkahártya (szem, orr, szájnyálkahártya különböző területei, anogenitális terület; maximum 120 pont) tüneteire. A károsodásra, azaz a postinflammatorikus hyperpigmentáció vagy a

gyógyulás után megmaradó erythema meglétére (1 pont) vagy hiányára (0 pont) összesen 13 pont adható, szintén az anatómiai lokalizáció szerint, a nyálkahártyákat nem értékelve. Az aktivitás alpont az egyes tünetek méretéből és számából adódik össze. Validitási vizsgálatokkal igazolták, hogy a PDAI nagyon erős korrelációt mutatott a PGA-val ($r_s=0,86$), és erős korrelációt az ABSIS-szal ($r_s=0,66$), illetve az anti-dsg1 titerrel ($r_s=0,67$). (54, 55) A PDAI nyálkahártya-aktivitás értéke is nagyon erősen, illetve erősen korrelált az ABSIS nyálkahártya-érintettség ($r_s=0,96$), illetve szubjektív orális diszkomfort ($r_s=0,68$) alpontjaival. (54)

A PDAI azonban, az ABSIS-től eltérően, nem veszi figyelembe a nyálkahártya-tünetek okozta szubjektív panaszokat, kitöltése hosszabb időt vesz igénybe (átlagosan $2,9\pm 1,3$ perc; ABSIS: $1,9\pm 1,1$ perc), ugyanakkor kevés bőrtünet meglétekor is érzékeny a változásokra, és jobban teljesített a megítélői megbízhatóságot vizsgálva (azaz ugyanazon vizsgáló ugyanazt a beteget két különböző alkalommal értékelve milyen mértékben kapott reprodukálható pontszámot). (51, 55) Alkalmazása mellett érvelnek azzal is, hogy a tünetek kiterjedtségét nem a BSA Wallace-féle kilences szabály alapján határozzák meg, amely utóbbi több esetben vezet pontatlansághoz. (54)

A PDAI alábbi küszöbértékei alapján a pemphigus súlyosságát enyhe (0-8), mérsékelt (9-24) és súlyos (≥ 25) esetekre osztják. (56) Feltűnő, hogy viszonylag alacsony PDAI értékkel is a súlyos kategóriába kerül a beteg: ennek magyarázata, hogy nagyon magas, vagy maximális pontszámokat a gyakorlatban nem lehet elérni, hiszen a tünetek kiterjedtségével nő a potenciálisan halálos komplikációk (pl. szepszis, folyadékvesztés, keringés-összeomlás) lehetősége is. (54)

A Pemphigus Vulgaris Activity Score (PVAS) indexet Iránban fejlesztették ki, kalkulációjához számba veszik mind a bőr-, mind a nyálkahártya-tünetek kiterjedtségét, kvalitatív jellemzőit és anatómiai lokalizációjukat is. (57) Validációs vizsgálatában jó korrelációt mutatott a PGA-val, reprodukálhatósága azonban elmarad mind a PDAI-tól, mind az ABSIS-től. (54)

A Pemphigus Area and Activity Score (PAAS) mércét a psoriasisban is alkalmazott PASI mintájára hozták létre. Számításakor figyelembe veszik az újonnan megjelenő hólyagok számát, a meglévő hólyagok terjedését és a Nikolszkij-tünet meglétét. (55) Az Ikeda indexet a bőr- és nyálkahártya-tünetek százalékos kiterjedtségéből, a Nikolszkij-tünet meglétéből, és a naponta újonnan jelentkező hólyagok számából kalkulálják. Mindkét

fenti módszer hátránya, hogy értékük nagyban függ az értékelést végző orvos szubjektív megítélésétől, érzékenységük alacsony, és általában pontatlanok. (53)

Egy kevésbé elterjedt mérce a Harman-féle pontrendszer, amely során egyszerűen a bőrön és a nyálkahártyán levő összes tünet számát rendelik hozzá egy pontszámhoz. Túlzott egyszerűsége és ezáltal alacsony érzékenysége miatt nem terjedt el. (51)

1.2 A betegségteher fogalma

A betegségteher fogalma 1990 óta ismert, tágabb értelemben egy egészségi állapot az élet bármely területére gyakorolt hatását, szűkebb értelemben csak az egészségre gyakorolt hatását értjük alatta. (58, 59) Mind a betegségteher ismerete, illetve számszerűsítése, mind változásának detektálása megkerülhetetlen egy adott populáció egészségének javításához, illetve az egészségügyi forrásallokáció optimalizálásához. (60)

A betegségteher a funkcióvesztésen, a mortalitáson és több más tényezőn kívül magában foglalja a betegség által okozott életminőség-csökkenést és a betegség jelentette költségek összességét is. Egészségügyi közgazdaságtani szempontból utóbbi két változó mérésének fontos klinikai és egészség-gazdaságtani haszna van mind az egyénre, mind a szélesebb populációra nézve.

A betegségteher kvantitatív mérőszámai, mint pl. a mortalitás vagy várható élettartam, túlzottan objektívek és nehezen fordíthatók le az adott személy helyzetére, ugyanakkor kvalitatív értékeléshez sem adnak alapot. (61) Emellett az utóbbi évtizedek javuló életkilátásai nem feltétlenül jártak a meghosszabbodott élet minőségének javulásával, így egyre többen hangsúlyozzák az életminőség vizsgálatát. (61, 62)

Az egészségkárosodással korrigált életek (disability-adjusted life years, DALY) koncepciója a betegségteher globális számszerűsítésének egyik legelterjedtebb eszköze. Megalkotásának célja az volt, hogy populációs szinten összesítsék egy-egy betegség vagy egészségi állapot terhét, lehetőleg egyetlen mérőszámban. Egy DALY egy életévnyi veszteséget jelent, amit egészségben lehetett volna élni, kalkulációjához mortalitási és morbiditási mutatószámokat használnak fel, főként statisztikai populációs adatokból, retrospektív vagy keresztmetszeti jelleggel. (63, 64) Egy 2010-es globális betegségterhet vizsgáló kutatás során azt találták, hogy az ischaemiás szívbetegség vonja magával a legnagyobb terhet, a globális DALY-k száma 129 800 000 volt; a bőrbetegségek a 18.

helyen álltak 36 921 995 DALY-val, közülük is az ekcéma járt a legtöbb DALY-val. (65) Érdekes, hogy ezen vizsgálatban Brunei, Szudán és Szingapúr mellett Magyarországon rögzítették a legnagyobb, egy főre vetített, nem halálos, bőrbetegség okozta terhet.

Tehát míg a DALY alkalmazásával egy számban lehet összesíteni egy betegség terhét, addig az életminőség és a betegség költségterhének mérése indirekt módon, ám sokkal részletesebben próbálja megközelíteni azt.

A betegek egészségét és életminőségét biztosító ellátórendszer anyagi forrásai általában végesek, így nem mindegy, hogy egy-egy betegség gyógyítása milyen költséget ró az intézményrendszerre, a társadalomra, vagy hogy az adott betegség mennyiben befolyásolja az egyén anyagi helyzetét. Ez utóbbi egy-egy páciensre nézve globális nézőpontból nem számottevő, de ha adott esetben a populáció egynegyede esik ki betegség miatt a munkából, vagy a gyógyulásra költött források miatt nem marad pénz egyéb javakat vásárolni, annak már érezhető nemzetgazdasági hatása lehet. Tehát a betegségterhek mikro- és makroökonómiai vonatkozása is lehet. Ezek összességének figyelembevétele képezheti az alapját egészségügyi forrásallokációs- és egyéb egészségpolitikai döntéseknek. (66)

1.3 Az életminőség mérése és –jelentősége

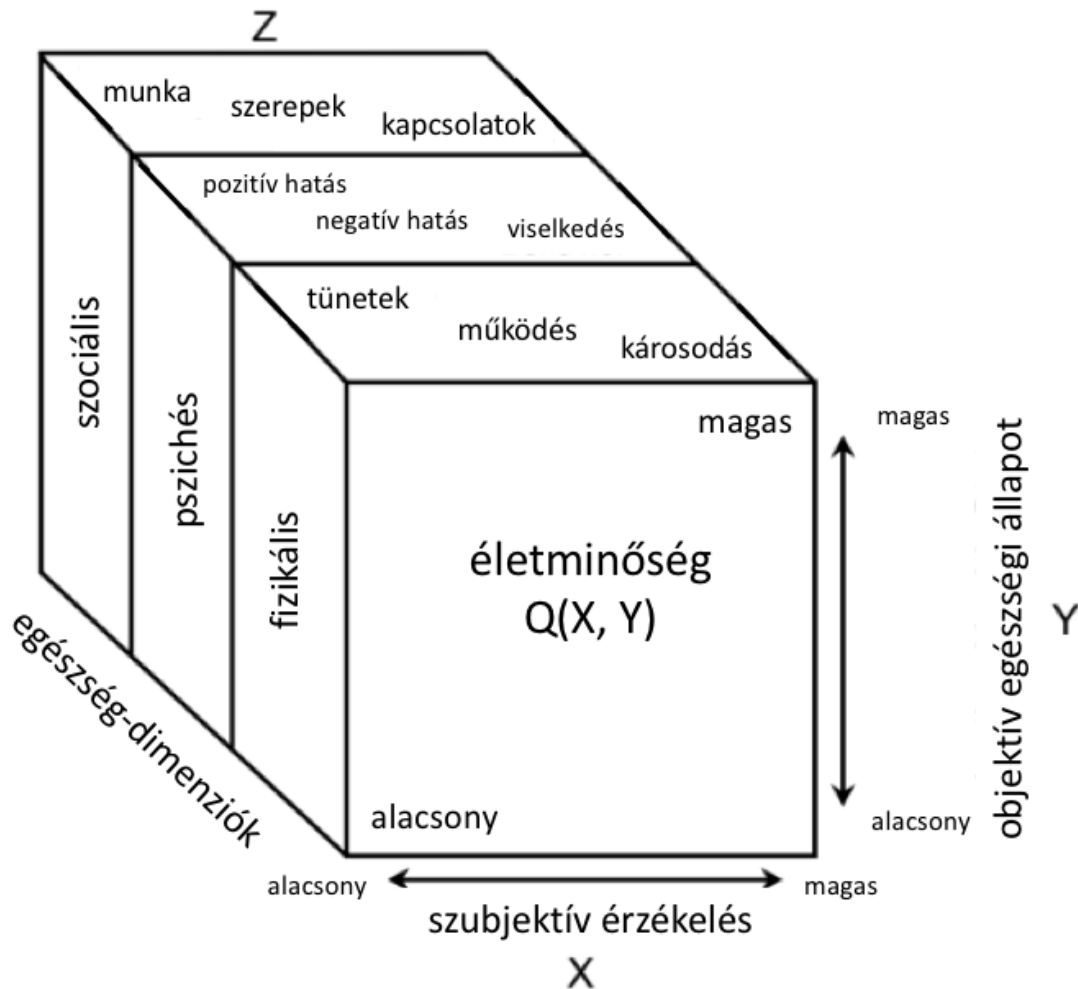
Az életminőség fogalma fiatalnak számít az orvostudományban: maga a kifejezés csupán 1966-ban került be az orvosi szakirodalomba. (67) Napjainkban (2018 első negyedéve) azonban a PubMed adatbázisában közel 320 000 életminőséggel foglalkozó cikk található.

A World Health Organization (WHO) definíciója szerint az életminőség az egyén percepciója az életben elfoglalt helyéről, annak a kulturális és értékrendszernek a kontextusában, amelyben ő maga él. (68) A fenti definíció, mint oly sokszor, érezhetően túl száraz és absztrakt. Többen, több alkalommal fogalmazták meg, hogy az életminőség fontos, de kevésbé megfogható, ami akkor válik igazán érezhetővé, ha hirtelen csökken a szintje. Valóban, egy kiegyensúlyozott, egészséges ember ritkán elmélkedik explicite az életminőségéről. Kiemeltem az egészséget, hiszen az életminőség csökkenését leginkább megbetegedések kapcsán lehet érzékelni. Az életminőség mérésekor a legkézenfekvőbb lenne feltenni a kérdést: Milyen az Ön életminősége? A válaszok azonban olyan

változatosak és szubjektívek lennének, ami lehetetlenné tenné az eredmények objektív összehasonlítását. Ehelyett az életminőség mérését dimenziókra bontjuk: egy dimenzió az élet, vagy magatartás, vagy érzékelés egy körülírt területe, amit vizsgálni szándékozunk. (69) Az egészség is egy dimenzió a sok közül, ami az életminőséget meghatározza, és ezt a dimenziót vizsgálja számos egészségügyi kutatás. Így alakult ki az egészséggel kapcsolatos életminőség fogalma, amelyet az életminőség szinonimájaként használok értekezéseimben.

Az orvoslás mára már túlhaladott biomedicinális modelljében a betegség valaminek a „hiányaként”, „elromlásaként” jelentkezik: a hiány pótlása, vagy az elromlott alkotórész „megjavítása” helyreállítja az egészséget. Ez a modell jól működött akkor, amikor a vezető halálokokat az akut kórképek (pl. fertőzés, baleset) jelentették. (70) Mára azonban a krónikus betegségek és ezek szövődményei vezetnek a halálozási statisztikákat, és róják a legnagyobb terhet az egészségügyre. Így ennek a felfogásnak a helyét mára már átvette a biopszichoszociális modell, amely a betegséget is multidimenzióval fogalommá tette, mint ahogy a WHO is az egészséget nem pusztán a betegség hiányaként definiálja. (71) A '80-as évekre tehető a szemléletváltás, amely során felismerték, hogy a gyógyításnak nem csupán a „betegség-mentességet” kell megcéloznia, hanem ezzel együtt a jó minőségű élet biztosítását is. Ezzel párhuzamosan kezdett el exponenciálisan növekedni az életminőséggel foglalkozó kutatások és irodalmi források száma. (71) A megbetegedés mértéke nem számszerűsíthető csupán a kórkép objektíven mérhető paraméterei (pl. infarktus kiterjedése, daganat nagysága) alapján, és szükség van pszichoszociális tényezők, illetve számos egyéb dimenzió (pl. funkcióbeli károsodás, csökkent önellátás, anyagi teher, stb.) számba vételére is. (72) Ezzel párhuzamosan kijelenthető, hogy két beteg, akiknek a klinikai paraméterei megegyeznek, saját betegségüket másképp élik meg. (69)

Testa és mtsai. még 1996-ban foglalták össze, hogy az életminőséget meghatározó fizikális, pszichés és szociális dimenziók további dimenziókra bonthatóak, és ezek objektíve és szubjektíve is mérhetőek: ezek egésze adja meg az életminőséget (lásd 4. ábra). (71)



4. ábra: Az életminőség mérésének összetevői (Testa és mtsai. alapján) (71)

Müller és mtsai. közel húsz évvel az előző munkacsoport után is hasonlóképp határozzák meg az életminőséget és annak mérését meghatározó dimenziókat, és csupán ezek további dimenzióiban eszközöltek módosításokat (szociális funkciók: szerepek és kapcsolatok; pszichés funkciók: hangulat és kogníció; fizikális funkciók: fájdalom és mobilitás). (73) Az egyre öregedő társadalom és a krónikus betegségek már említett növekvő aránya egyre nagyobb terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre, amelynek az erőforrásai azonban végesek. Így ezen források megfelelő elosztása és az egészségügyi beavatkozások költséghatékonyságának vizsgálata kiemelt jelentőséggel bír a 21. század egészségügyi rendszerében. Ezen vizsgálatok, sőt, egyre több gyógyszervizsgálat is, a betegség súlyosságának csökkenésén kívül a beavatkozással elérhető életminőség-nyereséget határozzák meg végpontként, így az életminőség számszerűsítése egyre inkább fontosá

válik. (73) Az orvosok, így a bőrgyógyászok is, hajlamosak azt gondolni, hogy képesek jól felmérni az adott betegség betegre nehezedő terhét, azonban ezt több klinikai vizsgálat is megcáfolta, amelyek során igazolták, hogy sok esetben kicsi a korreláció az orvosok által és a betegek által értékelt betegségteher-értékek között. (74)

Az EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) életminőség-munkacsoportjának legfrissebb, 2017-es vizsgálatában, többek között nyolc bőrgyógyász és három pszichológus részvételével, rendszerbe foglalták és különböző szempontok alapján értékelték, az életminőség mérésének hasznát a bőrgyógyászati klinikai gyakorlat számára. (74) Az eredményeket a 2. táblázat szemlélteti. A munkacsoport tagjai egymástól függetlenül nevezték meg azokat a területeket, ahol az életminőség mérésétől valamilyen hasznot várnak a klinikum területén, majd a válaszokat rendszerezték és kategorizálták.

Az életminőség mérése elősegíti a klinikai döntéshozatalt: azon kívül, hogy egy-egy betegség kezeléséhez már több ország adott terápiás irányelve előírja vagy legalábbis javasolja az életminőség mérését (pl. psoriasis vulgaris – DLQI), a terápiás döntések személyre szabottá is válhatnak. Továbbá az orvos és a beteg közösen hozhat meg kezelési célokat, hiszen több krónikus betegségben a beteg célja is az életminőség javítása, ami nem feltétlenül a teljes tünetmentességben nyilvánul meg. Ehhez szorosan kapcsolódik, hogy az életminőség mérésével a terápia is hatékonyan követhető és szükség szerint módosítható.

Amennyiben az orvos-beteg kommunikáció nem csupán a betegségre és annak medicinális vetületére redukálódik, hanem a betegnek fontos szubjektív szempontok is érvényesülnek (pl. a betegség kimondottan a magánéletben vagy a munkahelyi működésben okoz problémát), az javíthatja az orvos-beteg kommunikációt, hiszen az orvos ezáltal realizálhatja a betegség szubjektív terhét, ez pedig a betegben az orvos empátiás képességeinek javulásaként rögzül.

Fontos a betegségteher számszerűsítésének orvosra gyakorolt hatása: az életminőség nem feltétlenül függ össze a betegség klinikai súlyosságával, és egy klinikailag már gyógyult állapot is hathat negatívan az életminőségre. Az életminőség vizsgálata továbbá javítja a betegség kimenetelét (a beteg compliance-ének és terápiás adherenciájának javítása által, hiszen a beteg inkább hajlandó egy olyan orvosra bízni magát, aki figyelembe veszi a szubjektív betegségterhet), és a rutin bőrgyógyászati vizitek során nem feltétlenül számba

vett problémák szűrésére (pl. depresszió) is alkalmat ad, utóbbi esetben társszakmák képviselőit is bevonva a beteg kezelésébe.

Nem utolsósorban az életminőség mérésével az egészségügyi forráselosztás is optimalizálható. Az egészségügyi ellátók betegeknek nyújtott szolgáltatásainak hatékonysága mérhetővé válhat az életminőség javulása vagy éppen romlása által, és ez az ellátás azon területeire terelheti a figyelmet, amelyek javítása szükséges. A betegek „triázsolása” a betegség életminőségre gyakorolt aktuális negatív hatásának számszerűsítésével szintén optimalizálhatja a forrásallokációt (pl. akut vagy halasztható ellátás biztosítása).

2. táblázat: Az életminőség mérésének haszna a bőrgyógyászati klinikai gyakorlatban (Finlay és mtsai. alapján) (74)

klinikai döntéshozatal elősegítése	terápiás döntéshozatal javítása
	életminőség mérése irányelv alapján javasolt
	megosztott döntéshozatal orvos és beteg között
	kezelési cél meghatározása
	terápia monitorizálása
orvos-beteg kommunikáció javítása	orvos-beteg interakció javítása
	orvos-beteg párbeszéd támogatása
betegségteher számszerűsítése	az orvos szemszögéből
	a beteg szemszögéből
prognózis, utánkövetés, szűrés, adherencia javítása	klinikai állapot objektív és konzisztens felmérése
	betegségteher meghatározása javítja a prognózis felállítását
	életminőség változásának mérése javítja a compliance-t
	életminőség mérésével rejtett problémák szűrése
	betegségfolyás követése
	betegség-educáció individualizálása
klinikai források elosztása	életminőség-mérés guideline-ba építése
	klinikai szolgáltatások értékelése
	forrásallokáció javítása (akut vs. halasztható ellátás szükségessége, költségelosztás)

Részben a fentiek miatt is, egyesek szerint az életminőség mérése inkább tekinthető bemenetként a klinikai döntéshozatalban, mintsem egyes kezelések vagy beavatkozások kimenetelét mérő változóként. (75)

1.4 Életminőség-mércék

Kvantitatív értékben kifejezni az életminőséget, és az azt szubjektíven meghatározó tényezőket komplex feladat. Ahogyan korábban is említettem, direkt módon nehezen tudjuk az életminőséget globálisan és uniformizálható módon értékelni. Éppen ezért a gyakorlatban indirekt módon, az életminőséget meghatározó dimenziókat vizsgáljuk az arra vonatkozó kérdésekkel. A vizsgált alany válaszait numerikus pontszámokká alakítjuk, majd minden vizsgált dimenzió pontjai összesítve egy skálára helyezhetők. Az itt megjelenő numerikus eredmény kevéssé térhet el az életminőség kvalitatív értékétől, amennyiben a kérdések megfelelően lettek kiválasztva, és a kérdőív rendelkezik néhány fontos tulajdonsággal. (71) Ezek a tulajdonságok többek között egy mérce megbízhatósága, validitása és érzékenysége.

Egy mérce megbízhatósága vagy reprodukálhatósága jelenti azt, hogy a mért értéket nem befolyásolja a véletlen. A megbízhatóságot több változó határozza meg, ilyen például a belső konzisztencia (a mérce ugyanazt a dimenziót vizsgáló kérdéseire hasonló válaszok adása), a vizsgálat-újravizsgálat (a mércét ugyanolyan körülmények között ismételt alkalmazva állandó értékeket kapunk-e), és a vizsgálok közötti megbízhatóság (két vizsgálo ugyanazt a beteget felmérve ugyanazt az eredményt kapja). A mérce validitása jelenti, hogy valóban azt méri, amire tervezték, illetve jól megkülönböztet különböző (egészségi) állapotokat. A validitást meghatározza a tartalmi validitás, a kritérium validitás és a konstrukciós validitás fogalma. A tartalmi- vagy logikai validitás mutatja meg, hogy egy mérce a mérendő tulajdonság minden aspektusát lefedi-e. A kritérium validitás mérése során meghatározott kritériumok alapján különböző csoportokra osztott betegeknél vizsgáljuk, hogy a mérce alkalmazásával kapott eredmény alapján is ugyanígy csoportosíthatóak-e, azaz a mérce is képes ezeket a csoportokat jól megkülönböztetni. A kritérium validitáshoz tartozik az ismert csoport validitás, ekkor a betegek általában demográfiai (kor, nem, stb.) vagy az adott betegségekre vonatkozó jellemzők (pl. a betegség különböző fokú súlyossága) által elkülönített csoportjaiban vizsgáljuk, hogy az

életminőség szignifikánsan különbözik-e ezekben a csoportokban. A konvergencia validitás is a kritérium validitás egy formája, azt méri, hogy egy már validált és egy validálandó mérce eredményei milyen fokban korrelálnak egymással. Ugyanígy fontos tulajdonság egy kérdőív érzékenysége vagy rezponzivitása, ami azt jelenti, hogy az (egészségi) állapot változásai szignifikáns változást okoznak-e az életminőségben is. Nem utolsó sorban, egy mérce interpretálhatósága is kulcsfontosságú, azaz a mérce numerikus eredménye hogyan fordítható le életminőség-értékké. (69, 71, 72, 76)

Nemcsak a megfelelő mérce kiválasztása a fontos, hanem az életminőség mérésének kivitelezése, azaz a mérce gyakorlati alkalmazásának körülményei is, hiszen komolyan befolyásolhatják a mérés eredményét. A kérdőívet kitöltheti a vizsgált beteg, a vizsgáló, utóbbi esetben élőszavas vagy telefonos adatfelvétel lehetséges, illetve a beteg „helyettese” (pl. családtag) is, ha a beteg állapota például nem engedi meg az adekvát válaszadást, vagy kisgyermekes esetén. A beteg által végzett, ún. önkitöltős adatgyűjtés előnye, hogy egyszerűen kivitelezhető, nem igényel jelentős forrásokat, ugyanakkor nagyobb az esélye, hogy egy-egy válasz kihagyása vagy egy kérdés félreértelmezése a mérce eredményét megmásítja. (77) Előbbi hátrányokat küszöböli ki a vizsgáló által végzett adatgyűjtés, amihez azonban a vizsgáló megfelelő képzettsége alapvető fontosságú. A két módszer vegyítése a vizsgálói felügyelettel végzett önkitöltős adatgyűjtés, és a telefonos interjú is, amely utóbbi esetben azonban nem tanácsos bonyolult felépítésű mércét alkalmazni. (69)

Az életminőséget mérő eszközök két fő típusa a pszichometriai mércék, és a preferenciát, azaz hasznosságot mérő mércék. Előbbiek általában feleletválasztós kérdőívek formájában kerülnek alkalmazásra, és két altípusuk ismert: általános-, és betegség-specifikus életminőség mércék. A hasznosságot mérő mércékkel a vizsgált személynek mutatnak be és ajánlanak fel alternatív egészségi „kimeneteleket”, ezzel vizsgálva a beteg aktuális egészségi állapotáról alkotott képét. Két leggyakoribb képviselőjük a sztenderd játszma (standard gamble, SG) és az időalku (time trade-off, TTO) módszer. (78) Megjegyzendő, hogy pszichometriai mércék alkalmazásával is lehetséges indirekten hasznosságot mérni, mint ahogy az az alábbiakban bemutatásra kerül. (79)

1.4.1 Általános életminőség-mércék

Az általános életminőség-mércék bármilyen betegségben, populációban vagy egészségügyi beavatkozás vizsgálatára alkalmazhatóak, hátrányuk lehet azonban, hogy egy-egy betegségben nem eléggé érzékenyek az egészségi állapot kisfokú változásának kimutatásához. (69, 76) Az életminőség általános mérésére általában multidimenzionális, tehát az egészség több területét vizsgáló, és feleletválasztós kérdőíveket alkalmaznak. Két fő fajtájuk van: a profil típusú mércék minden vizsgált dimenziót külön pontoznak, így a mérce eredménye ezekkel a különálló pontszámokkal jellemezhető, míg az index típusú mérce egy pontszámában összesíti a válaszokat. (76) Egy mérce vagy profil, vagy index típusú, de egyes mércéknél a profilból is lehet indexet számolni (pl. SF-36). A kérdőívek különböznek abban, hogy melyek a vizsgált dimenziók, hány dimenziót vizsgálnak, illetve egy dimenzió belül hány válaszlehetőséget biztosítanak, tehát a válaszokat összegezve hány egészségi állapot rögzíthető velük. (80) További különbség, ami nem csak az általános mércékre vonatkozik, hogy a vizsgált időtáv nem ugyanaz: rákérdezhetnek az adott napra vonatkozó információkra (ami hasznos lehet, ha az adott tevékenység pl. naponta ismétlődik, de ritkább bekövetkezésnél a mérce veszít az érzékenységből, tehát például ha valaki hetente sportol, de a mérce időtávja egy nap, akkor a sportolás tényét a mérce nem fogja mérni), de a kérdések vonatkozhatnak az előző egy vagy négy hétre is, illetve lehetnek dimenzió nélküliek. Fontos még, hogy a mérce rendelkezésre áll-e a vizsgálat nyelvén validált formában, és javasolt figyelembe venni, hogy a mércét milyen céllal fejlesztették ki. Ugyanis egy klinikai mérce általában egyszerűen felépített, gyorsan kitölthető, ezáltal a mindennapi betegellátásban effektíven alkalmazható. Egy kutatási céllal fejlesztett mérce azonban összetett és hosszú lehet a klinikai munkában történő felhasználásra, azonban tudományos célra ideális. (81) Az alábbiakban a leggyakrabban alkalmazott általános mércéket ismertetem.

A Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36) az egészség nyolc dimenzióját (fizikai aktivitás, fizikai problémák okozta szerepkorlátozottság, testi fájdalom, általános egészség, vitalitás, társadalmi aktivitás, érzelmi problémák okozta szerepkorlátozottság, mentális egészség) 36 kérdésben vizsgáló mérce. Minden dimenziót különböző számú kérdésekkel mérnek fel, a végső eredmény 0-100 között változhat, ahol 0 a legrosszabb, 100 a legjobb életminőségnek felel meg. (82, 83) A mérce készítői azonban kiemelik, hogy a vizsgált dimenziók két csoportra bonthatók, így a mérce külön méri a fizikális és

a mentális vetületét az életminőségnek: a végeredmény csak az előbbi két vetület külön pontszámai alapján értékelhető, ami megnehezíti, hogy a mérce eredményét, azaz a bemért életminőséget, egyetlen számmal (index érték) jellemezni lehetne. (83) Az SF-36-ot legtöbbet vizsgált és jól validált mérce, sokan egyenesen referencia-mérceként tekintik az általános kérdőívek között, csupán reprodukálhatóságát tartják nem megfelelőnek. (84, 85) Ez a mérce az egyik leggyakrabban alkalmazott a bőrgyógyászatban: segítségével eddig többek között a pikkelysömör, az atopiás dermatitis, az acne, a rosacea, a krónikus csalánkiütés, a dermatomyositis, az alopecia areata, a vénás lábszárfekély és a pemphigus életminőséget befolyásoló hatását vizsgálták. (80, 85-92) Ezen kívül bőrgyógyászat-specifikus mércek validációs vizsgálatára is használták referencia-mérceként. (85) Validált magyar nyelvű verziója elérhető. (93)

A World Health Organization Quality of Life-100 (WHOQOL-100), illetve ennek továbbfejlesztett (és rövidebb) változata, a WHOQOL-BREF a WHO által kifejlesztett generikus mércek, kialakításukkor a fő szempont az életminőség kultúrákon átívelő aspektusainak mérhetővé tétele volt – ezt tartják a mérce fő előnyének is. (94) Előbbi 100, utóbbi 26 kérdésből áll, a vizsgált dimenziók között megtalálható az egészség fizikai, pszichés, szociális és spirituális vetülete is. Ez a generikus mérce tekinthető a legáltalánosabbnak, ugyanis az élet olyan területeit is vizsgálja, amelyek nincsenek hatással az egészséggel kapcsolatos életminőségre. (85) A WHOQOL-100 kérdőívet pikkelysömörben, míg a WHOQOL-BREF-et psoriasisban, atopiás dermatitisben, acnéban, krónikus csalánkiütésben, melasmában, vitiligóban és pemphigusban is használták. (8, 84, 85)

A Nottingham Health Profile (NHP) kérdőív az egészséget kifejezetten a laikusok szempontjából és nyelvezetével értelmezi és írja le a mérce válaszlehetőségeiben, ezért a beteg körében közkedvelt. (76) Két része közül az első kimondottan az egészségre vonatkozó 38 eldöntendő kérdést tartalmaz, 6 dimenzióra lebontva, a második rész pedig a mindennapi tevékenységekre kérdez rá, ez azonban elhagyható anélkül, hogy érdemben rontaná a mérce eredményét. (76, 84) Pikkelysömörben, ekcémában, hyperhidrosisban, herpes zosterben és krónikus csalánkiütésben is alkalmazták már. (84, 85) Validációs vizsgálatokban gyengén korrelált a Dermatology Life Quality Index (DLQI) bőrgyógyászat specifikus mércevel. (85)

Az EQ-5D általános életminőség-mérce a Módszerek c. fejezetben kerül részletesen bemutatásra.

1.4.2 Bőrgyógyászat-specifikus életminőség-mércék

Az itt ismertetett mércék közös jellemzője, hogy nagyobb érzékenységgel vizsgálják az életminőség azon területeit, amire a bőrbetegségeknek nagyobb hatása lehet (pl. ruházkodás, kinézet, szégyenérzet). (84) Ám kizárólagos használatuk nem javasolt: egy generikus mérce hozzáadásával ugyanis az életminőség szélesebb vetületét felmérhetjük, illetve jobban összehasonlíthatóvá válnak olyan bőrbetegségek, amelyek az általános életminőséget is befolyásolják. (85)

A legszélesebb körben használt DLQI a Módszerek c. fejezetben kerül részletesen bemutatásra.

A Skindex-29 kérdőív a tünetek, érzések és funkciók dimenzióiban vizsgálja a bőrbetegségek életminőségre gyakorolt hatását, a mérce eredményét a három dimenzió pontszámainak összesítésével kapjuk. (95) A nagyobb pontszám rosszabb életminőséget jelent. Kiemelik, hogy a kérdőív rendkívül nagy hangsúllyal méri a bőrbetegségek emocionális hatásait. (84) A mérce validitási vizsgálatait több országban, nagyszámú és heterogén populációs mintán végezték, megbízhatósága kitűnőnek bizonyult, validitása magas, érzékenységét is igazolták. (84, 85) Ezen kívül több betegség-specifikus mérce validitásának felméréséhez is alkalmazták referencia-mérceként, a SF-36-hoz hasonlóan. (85) Bőrbetegségek széles palettáját vizsgálták a segítségével, a fent már gyakran említett bőrbetegségeken kívül olyan ritkábban értékelt kórképekben is, mint például a HIV-asszociált bőrbetegségek, a jóindulatú bőrnövedékek, a pigmentált anyajegyek, vagy a köröm gombás fertőzései. Alkalmazták pemphigusos betegek életminőségének vizsgálatára is (amely szignifikánsan csökkent), és szignifikáns összefüggést találtak a PGA és Ikeda-index értékekkel is. (91)

A mérce rövidebb verziói a Skindex-16 és -17. Előbbit a Skindex-29 bizonyos kérdéseinek (amelyekre a páciensek több, mint fele a „soha” választ adta, vagy ugyanúgy válaszolt) elhagyásával hozták létre, utóbbit pedig az anyamérce pszichometriai analizálásával és optimalizálásával. (84, 85) Mindkét mércét validálták, és használták számos bőrbetegségben (pl. seborrhoeás dermatitis, acne, melasma). (85) A Skindex-17-et alkalmazták már tünetmentes, remisszióban levő pemphigusos betegek vizsgálatára is,

ahol igazolták, hogy az aktív pemphigusos tünetek jelentősebben rontják az életminőséget, mint a remisszióban lévők. (96) Mind a Skindex-29-nek, mind a -16-nak elérhető magyar nyelvű, validált verziója.

A Dermatology-specific Quality of Life (DSQL) mércét csupán acne- és kontaktdermatitis-betegeken vizsgálták és validálták, az 52 kérdés nagy része a SF-36-ból és klinikai megfigyelésekből származik. Szélesebb körű felhasználása további validációs vizsgálatokat igényelne. (85)

Az előző mércéhez hasonlóan, a Dermatology Quality of Life Scales (DQOLS) is csupán kevés bőrbetegségben (psoriasisban, nonmelanoma bőrdaganatokban és krónikus urticariában) került eddig alkalmazásra, a DLQI-t referenciaként használva, validitását jónak találták. (85, 97)

A VQ-Dermato kimondottan a krónikus bőrbetegségek vizsgálatára megalkotott, csak francia nyelven elérhető, validált mérce. (98) Hasonlóan csak német nyelven elérhető az egyébként valid és jó megízhatóságú a Deutsches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen (DIELH) mérce is. (99)

1.4.3 Hólyagos bőrbetegség-specifikus életminőség mércék

Az életminőséget hólyagos bőrbetegségekben számos országban több alkalommal is vizsgálták már, azonban csupán három mércéről tudunk az irodalomból, amelyek hólyagos bőrbetegség-specifikusak. (100) Ugyanakkor igazolt tény, hogy a betegség-specifikus kérdőívek képesek a legérzékenyebben megmutatni és követni egy beteg egészségi állapotának változásait. (101) Az Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) kérdőívet Sebaratnam és mtsai. fejlesztették ki. (101) A munkacsoport a mérce validációs vizsgálata során igazolta, hogy az ABQOL közepesen korrelál az ABSIS ($r_s=0,48$) és PDAI ($r_s=0,42$) PV-ban alkalmazott betegsúlyosság-mércékkel, a DLQI-val ($r_s=0,64$) és a SF-36-tal ($r_s=0,51$), megbízhatósága elfogadható volt. Kiemelték ugyanakkor, hogy a vizsgált betegek többsége remisszióban volt, közöttük is a PV és a bullosus pemphigoid (BP) esetek voltak felülreprezentálva ($n=53/70$), és a mérce különösen a pszichoszociális teher felmérésében jobban teljesített, mint a SF-36.

Kimondottan a kezelés életminőséget befolyásoló hatását vizsgálja a Treatment of Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (TABQOL) mérce hólyagos bőrbetegeknél. (102) A TABQOL a betegség aktivitásától függetlenül érzékeny mércéje az

életminőségnek ebben a betegpopulációban, ráadásul erősen korrelál az ABQOL és DLQI mércékkel. Használatával kimutatható és megérthető, hogy az adekvát kezelés (és annak mellékhatásai) milyen mértékben befolyásolják a beteg életminőségét.

A hólyagos bőrbetegségek egy speciális alcsoportját öröklődő, genetikailag meghatározott kórképek képezik, ezeket összefoglalóan epidermolysis bullosa (EB)-csoportnak nevezik. A Quality of Life in EB (QOLEB) kérdőív ezen betegek életminőségének validált mércéje. (100, 103)

1.4.4 Hasznosság és életminőséggel korrigált életév fogalma

Egy-egy egészségi állapot preferáltságának mértékét a hasznosság fogalmával lehet leírni. A hasznosság fogalma az egészség-gazdaságtanban azt mutatja meg, hogy egy beteg mennyire értékeli az aktuális egészségi állapotát, illetve mennyire értékelné egy hipotetikus egészségi állapot megvalósulását. (104) Az értékelés, azaz az egyén preferenciájának konkretizálása történhet időben (pl. inkább élne rövidebb ideig, de teljes egészségben) kifejezve, vagy más betegséggel összehasonlítva (pl. inkább szenvedne ekcémában, mint pikkelysömörben). (81, 105) A hasznosság tehát a beteg egészségi állapotát, és ennek az állapotnak az értékét tükrözi, értéke általában 0-1 között változik, de negatív értéket is felvehet. (106) A 0 felel meg a halálnak, az 1 a teljes egészség állapotának, a negatív értékek a halálnál is rosszabb állapotot tükröznek. (69)

A hasznosság, amely egy életminőség-értéknek is megfeleltethető, az életminőséggel korrigált életévek [quality-adjusted life years (QALY)] számításához szükséges: az adott egészségi állapotban eltöltött időt megszorozva (gyakorlatilag súlyozva) az ahhoz tartozó hasznossággal megadja az állapotban eltöltött QALY-t. (107) Tehát egy, teljes egészségben eltöltött életév 1 QALY-nak felel meg. Ha például egy beteg 10 évig él egy olyan állapotban, amelynek a hasznosságát egy önkitöltős mérce alkalmazásával csupán 0,5-re tartotta, akkor ez $10 \times 0,5 = 5$ életminőséggel korrigált életévnek felel meg. Ha egy kezelés egy évvel meghosszabbítja a fenti beteg életét (11 év), és ráadásul az így elért állapot hasznossága (áttételesen a beteg életminősége is) 0,7-re növekszik, akkor a kezelés által elért QALY $11 \times 0,7 = 7,7$; tehát 2,7-del növekszik. A QALY-t tehát különböző kezelések, illetve beavatkozások költség-hatékonyságának vizsgálatához használják fel. Az egészségügyi beavatkozások és terápiák költséghatékonyságának bizonyítása amellet, hogy ez a beteg és a betegség gyógyítása szempontjából sem

elhanyagolható, alapvető fontosságú ahhoz, hogy ezen beavatkozások a társadalombiztosítás által támogatott körbe befogadásra kerüljenek, hiszen nem közömbös, hogy milyen áron biztosítható a QALY növekedése. (70) Magyarországon például nem támogatható az a terápia, amely alkalmazásával egységnyi QALY nyereség költsége meghaladja az egy főre jutó GDP háromszorosát, ez egyébként megfelel a WHO ajánlásának is. (108, 109) Ez az összeg 2016-ban (vizsgálatunk költségszámításának évében) Magyarországon a Világbank adatai alapján $3 \times 12\,820 \text{ USD} = 38\,460 \text{ USD}$ (~10 824 182 HUF, 2016-os átlagos USD-HUF középárfolyamon, Magyar Nemzeti Bank) volt. (110)

A fentiekből könnyen belátható, hogy a QALY egy számban fejezi ki a beavatkozás által biztosított, években mért túlélést, illetve a beavatkozással elérhető életminőség-nyereséget. Továbbá, mivel nem betegség-, vagy állapot-specifikus, ezért általánosan használható az egészségügy területén. (107) A QALY koncepciójának alkalmazásával egyidejűleg, ha nem is explicit módon, de elfogadjuk, hogy az egészség, amit maximalizálni szeretnénk, az az értékkel súlyozott idő, amelyet életünk során „felhalmozunk”. Továbbá az egészség, vagy annak változása, úgy mérhető, ha értékeljük az egyes állapotokban eltöltött időt. A QALY hagyományos értelemben az egészségnyereség értékelésére szolgál. Ám ennek az egészségnyereségnek anyagi korlátai lehetnek, így az egészségügyi döntéshozatal során ezen korlátok figyelembevételével próbáljuk az egészségnyereséget maximalizálni, ehhez is nyújt többek között segítséget a QALY. (111)

1.4.4.1 Direkt hasznosság-mérés: VAS, SG, TTO

Az életminőség-súlyok, ill. hasznosság direkt méréséhez valós vagy lehetséges állapotokat definiálunk, majd ezek értékelését kérjük betegektől, vagy az egészséges populáció tagjaitól. (112) A direkt hasznosság-mérés legegyszerűbb módja a vizuális analóg skála (VAS) alkalmazása, amely egy függőleges vonal, felső végén a lehető legjobb (100, vagy 1), alsó végén a lehető legrosszabb (0) egészségi állapottal. Ezen két érték között kell a vizsgált személynek jelölnie, hogy az adott egészségi állapotot, vagy két különböző állapotot egymáshoz képest hol helyezne el. A VAS-ra jellemző, hogy a válaszadás nem döntésen, hanem értékelésen alapul, illetve a vizsgált alanyok nem

szívesen jelölik be a mérce két szélső, vagy az ahhoz közelítő értékeket. (113, 114) Így általában a VAS-sal nyert információt pontatlanabbnak tartják egyéb mércék eredményeihez képest, egyszerűsége azonban vitathatatlan. (107)

A sztenderd játszma (SG) során a vizsgált személynek két lehetőséget ajánlunk fel: az egyik az adott (vagy jelenlegi) állapotban maradás teljes biztonsággal, vagy egy bizonytalan kimenetelű kezelés lehetőségét. Utóbbi eredménye lehet a teljes egészség, de a halál is. A teljes egészség esélyét addig változtatjuk, amíg a vizsgált személy nem képes dönteni a két alternatíva (aktuális állapot vagy kezelés) között: az így regisztrált esély (a teljes egészségre) gyakorlatilag az adott állapot hasznosságával egyenlő. (115)

Az időalku (TTO) módszere, hasonlóképp a SG-hez, két lehetőség közötti döntésen alapul, így a hasznosság értéket implicite adja meg. A vizsgált alanyak itt is két alternatív állapotot kínálnak választásra: az aktuális vagy hipotetikus állapotban maradás x ideig, vagy teljes egészségben élni, de kevesebb ideig, mint x . A döntés lényege tehát az, hogy még a potenciálisan hátralevő évekből valaki hány évet áldozna fel a teljes egészségért cserébe. (115, 116)

1.4.4.2 Indirekt hasznosság-mérés

Az általános, pszichometriai életminőség-mércék is felhasználhatók indirekt módon a hasznosság mérésére. Ezen mércék alkalmazásával jól definiált, kvantitatív életminőség értékeket kapunk eredményül, amelyek hasznosságát nagyszámú, akár lakossági mintán is bemérhetjük, pl. egy direkt hasznosságmérce alkalmazásával. Ha a pszichometriai mérce minden lehetséges kimeneteléhez hozzárendelünk egy hasznosság-értéket, akkor a mérce későbbi kitöltői is, indirekt módon, az ugyanezen kimenetelhez tartozó hasznosságot kapják eredményül. (80, 107)

Az alkalmazható mércék közül a költség-hatékonysági vizsgálatokhoz Európában leggyakrabban használt EQ-5D-t a Módszerek c. fejezetben ismertetem részletesen. (79, 117) A szintén elterjedt Short-Form Six-Dimension (SF-6D) a SF-36 általános életminőség mérce eredményeit veszi alapul, az ezekhez tartozó hasznosságokat populációs mintán a SG-lel értékelték, továbbá igazolták, hogy a mérce valid alternatívája ($r_s=0,71$) az EQ-5D-nak a hasznosság mérésére. (82, 107, 118, 119) Alkalmazásával közel 18 000 különböző egészségi állapot hasznosságának bemérése lehetséges. (80)

Bőrgyógyászati betegségek közül eddig krónikus urticariában, pikkelysömörben és atopiás dermatitisben alkalmazták a SF-6D-t a hasznosság vizsgálatára, azonban a mérce hatékonyságát kimondottan bőrgyógyászati betegségekben még nem vizsgálták. (80, 120, 121)

A Health Utility Index (HUI) szintén egy általános életminőség-mérce, amely hasznosság-mérésre is alkalmas, populációs mintán a mércével potenciálisan leírható csaknem egymillió állapothoz hasznosságot a VAS és SG módszerekkel rendeltek. (80, 122) Bőrgyógyászati alkalmazásáról ezidáig nem közöltek eredményeket. A HUI két változata, a HUI Mark 2 (HUI2) és HUI Mark 3 (HUI3) nem is az életminőség, hanem kifejezetten hasznosság-számítás céljából került kifejlesztésre. A HUI2 és HUI3 egymás kiegészítőjeként fogható fel, mivel nem pontosan ugyanazokat a dimenziókat vizsgálják. (123)

Az Assessment of Quality of Life (AQoL), illetve Quality of Well-Being Index Self-Administered Version (QWB-SA) generikus mércék, amelyek szintén alkalmasak a hasznosság indirekt mérésére, a bőrgyógyászatban szintén nem terjedtek el. (119, 124)

Egy vizsgálat a fenti, indirekt hasznosság-mércék között (az AQoL-t nem vizsgálták) szignifikáns és legalább közepesen erős korrelációt írt le, és csupán az EQ-5D és a HUI használatával volt nehezebb „túl jó” életminőségű állapotokat egymástól megkülönböztetni (plafonhatás). (119) A mércék között egy sem volt azonban, aminek a használatát egyértelműen preferálni lehetne a többi rovására.

Tudva azt, hogy a bőrbetegségek milyen mértékben képesek negatívan befolyásolni a betegek életét, feltűnő, hogy milyen kevés hasznosság-vizsgálatról található adat a bőrgyógyászat területén, más területekhez képest, pl. onkológia, reumatológia. (80, 125, 126) A pemphigus, illetve a kezelés okozta mellékhatások életminőséget negatívan befolyásoló hatása is ismert tény, amellyel több kutatás foglalkozott már. (8, 53, 127) Eddig azonban egészségi hasznosság értékeket nem mértek pemphigusos betegek körében, ami alapot szolgáltatna a betegséget érintő költséghatékonysági vizsgálatok elvégzéséhez.

1.5 A betegségköltség vizsgálata

Egy-egy betegség költségének vizsgálatával (cost-of-illness study) annak gazdasági terhét célozzák felmérni különböző perspektívából. Az ezen vizsgálatok mögött húzódó feltételezés az, hogy egy betegség költsége a teljes gyógyulás gazdasági hasznával egyezik meg. (128)

A cost-of-illness vizsgálatok legfontosabb előnyei, hogy általuk fontos információt nyerhetünk a betegségek anyagi és globális terhéről, egészségpolitikai döntéseket készíthetnek elő vagy befolyásolhatnak (egyéb költséghatékonysági vizsgálatokkal kiegészítve), illetve adott betegségen belül azonosíthatók és így fejleszthetők a legtöbb költséget felemésztő területek. (129, 130)

Habár a betegségköltség-vizsgálatokat alkalmazzák a legrégebben és viszonylag gyakran az egészségügy gazdasági célú értékelésére, értéküket mégis sokan megkérdőjelezik. Utóbbiak azzal érvelnek, hogy a költségek önmagukban nem döntenek el, hogy melyik beavatkozás vagy befektetés hatékonyabb, vagy hogy a költségbecslés csupán egy elérhetetlen állapot (azaz egy betegség végleges eradikálása) jelentette megtakarítás számszerűsít, vagy hogy azon betegségek gyógyítására irányuló intézkedéseket részesítenék indokolatlanul előnyben, amelyeknek magasabb a költségterhe. (129)

A betegségköltség-vizsgálatokat több szempont szerint lehet csoportosítani. A betegségek költségét és azok elemzését tekinthetjük különböző nézőpontokból, hiszen nem mindegy, mi mindent számítunk költségként, és a költségszámítások eredménye sem feltétlenül kedvező minden szempontból nézve. A legszélesebb, és leggyakrabban alkalmazott nézőpont a társadalmi, mert így a források felhasználásának teljes körét figyelembe vehetjük, és az összes egészség-következmény felmérhetővé válik, függetlenül attól, hogy kinél jelentkezik nyereségként vagy veszteségként. De végezhető költségvizsgálat többek között a beteg, annak családja, vagy az egészségbiztosító nézőpontjából is: értelemszerűen a perspektíva szűkítésével a költségek elemzésének is szűkebb lesz a látóköre. (131)

Hasonlóan tudományos vizsgálatokhoz, a költségvizsgálatok lehetnek retrospektívek és prospektívek. Előbbi előnye, hogy kevésbé időigényes, és különösen hasznos olyan betegségek vizsgálata esetén, amelyek lefolyása hosszú. Hátránya, hogy a múltból

származó adatok nem feltétlenül felelnek meg az aktuális vizsgálat számára, és a vizsgált személyek az emlékek torzulása miatt helytelen adatokat adhatnak meg.

Az epidemiológiai adathasználatot alapul véve megkülönböztetnek prevalencia- és incidencia-alapú költségvizsgálatokat. Előbbivel az egy adott időtartam alatt meglévő összes eset költségét számolják ki, utóbbival azonban egy adott időtartam alatt újonnan diagnosztizált esetek élettartam-költségét kalkulálják. A két módszer elve abban különbözik, hogy a prevalencia-alapú vizsgálatok a betegség költségeit arra az időszakra vonatkoztatják, amikor ezek a költségek keletkeznek, vagy amely időszakokra ezek vonatkoznak. Az incidencia-vizsgálatoknál viszont a betegség okozta költségfolyam akkor kezdődik, amikor a betegség maga is kezdődik, így a jövőbeli költségeket jelenértékre diszkontálják, és ahhoz az időszakhoz (általában évhez) kötik, amikor a betegség először megjelent. (128, 132)

A fenti két módszert az is megkülönbözteti, hogy míg prevalencia-vizsgálatok esetén a vizsgált időszakra vonatkozó költség ismert, és ezt „osztjuk szét” kisebb kategóriákba, addig incidencia-vizsgálatoknál, jellegükből adódóan, a kisebb kategóriák költségeit kapjuk meg előbb, majd ezekből számítható az összes ráfordított költség. Az előbbi a top-down, utóbbi a bottom-up módszer. (76, 128)

1.5.1 Költségkategóriák

A költségeknek két fajtája van: direkt és indirekt; ezeket igyekeznek monetárisan kifejezni, azaz adott pénznemben megadni. (130) A betegségköltségeknek két fajtája van: direkt és indirekt, a direkt költségeken belül pedig megkülönböztetünk egészségügyi és nem egészségügyi költségeket. Direkt egészségügyi költségnek nevezzük az egészségügyi ellátáshoz közvetlenül kapcsolódó erőforrások (pl. járó- vagy fekvőbeteg-ellátás és kezelések) költségeit. A direkt, nem egészségügyi költségek ezzel szemben a betegséggel összefüggő, ám az egészségügyön kívül álló forrásokat is igényelnek (pl. utazás, nem-egészségügyi ápolás, stb.) vagy a betegséghez kapcsolódó háztartási kiadások.

Egy betegség direkt egészségügyi költségeit felmérni nem tűnik komplikáltnak, ha ismerjük az egészségügyi ellátórendszer finanszírozási protokolljait, azaz milyen költséggel jár például egy szakorvosi vizsgálat, egy hasi ultrahang-vizsgálat, vagy egy adott gyógyszer adott ideig történő szedése. A direkt, nem egészségügyi költségek között

is van könnyedén számszerűsíthető, pl. az utazás költségei, vagy megnövekedett háztartási kiadások, ám az ún. informális gondozás költségeit számszerűsíteni nehezebb. Informális gondozásnak nevezzük a család, barátok vagy ismerősök által biztosított, nem finanszírozott gondozást vagy ellátást, amelyért nem jár direkt anyagi kompenzáció sem. (128, 133) Az informális gondozás inkább felfogható tágabb értelemben segítségnyújtásként, és nem feltétlenül csupán egészségügyi vetülete van (pl. a bevásárlás is informális gondozásnak minősülhet). Ahogy növekszik a krónikus betegségek aránya, illetve a várható élettartam, úgy veszik egyre gyakrabban igénybe a gondozásnak ezen formáját, ami egyébként is egy beteg ápolásának legnagyobb részét teszi ki. Egy 2017-es metaanalízisben Beretzky és mtsai. 2006-2016 között végzett keresztmetszeti kérdőíves felméréseket vizsgálva azt találták, hogy Magyarországon a megelőző években a krónikus betegségben szenvedők 27%-a részesült informális gondozásban, ami átlagosan heti 7,5 órát tett ki. (134)

Az informális gondozást végző személyt, a segítségnyújtás öröme mellett, érheti objektív, azaz anyagi jellegű és időben mérhető hátrány, illetve jelenthet ez szubjektív, negatív élményt is, ami az életminőséget csökkentheti. (133)

Az informális gondozás felfogható költségként, hiszen a gondozó a gondozás idejére kieshet a munkából, kevesebb ideje jut szabadidős elfoglaltságokra, illetve az ellátás okozta fáradtságot is ki kell pihennie. Az ún. nem fizetett munkaidő gazdasági felbecsülésére jól bevett módszer az, hogy meghatározzák az elvégzett munkáért kapható munkaerőpiaci bért: azaz a laikus ápolónak mennyit fizettek volna az ápolásért, vagy fordítva, egy szakmabeli ápoló mennyi fizetést kapott volna az ápolásért. Az ápolásra fordított szabadidő felmérése még nehezebb, hiszen szabadidős tevékenységekhez nehéz anyagi vonzatot szabni: egyesek az „elveszett” szabadidő értékelésére az okozott életminőség-csökkenés mérését javasolják. (128)

Indirekt költségnek nevezzük azt, ami a betegség okozta termelékenység-csökkenés (pl. munkából kiesés), rokkantság vagy korai halálozás áttételes gazdasági következménye. (128, 129) Ezen belül különböztetik meg a presenteeism és az absenteeism fogalmait. Az előbbi a munkaképesség részleges, de nem teljes csökkenését, míg utóbbi a teljes munkából való kiesést jelenti. A produktív-csökkenés, azaz az indirekt költségek felmérése sem magától értetődő: a betegség miatt meg nem kapott jövőbeli fizetések jelenértéket kell meghatároznunk és összegeznünk, hiszen a fizetés az, amit

produktivitásunkért cserébe kapunk, ez az ún. emberi tőke megközelítés. Más kérdés, hogy ez a bevétel-kiesés (azaz költség) a beteg, vagy a társadalom számára költség, hiszen a munkából kiesett munkavállaló pótolható. A helyettesített időszak alatt a termelékenység kezdetben csökkenhet, majd visszaállhat, azonban nem mindegy, hogy magát a helyettesítést mennyire könnyű megoldani, ez függhet a munkaerő-piac aktuális helyzetétől, vagy az újonnan felmerülő termelési átszervezés nehézségeitől. Sokan ezen átmeneti időszak okozta termelékenység-csökkenést tartják a valódi indirekt költségnek, és ezt az időszakot hívjuk súrlódási időszaknak, költségvonzatát pedig súrlódási költségnek. Utóbbi azonban, az emberi tőke megközelítéshez képest, sokkal több adatot igényel, értéke pedig sokkal inkább változékony, mivel a makroökonómiai környezet jelentősen befolyásolja. (128)

1.5.2 Bőrgyógyászati betegségek költségei

A nemzetközi szakirodalomban a krónikus bőrbetegségek közül Nyugat- és Észak-Európában, illetve az Egyesült Államokban a psoriasis betegségterhét vizsgálták a legtöbbit, és ezek során igazolták, hogy a biológiai terápia vonja maga után a legtöbb költséget (15 790-20 508 euró/beteg/év), azonban az így kezelt betegeknek a legjobb az életminősége is. (135, 136) A kézekcéma betegségterhét vizsgáló kutatások összefoglalása során kimutatták, hogy itt a termelékenység-csökkenés jelenti a fő költségtételt (azonban a kézekcéma legmagasabb éves, betegenkénti költségterhe eléri a psoriasis jelentette átlagköltséget). (137) Továbbá külön-külön vizsgálták már az atopiás dermatitis, a bőrbetegségek okozta viszketés, a melanoma és a nem-melanoma bőrdaganatok jelentette költségeket is: nagy változatosságot láthatunk a költségek megoszlásában (71 USD – 25 000 USD/év/fő), és abban is, hogy ezek miként oszlanak meg a direkt és indirekt kategóriák között. (138-141) Egy 2004-es kutatás az Egyesült Államokban mérte fel egyes bőrbetegségek betegségterhét, a vizsgált kórképek közül a krónikus sebek és -fekélyek, a melanoma és az acne járt a legnagyobb anyagi teherrel; emellett összességében a bőrbetegségek csaknem 29 milliárd USD éves költségteherrel jártak. (142) Ezt a vizsgálatot ismételték meg gyakorlatilag 2013-ban, szintén az Egyesült Államokban, és azt találták, hogy ez a költségtéher 75 milliárd dollárra nőtt (ami az inflációt, illetve a kismértékben eltérő vizsgálati metodikát figyelembe véve 1,7-szeres növekedésnek felel meg). Az egyes bőrbetegségek költség-alapú sorrendjében is történt

változás, itt a bőr fertőzések eredetű betegségei, a nem daganatos eredetű bőrnövedékek és a bőr sebei és égései állnak az első három helyen. A hólyagos bőrbetegségek költségei (gyógyszeres kezelés nélkül) évi 133 millió dollárt tettek ki. (143)

A bőrgyógyászati betegségek közül Magyarországon a psoriasis (2 646 225 Ft/beteg/év, 2012), az arthropathiás psoriasis (1 393 402 Ft/beteg/év, 2007) és a scleroderma (2 405 000 Ft/beteg/év, 2006) költségterhét vizsgálták már. A psoriasis költségei közül a biológiai terápia és a munkából való kiesés volt a legjelentősebb anyagi teher. (135, 144)

A scleroderma költsége hasonló az arthropathiás psoriasiséhoz, itt azonban az indirekt költségek, azon belül is a termelékenység-csökkenés volt a legjelentősebb tétel. (145)

A pemphigus költségterhét eddig szintén kevesen vizsgálták: az USA-ban a pemphigus miatti hospitalizációk, Kanadában pedig a rituximab kezelés előtti és utáni költségeket mérték fel, és mindkét vizsgálat jelentősnek találta a pemphigus költségterhét. (9, 10) Azonban a pemphigus költségeit átfogóan, társadalmi nézőpontból eddig még nemzetközi szinten sem vizsgálták.

2 Célkitűzések

Kutatásunk céljai az alábbiak voltak:

- I. Magyarországi pemphigusos betegek egészségi állapotának és életminőségének felmérése.
 - a. Az EQ-5D alkalmazása az életminőség felmérésére pemphigusos betegcsoportban.
 - b. A pemphigus által leginkább érintett életminőség-dimenziók, és az életminőséget leginkább befolyásoló tényezők azonosítása.
 - c. Az EQ-5D alkalmazhatóságának, konvergencia- és ismert csoport validitásának mérése pemphigusban.
 - d. A pemphigusos betegek EQ-5D-val mért életminőségének összehasonlítása a hazai psoriasisos betegek életminőségével.
 - e. Egészségügyi hasznosságértékek számítása, és ezáltal költséghatékonysági elemzésekhez alapadatok közlése.
- II. A pemphigus költségeinek felmérése Magyarországon.
 - a. A pemphigushoz kapcsolódó direkt egészségügyi, direkt nem-egészségügyi és indirekt költségek meghatározása.
 - b. A legnagyobb költségtételek azonosítása.

3 Módszerek

3.1 A vizsgálat felépítése

2014 decembere és 2017 júniusa között beavatkozással nem járó, keresztmetszeti kérdőíves adatgyűjtést végeztünk az alábbi négy magyarországi egyetemi bőrgyógyászati klinika részvételével:

- Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
- Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
- Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinika
- Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (engedély száma: ETT-TUKEB 27416-3/2016/EKU).

A keresztmetszeti vizsgálatba a rutinszerű szakorvosi járó- vagy fekvőbeteg-ellátás keretében egymást követően megjelent, 18. életévüket betöltött és a pemphigus bármely formájával diagnosztizált betegek kerültek beválasztásra, írásos tájékozott beleegyezést követően.

3.2 Kérdőíves adatgyűjtés

A kutatásban használt kérdőívet a Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék és a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr –, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika kutatói közösen állították össze.

A kérdőív két részből épült fel, az első részt a betegek, míg a második részt kezelőorvosaik töltötték ki. A betegkérdőívben demográfiai adatokra, munkaviszonyra, társbetegségekre, egészségügyi erőforrások igénybevételére, általános egészségi állapotra és életminőségre vonatkozó adatokat gyűjtöttünk. Utóbbit validált, magyar nyelvű, standardizált életminőség-mércékkel mértük. A kérdőív második felében az

orvosok felmérték a beteg állapotát és áttekintették a betegek dokumentációját. Az orvos kérdőív kérdései a betegség jellemzőire, a kórtörténetre, betegség-súlyosságra és az alkalmazott kezelésekre vonatkoztak.

3.3 Klinikai mércék

3.3.1 EQ-5D-5L (ld. Melléklet)

Az EuroQol munkacsoport 1987-ben kezdte meg egy általános életminőség-mérce kifejlesztését, amely betegségtől függetlenül képes az egészségi állapot mérésére, és ezzel forrásallokációs döntések és költséghatékonysági vizsgálatok alapját képezheti. Ennek a fejlesztésnek az eredménye egy, az életminőség öt dimenzióját vizsgáló, önkitöltős mérce, az EQ-5D, illetve ennek első verziója, a vizsgált dimenziókra három válaszlehetőséget biztosító EQ-5D-3L. (146) Majd 2009-ben, az előbbi mércével összegyűlt tapasztalatok alapján, valamint a fejlesztés igényét figyelembe véve – főként a mérce érzékenységének javítását tűzték ki célul – létrehozták a továbbra is öt dimenziót, de már öt lépcsőben vizsgáló EQ-5D-5L mércét. (125, 147) Validációs vizsgálatokkal igazolták is, hogy az ötszintű mérce kivitelezhetősége, megbízhatósága és érzékenysége jobb, mint a korábbi verzióé. (146-149)

Vizsgálatunkban az EQ-5D-5L validált magyar nyelvű verzióját használtuk, amelyet a szerzői jogokat birtokló EuroQol Research Foundation engedélyezett. A továbbiakban az EQ-5D rövidítést használom a kutatásunk kapcsán, és külön jelzem, ahol az EQ-5D-3L kérdőívről esik szó.

Az EQ-5D, általános jellegéből adódóan, a betegségek széles skálájának összehasonlítására nyújt lehetőséget, és az ebből nyert adatok az általános populáció adataival is összevethetők. Ezen kívül a mércével leírt egészségi állapotokhoz populációs mintán bemért és meghatározott hasznosságokat társítottak, így az EQ-5D az életminőségen kívül indirekt hasznosság-mérésre is alkalmas. (80) Az EQ-5D validitását és érzékenységét már több bőrgyógyászati betegségben igazolták, mint pl. psoriasis, atopiás dermatitis, hidradenitis suppurativa, acne vulgaris. (80, 125, 150) Emellett napjainkban az EQ-5D mércét alkalmazzák a leggyakrabban költséghatékonysági vizsgálatokhoz, hasznosság számításhoz. (117)

Az EQ-5D kérdőív egy, az egészséggel összefüggő életminőség öt aspektusát leíró részből és egy vizuális analóg skálából (EQ VAS) áll, időtávja a kitöltés napjára vonatkozik. (151) A vizsgált öt dimenzió: mozgékonyág, önellátás, mindennapos tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet és szorongás/depresszió. Minden dimenzióhoz öt válaszlehetőség tartozik (1-nincs probléma, 2-enyhe probléma, 3-mérsékelt probléma, 4-súlyos probléma, 5-rendkívüli probléma/képtelen elvégezni). A lehetséges válaszok kombinációja $5^5=3125$ különálló egészségi állapot leírását teszi lehetővé. (147, 152) Minden egészségi állapot pontszámához (EQ-5D index pont) társítható hasznosság érték, amely populációs vizsgálatokból származó társadalmi preferenciát tükröz. Mivel Magyarországon nem áll rendelkezésre ilyen ország-specifikus tarifa, a Devlin és mtsai. által Angliában kifejlesztett angol tarifát alkalmaztuk a hasznosság értékek számításához, amelynek értékei -0,285 és 1 között változnak. (153) – az 1 jelenti a teljes egészséget, a 0 a halálnak megfelelő egészségi állapotot, míg a negatív értékek a halálnál rosszabb állapotot jelölik.

Az EQ VAS egy 20 centiméter hosszú vizuális analóg skála, mely egyik végpontján 0 („Az elképzelhető legrosszabb egészségi állapot”), másik végpontján 100 („Az elképzelhető legjobb egészségi állapot”) áll, így alkalmas a beteg pillanatnyi egészségi állapotának saját maga általi értékelésére.

Jogosan merülhet fel a kérdés, hogy mi a kapcsolat az EQ-5D öt dimenziójában leírt egészségi állapot és az EQ VAS-on jelölt állapot között, illetve hogy az EQ-5D leíró rendszere indirekt hasznosság-mérceként más mér-e, mint az EQ VAS, ami önmagában a hasznosság egy direkt mérceje. Az EQ VAS a mérce létrejöttétől fogva az EQ-5D integráns részét képezte, azonban a kezdetekben magával a VAS-sal mérték fel az öt dimenzióra adott válaszok eredményeivel leírt állapot hasznosságát: tehát a mérce első felével megadható a vizsgált személy adott egészségi állapota, a VAS-val pedig ennek a preferenciája mérhető be. (154-156) Manapság az EQ-5D által meghatározott állapotokat azonban a TTO és diszkrét választás módszerekkel értékelik, az EQ VAS pedig csupán kiegészítő információt biztosító almérceként funkcionál, és fennáll a lehetősége, hogy a két almérce egymástól függetlenül mérje be az egészségi állapotokat. (153, 155)

3.3.2 DLQI

A DLQI, amelyet 1994-ben fejlesztettek ki, egyszerűségének és rövidegének köszönhetően a leggyakrabban alkalmazott (és elsőként létrehozott) bőrgyógyászat-specifikus életminőség-mérce: ezidáig több mint harminc bőrbetegségben használták, és így az elmúlt 24 évben rengeteg klinikai tapasztalat gyűlt össze vele kapcsolatban. (157, 158) Pszichometriai tulajdonságait közel 110 vizsgálatban mérték fel is igazolták validitását, érzékenységét és megbízhatóságát. (84) Kiemelendő, hogy érzékenyen követi az egészségi állapot változását, így a terápia követésére is használható. (84, 85) Ezen előnyei mellett a mérce elsősorban a páciensek mindennapi funkcionálását méri fel, így egyes, főleg mentálisan vagy emocionálisan zavaró bőrbetegségben (pl. vitiligo, alopecia) validitása csökkenhet. (85)

Pemphigusos betegek bőrgyógyászat-specifikus életminőségének mérésére is a leggyakrabban használt eszköz a DLQI. (159) Sikeresen alkalmazták már keresztmetszeti és eset-kontroll vizsgálatokban, illetve a rituximabot pemphigus elsővonalbeli kezelésekként alkalmazó Ritux 3 klinikai vizsgálatban. (37, 160-164)

Az önkitöltős, tíz elemű kérdőív a kitöltést megelőző hétre vonatkozóan kérdez rá a mindennapi élet bőrbetegség által érintett leggyakoribb aspektusaira: tünetek jelentkezése, napi tevékenységek, szabadidős tevékenységek, munka és tanulás, személyes kapcsolatok, ill. bőrtünetek kezelésének mellékhatásai. Minden kérdéshez négy válaszlehetőség tartozik (0-egyáltalán nem/nem vonatkozik Önre, 1-kissé, 2-meglehetősen, 3-nagyon). Az összpontszám, amely 0-30 közötti érték lehet, az egyes kérdések pontértékeinek összeadásával adható meg. A magasabb pontszám az életminőség nagyobb mértékű csökkenését jelenti.

A vizsgálatunkban részt vevő betegeket a bőrbetegség mindennapi életre gyakorolt hatása szerint a Hongbo és mtsai. által javasolt sávos DLQI-beosztás alapján soroltuk alcsoportokba (DLQI 0-1=nincs hatás, DLQI 2-5=minimális hatás, DLQI 6-10=közepes hatás, DLQI 11-20=nagyon nagy hatás, DLQI 21-30=extrém nagy hatás). (165)

Kutatásunkban a DLQI validált magyar nyelvű verzióját használtuk, amelyhez a szerzői jogokat birtokló Prof. Andrew Y. Finlay engedélyét kértük. Ezen kívül a mérce több mint 50 nyelven elérhető. (84)

Habár két további betegség-specifikus életminőség-mérce, az ABQOL és a TABQOL, érzékenyebben képes mérni az életminőséget autoimmun hólyagos betegségekben, ezekből validált magyar verzió egyelőre nem létezik. (101, 102)

3.3.3 ABSIS

Az ABSIS az autoimmun hólyagos bőrbetegségek validált súlyossági mércéje. Az ABSIS-t 2007-ben fejlesztették ki az autoimmun hólyagos betegségek súlyosságának, illetve a betegség-súlyosságban történő változások mércéjeként. (166) A pemphigus klinikai képe változatos, ezáltal szükség volt egy olyan pontozórendszerre, amely a betegség-súlyosság kis változásait is számszerűsíti, és így alkalmassá válik a különböző kezelések hatékonyságának összehasonlítására. (167) A végső pontszámba beleszámít a bőr érintettsége mellett a szájnyálkahártya tünetei, illetve azok szubjektív értékelése, egy külön alpont-rendszer segítségével. Utóbbi, az étel- vagy italfogyasztás okozta fájdalom szubjektív vizsgálatával, egyedülállónak tekinthető a pemphigusban alkalmazott, csupán objektív szempontokat figyelembe vevő súlyosság-mércék között. (53)

Az ABSIS, amelynek minimum értéke 0, maximum értéke 206, első része az égési sérülések kiterjedtségének megállapításában már alkalmazott Wallace-féle kilences szabályt követi aszerint, hogy a betegség által okozott hólyagok és eróziók a bőrfelület hány százalékát érintik. A bőr érintettségét leíró pontszám, amelynek maximuma 150 lehet, a fentieknek megfelelően két részből áll: a bőrfelület százalékos érintettsége (BSA) és a tünetek milyensége. Minden testrész felnőttek esetén a bőrfelület 9%-ának, vagy egész számú többszörösének felel meg, a páciens tenyerét a BSA 1%-ának véve: fej-nyak régió=9%, egyoldali felső végtag=9%, törzs=36%, egyoldali alsó végtag=18%, nemi szervek=1%. A bőrtünetek milyenségét, és így összességében a teljes bőrérítettségre vonatkozó pontszámot a BSA érték és egy súlyszám szorzata adja meg. Utóbbi értéke 1,5 erózió, nedvedző tünetek, vagy pozitív Nikolszkij-tünet esetén, 1,0 nem nedvedző vagy beszáradt tünetek esetén, és 0,5 hámosodott, gyógyult (nem számítva a posztinflammatorikus bőrpírt vagy hiperpigmentációt) tüneteknél. Egy anatómiai régió súlyszámát a domináló bőrtünetek adják meg.

A szájnyálkahártya tüneteit azok kiterjedtsége és súlyossága szerint pontozzuk, utóbbit az étel- vagy italfogyasztás okozta szubjektív panaszok alapján értékeljük. A kiterjedtség számítása során a szájüreg 11 régiójában (alsó- és felső fogíny, alsó- és felső ajak

nyálkahártyája, bal- és jobboldali bukkális nyálkahártya, nyelv, szájfenék, kemény- és lágy szájpad, torok) meglevő vagy hiányzó tünetek alapján adunk rendre 1 vagy 0 pontot. A tünetek súlyosságát az azok által evés vagy ivás közben okozott fájdalom vagy vérzés alapján határozzuk meg. A diszkomfort-faktor értéke a fájdalom/vérzés jelenléte vagy hiánya alapján 0 (=mindig van), 0,5 (=néha van), vagy 0 (=soha) lehet. A végső nyálkahártya-súlyossági pontot a diszkomfort-faktor és előre meghatározott étel- vagy ital-pontszámok szorzataként kapjuk meg. A szájnyálkahártya-kiterjedtség maximális értéke 11, a súlyosságé 45 pont lehet. (55)

A három komponens alapján az ABSIS összpontszáma 0-206 között változhat, ebből 150 pont a bőrtünetekre, 11 pont a szájnyálkahártya-érintettségre, 45 pedig az utóbbival összefüggő, étel- vagy italfogyasztás okozta szubjektív fájdalomérzetre vonatkozik.

Az egyik első validációs vizsgálatban az ABSIS közepes korrelációt ($r_s=0,43$) mutatott a PGA-val, a PDAI-nál jobb eredményt ért el az értékelők közötti megbízhatóság értékében, ugyanakkor alulmaradt a megítélői megbízhatóságot illetően. (53) Ezt követően igazolták az ABSIS bőrtünet-alpontoszámának erős korrelációját az anti-dsg1 titerrel. (168) Rahbar és mtsai. nagyszámú mintán hasonlították össze az ABSIS-t a PDAI-val, és eredményeik alapján mind a PDAI, mind az ABSIS a betegség súlyosság jó mércéje pemphigusban, habár a PDAI optimálisabbnak tűnik validitási paramétereit tekintve. (54) Vizsgálatunkban, főként szubjektív komponense miatt, az ABSIS alkalmazása mellett döntöttünk, ez az Erősségek és limitációk c. alfejezetben kerül részletesebben kifejtésre.

Vizsgálatunkban az ABSIS értékének meghatározását követően a pemphigus súlyosság szerinti besorolása a Boulard és mtsai. által meghatározott határértékek alapján történt: enyhe (ABSIS 0-3), közepesen súlyos (ABSIS 4-16), jelentős fokú (ABSIS 17-52) és kiterjedt (ABSIS 53-206) pemphigus. (169)

3.3.4 *Egyéb globális- és fájdalom-skálák*

A betegség további súlyosságának felmérésére a Physicians' Global Assessment (PGA) VAS és a Patient's Global Assessment (PtGA) VAS kérdőíveket is alkalmaztuk. Mindkét mérce egy 0-100 közötti pontszámot ad eredményül, ahol a 0 az „egyáltalán nem súlyos”, míg a 100 a „nagyon súlyos” állapotot írja le. Az átlagos és a lehető legerősebb fájdalom értékét a kitöltést megelőző három hónap vonatkozásában egy 10 centiméter hosszúságú

vizuális analóg skálán jelöltük, ahol a két végpont az „egyáltalán nincs fájdalom” (=0) és a „lehető legerősebb fájdalom” (=100) voltak. (170)

3.4 Költségszámítás

A költségek számítását a 2017-os évre vonatkozóan, társadalmi nézőpontból, a megelőző 12 hónap időtávjában retrospektíve végeztük. Az erőforrás-felhasználások egy részéről a beteg, más részéről az orvos adott információt a kérdőíves felmérés során.

3.4.1 Direkt egészségügyi költségek

Háziorvosi- és bőrgyógyászati járóbeteg-ellátás: a kérdőívben rögzítettük, hogy egy beteg hányszor járt az elmúlt 1 hónapban háziorvosi-, illetve az elmúlt 3 hónapban bőrgyógyászati rendelésen. Egy háziorvosi vizit költsége átlagosan 1 326 Ft, egy bőrgyógyászati szakorvosi vizité 2 025 Ft volt, amely összegeket a teljes éves országos háziorvosi, illetve járóbeteg-finanszírozás és az egy év alatt rendelésen megjelentek számának hányadosaként kaptunk meg. Az adatokat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) Statisztikai Zsebkönyvéből nyertük. (171)

Bőrgyógyászati fekvőbeteg-ellátás: egy pemphigusos beteg egyszeri hospitalizációjának költsége 110 100 Ft volt. Ezen összeget a Homogén Betegségcsoportok (HBCs) rendszerében a pemphigus ellátásáért járó súlyszám (0,734; kód: 09M5010) és egy HBCs-pont (150 000 Ft) szorzataként kaptuk meg. (172)

Nem finanszírozott egészségügyi ellátás: adatokat gyűjtöttünk, hogy a betegek a megelőző 1 hónapban hány alkalommal vettek igénybe ilyen ellátást (pl. magánorvos, természetgyógyász, vény nélküli gyógyszerek, stb.), és ezért mennyit fizettek.

Mentőszállítás költsége: átlagosan 205,74 Ft/km volt, elosztva a mentőszállítás éves finanszírozási összegét a megtett hasznos kilométerek számával, a NEAK Statisztikai Zsebkönyve alapján. (171)

Gyógyszerköltségek: a megelőző 12 hónapban alkalmazott terápiáról a kezelőorvosok, az előző 1 hónapban alkalmazott vény nélküli készítményekről a betegek nyilatkoztak. A gyógyszerek árát a NEAK publikus gyógyszertörzsében elérhető legalacsonyabb költségű hatóanyag alapján kalkuláltuk. Az egyes szisztémás hatóanyagok költségeit

milligrammra osztva számoltuk, majd ezt a megadott dózissal megszorozva kaptuk meg a gyógyszerköltséget. (173)

Tételes finanszírozású terápiák: ide tartozik az IVIG, illetve a plasmapheresis. Előbbi ára 47 069 Ft (Humaglobin 5g/100ml), utóbbié 215 000 Ft/alkalom, melyet a 9/193. (IV. 2.) NM rendelet 8. számú melléklete határoz meg. (172)

3.4.2 Direkt nem-egészségügyi költségek

Utazási költségek: a nem Budapesten, Szegeden, Pécsen vagy Debrecenben lakó betegek a kérdőívben pontosan megadták, hogy hány km-re laknak az adott város bőrgyógyászati klinikájától, és hogy milyen módon jutnak el oda. Az utazás költségeihez tartozónak vettük a személygépkocsi, a városi tömegközlekedés, a vasút és a távolsági autóbusz használatát. Egy személygépkocsival megtett kilométer átlagosan 44,85 Ft volt, ezt a motorbenzin 2017-es átlagára, a hazai gépkocsik fogyasztásának átlaga, illetve amortizációjuk mértékének figyelembevételével kaptuk meg. Ezen adatok a Nemzeti Adó- és Vámhivatal honlapján elérhetőek. (174, 175) A városi tömegközlekedés költségének számításához a Budapesti Közlekedési Központ, a Debreceni Közlekedési Zrt. és a Szegedi Közlekedési Kft. vonaljegy-árait vettük figyelembe: Budapesten a retúr vonaljegy 700 Ft, Debrecenben 600 Ft, Szegeden 640 Ft volt (Pécsen egy beteg sem használt tömegközlekedést). (176-178) A vasúti személyszállítás átlagos költsége 18,82 Ft/km (Magyar Államvasutak Zrt., 2017), a távolsági busz díja 22,76 Ft/km (Volánbusz Zrt., 2017) volt. (179, 180) A beteg kísérőjének utazását is a költségekbe számoltuk.

Informális ellátás költsége: becsléseink szerint a családtag vagy barát által nyújtott ellátás költsége óránként 1 155,47 Ft volt. Ezt a nettó havi átlagbér (201 300 Ft) és a teljes munkaidőben foglalkoztatottak átlagos havi munkaideje (174,21 óra) hányadosaként kaptuk. (181)

Fizetett segítő költsége: a beteg bevallása szerint kifizetett ilyen célú összeg a megelőző egy hónapban.

Szociális gondozás költsége: becslült értéke szakértői vélemény alapján bruttó 1 000 Ft/óra.

3.4.3 Indirekt költségek

Az indirekt költségek közé számoltuk a munkából való kiesés, a munkatermelékenység csökkenés és a pemphigus miatt rokkantnyugdíjas betegek munkából kiesésének költségeit. A betegek produktívitas-csökkenését a Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) kérdőív segítségével mértük fel: ebben meg kellett adni a megelőző hét során valóban ledolgozott munkaidőt, illetve azt az időt is, amikor a betegség vagy egyéb ok miatt nem dolgoztak. (182) Ezen kívül egy 0-10 terjedelmű skálán kellett bejelölni, hogy a pemphigus mennyiben akadályozza a munkavégzést (0=bőrtünetek nem befolyásolták a munkavégzést, 10=bőrtünetek teljes mértékben megakadályozták a munkavégzést). Az indirekt költségek számításához a KSH adatbázisából az évi átlagos bruttó órabért (2 062,18 Ft) használtuk. (181)

3.5 Statisztikai elemzések

Először a betegcsoport demográfiai és klinikai jellemzőinek leíró statisztikai elemzését végeztük el. Kategóriaváltozók esetén gyakoriságot és relatív gyakoriságot, míg folytonos változók esetén átlagot és szórás (SD), valamint mediánt és interkvartilis terjedelmet (IQR) számoltunk. Az életminőség és betegség-súlyosság pontszámok ferde eloszlása miatt nem-parametrikus statisztikai próbákat használtunk.

Mann Whitney U and Kruskal-Wallis H próbákat alkalmaztunk az életminőség és betegség-súlyosság pontszámok alcsoportokon belüli összehasonlítására. A folytonos változók közötti kapcsolat vizsgálatra Spearman-féle korrelációs együtthatókat (r_s) számoltunk: nagyon gyenge korreláció: $r_s < 0,2$; gyenge korreláció $0,20 \leq r_s < 0,4$; közepes korreláció $0,4 \leq r_s < 0,6$; erős korreláció $0,6 \leq r_s \leq 1$.

Az EQ-5D öt dimenziójának és az EQ VAS eredményeit kutatócsoportunk korábbi vizsgálatából származó adatokkal hasonlítottuk össze, melyeket magyarországi pikkelysömörös betegeken mértünk [N=238, átlag életkor 47,4 (SD=15,2) év, közepsúlyos vagy súlyos psoriasis aránya: 81%]. (183)

A betegek életminőségét az életkorban illesztett általános populáció EQ-5D-3L eredményeivel is összevettük (adatgyűjtés éve: 2010). (184) Mivel a pemphigusos betegek életminőségének vizsgálatára az EQ-5D-5L kérdőívet használták, populációs norma pedig csak az EQ-5D-3L változattal elérhető Magyarországon, ezért a

pemphigusos betegek eredményeit a van Hout és mtsai. által kidolgozott cross-walk értékkészlet segítségével számoltuk át EQ-5D-3L index pontszámokká. (185)

A költségszámításnál elsőként a költségek leíró statisztikai elemzését végeztük el: átlag (SD), medián, minimum, maximum. A költségek ferde eloszlása miatt a 95%-os konfidencia-intervallumot bootstrap módszerrel becsültük (accelerated bias correction), 2000 ismétlést végezve.

Minden statisztikai próba kétoldali volt és 5%-os szignifikancia szinten történt. A statisztikai elemzéseket az SPSS 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp. 2013) programmal végeztük.

4 Eredmények

4.1 A betegek demográfiai és klinikai jellemzői

A vizsgálatban összesen 109 pemphigusos beteg vett részt, 70 nő és 39 férfi, jellemzőik a 3. táblázatban kerültek összefoglalásra. A betegek átlag életkora 57,2 (SD=14,8) év, a legfiatalabb 19, a legidősebb 93 éves volt. Közel 80%-nak legalább középiskolai végzettsége volt. Foglalkoztatottság tekintetében a betegek 37,6%-a teljes munkaidőben dolgozott, 34,9%-a volt nyugdíjas, 13,8%-a pedig rokkantnyugdíjas.

3. táblázat: A betegek demográfiai jellemzői

	Átlag (SD) vagy N (%)
Életkor (év)	57,2 (14,8)
Nem	
nő	70 (64,2%)
férfi	39 (35,8%)
Iskolai végzettség	
Általános iskola	22 (20,2%)
Középiskola	58 (53,2%)
Főiskola, egyetem	29 (26,6%)
Foglalkoztatottság*	
Teljes munkaidőben dolgozik	41 (37,6%)
Részmunkaidőben dolgozik	10 (9,2%)
Munkanélküli	6 (5,5%)
Rokkantnyugdíjas	15 (13,8%)
Nyugdíjas	38 (34,9%)
Tanuló	1 (0,9%)
Egyéb	4 (3,7%)

*egy beteg több választ is megjelölhetett

A betegek átlagos testtömeg-indexe 27,57 (SD=5,36) volt, azaz túlsúlyosak voltak (lásd 4. táblázat). Az átlagos betegség fennállási idő 3,8 (SD=4,9) év volt. A leggyakoribb pemphigus-forma a vizsgálatban a PV volt (a betegek 74,3%-a), ezen kívül 27 beteg PF-ban és egy IgA pemphigusban szenvedett. A PV-betegek közel kétharmadának volt a

4. táblázat: A betegek klinikai jellemzői

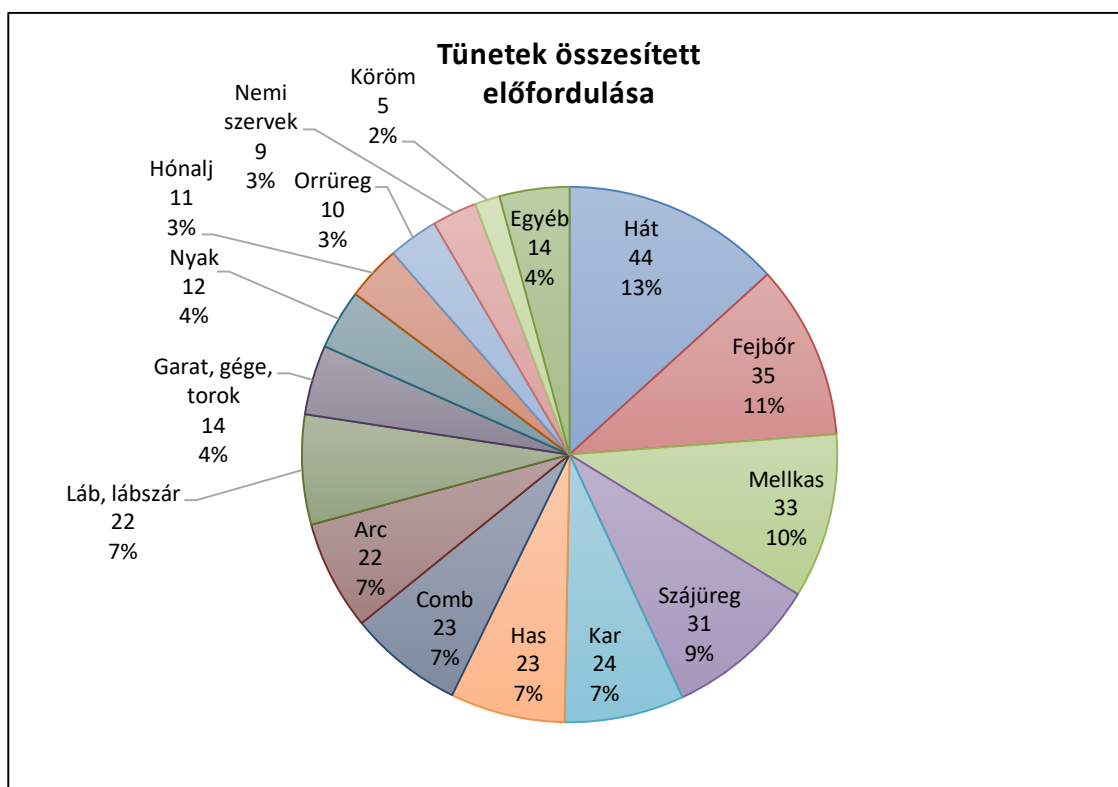
	Átlag (SD) vagy N (%)
Testtömeg-index (BMI)	27,57 (5,36)
Betegségfennállási idő (év)	3,77 (4,92)
Pemphigus típusa	
Pemphigus vulgaris	81 (74,3%)
Pemphigus foliaceus	27 (24,8%)
IgA pemphigus	1 (0,9%)
PV érintettség (jelenleg) (hiányzó=3)	
Bőr	25 (32,1%)
Nyálkahártya	11 (14,1%)
Bőr és nyálkahártya	15 (19,2%)
Egyik sem	27 (33,3%)
PV érintettség (bármikor)	
Bőr	17 (21,0%)
Nyálkahártya	11 (13,6%)
Bőr és nyálkahártya	53 (65,4%)
Aktuális kezelés	
<i>Nincs</i>	3 (2,8 %)
<i>Helyi kezelés (kizárólag)</i>	10 (9,2%)
<i>Szisztémás kezelés*</i>	96 (88,1%)
Kortikoszteroid	77 (70,6%)
Azathioprin	46 (42,2%)
Cyclophosphamid	11 (10,1%)
Cyclosporin	1 (0,9%)
Dapsone	1 (0,9%)
Intravénás immunoglobulin (IVIg)	1 (0,9%)
Methotrexat	1 (0,9%)
Plasmapheresis	1 (0,9%)

* egy beteg több szisztémás kezelést is kaphatott

betegség fennállása alatt bármikor egyidejűleg bőr- és nyálkahártya-tünete, míg a vizsgálat időpontjában a betegek többsége tünetmentes volt. Összességében 26 betegnél (23,9%) találtunk nyálkahártya-érintettséget a vizsgálat idejében, 25 betegnek (22,9%) pedig izoláltan csak bőrtünetei voltak. A vizsgálat idejét megelőzően 17 betegnek (21,0%) csak bőrtünete, 53-nak (65,4%) pedig egyidejűleg bőr- és nyálkahártya-tünete is előfordult.

A vizsgálat időpontjában a leggyakrabban alkalmazott kezelések a szisztémás kortikoszteroid (70,6%), az azathioprin (42,2%) és a cyclophosphamid (10,1%) voltak (kombinációk lehetségesek, lásd 4. táblázat). Kizárólag helyi kezelésben csupán 10 beteg részesült, míg három beteg egyáltalán nem kapott kezelést.

A bőrtünetek által leggyakrabban érintett anatómiai régiók a törzs és a fejbőr voltak: a betegek több mint egyharmadának voltak itt tünetei (lásd 5. ábra). A nyálkahártyák közül leggyakrabban a szájüregben regisztráltunk tüneteket, ezt követte gyakoriság szerint a garat, gége és torok régió, majd az orrüreg, végül a szem. Kiemelendő, hogy a szájüregi lokalizáció összességében a negyedik leggyakoribb volt, megelőzve például a has vagy a végtagok érintettségét. Ha ehhez a régióhoz hozzáadjuk a garat, gége, torok érintettség adatait ($31+14=45$), akkor pedig a leggyakoribb lokalizációvá lép elő, ahol a betegek tünete volt, így ezen tünetek vizsgálata és kezelése különös fontosságú. A társas interakciókban leginkább szerepet játszó arcon 22 betegnek voltak tünetei.



5. ábra: A tünetek összesített előfordulása (Megjegyzés: Az ábrán látható esetszámok összege meghaladja a teljes betegszámot (N=109), mert egy betegnek több lokalizációban is előfordulhattak tünetei.)

Gyakoriak voltak a pemphigushoz társuló betegségek: csupán 21 betegnél nem volt társbetegség ismert a vizsgálat időpontjában, 26-26 betegnek volt egy, illetve kettő egyidejű megbetegedése, és 17 betegnél találtunk négy, vagy annál is több társuló betegséget (lásd 5. táblázat). A társbetegségek maximuma nyolc volt. A betegek felének volt magasvérnyomás-betegsége (további 6 betegnek volt egyéb szív- és érrendszeri betegsége), negyedüknek hyperlipidaemiája. A betegek közül 41 (37,6%) számolt be mozgásszervi betegségről vagy volt ismert nála csonttritkulás. A pemphigushoz négy esetben társult egyéb bőrgyógyászati betegség is (psoriasis, discoid lupus erythematosus, szisztémás lupus erythematosus és xanthelasma egy-egy fordult elő).

5. táblázat: Társbetegségek előfordulása

	N (%)
Hypertonia	53 (49,1%)
Hiperkoleszterinaemia és/vagy hypertrigliceridaemia	26 (24,1%)
Mozgásszervi (osteoporosison kívül) betegségek	21 (18,5%)
Osteoporosis	20 (18,5%)
Diabetes	19 (17,6%)
Gyomor, nyelőcső és nyombél betegségei (GERD/gastritis/gyomorfekély/nyombélfekély)	14 (13,0%)
Pajzsmirigy betegségei	12 (11,1%)
COPD/asztma/allergia	11 (10,2%)
Szemészeti betegségek	8 (7,2%)
Szív- és érrendszeri betegségek	6 (5,5%)
Prosztata betegségek	5 (4,6%)
Idegrendszeri betegségek	5 (4,6%)
Vese- és húgyúti betegségek	5 (4,6%)
Bőrbetegségek	4 (3,7%)
Pszichiátriai betegségek	3 (2,8%)
Hematológiai betegségek	3 (2,8%)
Máj- és epeúti betegségek	3 (2,8%)
Fül-orr-gégészeti betegségek	1 (0,9%)
Nőgyógyászati betegségek	1 (0,9%)
Egyéb	1 (0,9%)

*egyszerre több is előfordulhat

4.2 Betegsúlyosság-eredmények

A vizsgált betegpopulációban az átlag ABSIS érték 11,7 (SD=17,3) volt (lásd 6. táblázat). Az ABSIS pontszámok alapján a betegek 47,2%-ának volt enyhe súlyosságú pemphigusa, 46,8%-ának pedig közepesen súlyos vagy jelentős fokú pemphigusa. Csupán öt beteg betegsúlyossága érte el a kiterjedt pemphigus kategóriáját. A PGA VAS értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a PtGA VAS értékeknél (26,9±27,4 vs. 46,0±35,5; $p<0,001$). Az átlag legrosszabb fájdalom erősség a vizuális analóg skálán szignifikánsan magasabb volt, mint az átlagos fájdalom erősség (33,6±30,6 vs. 21,4±37,6; $p<0,001$).

6. táblázat: Klinikai mércék eredményei

Mércék	N	Átlag (SD)	Minimum	Medián (IQR)	Maximum
EQ-5D (-0,285-1)	108	0,82 (0,21)	0,03	0,88 (0,73-1,00)	1
EQ VAS (0-100)	109	68,0 (22,3)	1	75 (50-90)	100
DLQI (0-30)	107	5,4 (6,9)	0	2 (0-10)	25
ABSIS (0-206)	109	11,7 (17,3)	0	4 (0,2-15)	109,5
ABSIS 0-3	50	-			
ABSIS 4-16	33				
ABSIS 17-52	21				
ABSIS 53-206	5				
PGA VAS (0-100)	108	26,9 (27,4)	0	20 (0-50)	100
PtGA VAS (0-100)	106	46,0 (35,5)	0	50 (0-80)	100
Átlagos fájdalom erősség VAS* (0-100)	106	21,4 (30,6)	0	0 (0-40)	100
Legrosszabb fájdalom erősség VAS* (0-100)	107	33,6 (37,6)	0	10 (0-70)	100

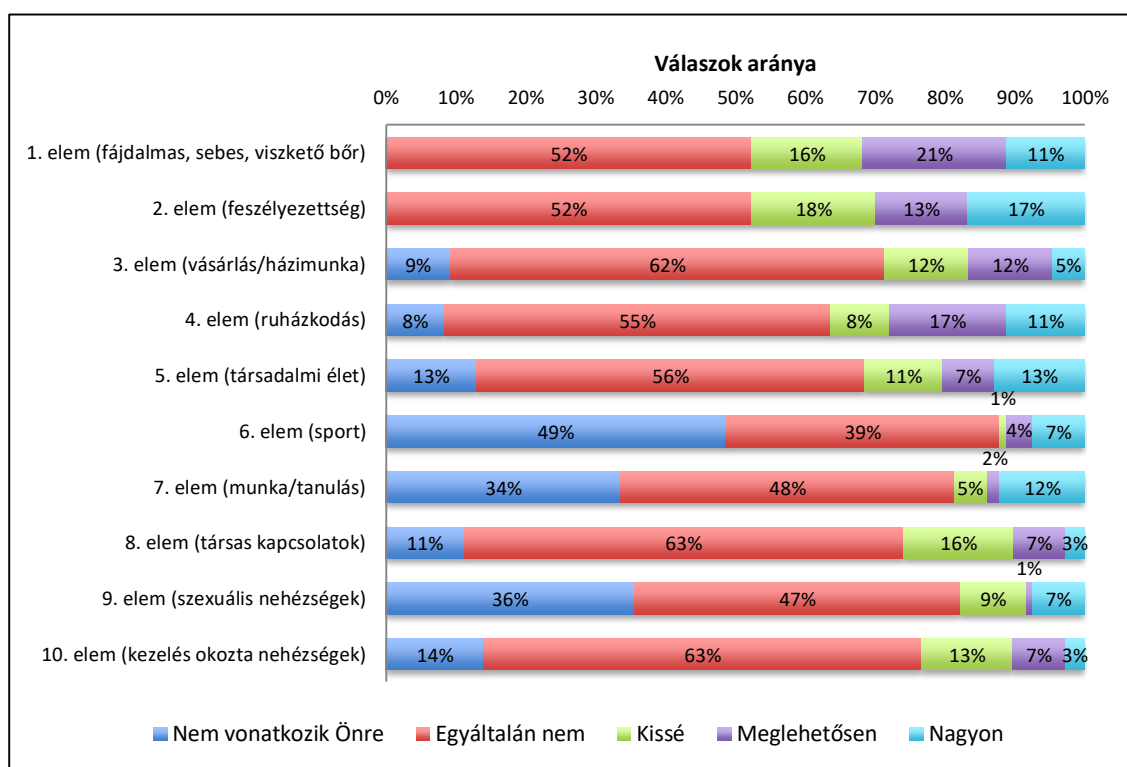
*az utóbbi 3 hónapban

ABSIS = Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score; DLQI = Dermatology Life Quality Index; PGA VAS = Physicians' Global Assessment of disease severity visual analogue scale; PtGA VAS = Patient's Global Assessment of disease severity visual analogue scale; VAS = vizuális analóg skála.

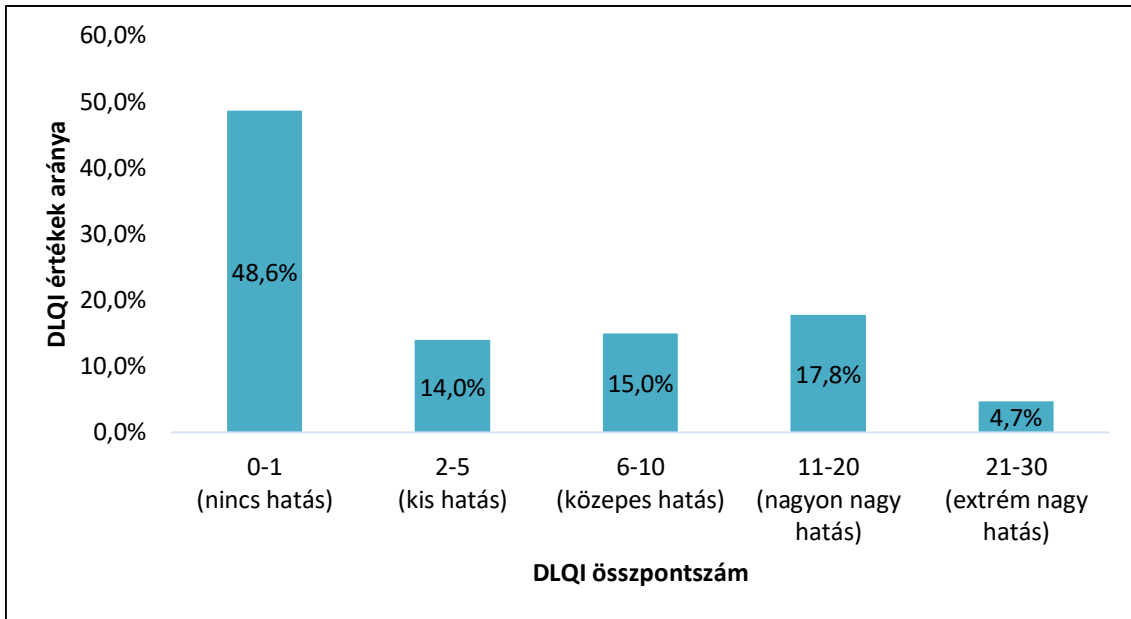
Az EQ-5D és az EQ VAS esetében a magasabb értékek jobb egészségi állapotot jelentenek, míg a többi mércénél a magasabb pontszám rosszabb állapotot tükröz.

4.3 Bőrgyógyászat-specifikus életminőség-eredmények (DLQI)

Az átlag DLQI érték 5,4 (SD=6,9) volt, a legtöbb problémát pedig a viszkető, sebes vagy fájdalmas bőrtünetek (48%), a bőrtünetek okozta feszélyezettség (48%), és a ruhaviselés (36%) jelentette (lásd 6. ábra). A legtöbb beteg számára a feszélyezettség jelentette a legnagyobb problémát (17%), a második leggyakoribb (13%) a társadalmi élet területe volt. Legkevesebbéüknek (3-3%) a kezelés okozta problémák és a partnerrel illetve a közeli barátokkal való kapcsolatok jelentették a legnagyobb problémát. Legkevésbé a sportolás és a szexuális nehézségek okoztak problémát, igaz, a legtöbb beteg ezt a két elemet jelölte meg rá nem vonatkozóként. Összesen 40 betegnél (37,4%) volt a DLQI pontszám nulla (azaz az életminőség a lehető legjobb volt), további 12 beteg (11,2%) pedig csupán egy pontot ért el (lásd 7. ábra).



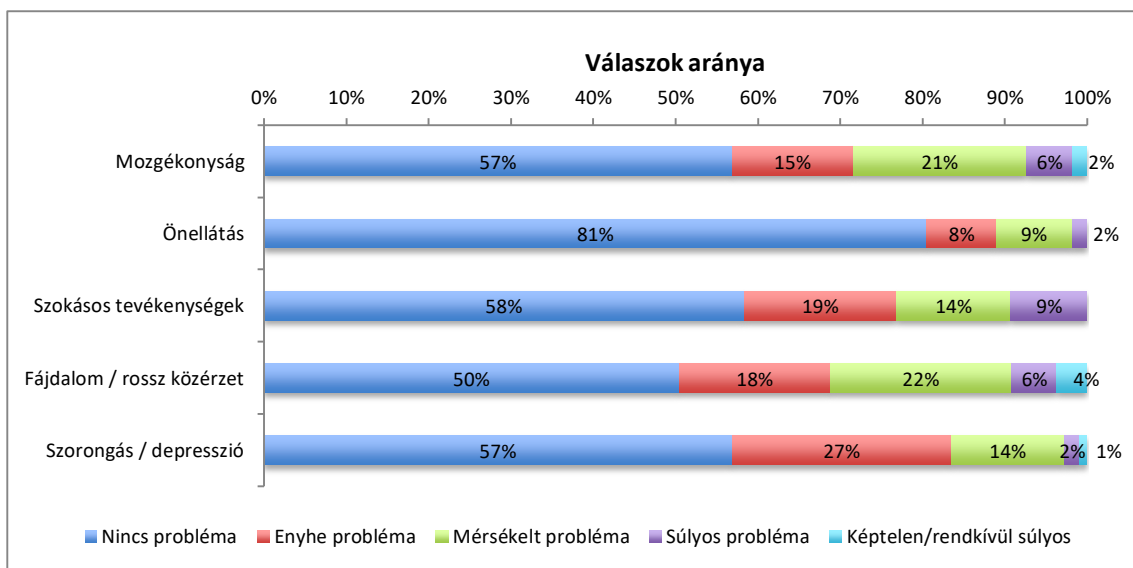
6. ábra: Válaszok aránya a DLQI elemeiben



7. ábra: DLQI értékek aránya (DLQI-kategóriák Hongbo és mtsai. alapján) (164)

4.4 Általános életminőség-eredmények (EQ-5D)

A pemphigusos betegek rendre 50%, 43%, 43%, 42% és 19%-a jelzett problémát az EQ-5D fájdalom/diszkomfort, mozgékonyosság, szorongás/depresszió, mindennapi tevékenységek és önellátás dimenzióiban (8. ábra). Nem volt olyan beteg, aki a pemphigus miatt önellátásra vagy a szokásos tevékenységek elvégzésére képtelen lett



8. ábra: Válaszok megoszlása az EQ-5D dimenzióiban

volna. Ezzel ellentétben a betegek 4%-a a pemphigus okozta fájdalmat vagy rossz közérzetet rendkívül súlyosnak minősítette. Összességében szintén ebben a dimenzióban jelezték a legtöbben legalább mérsékelt, vagy annál súlyosabb problémát. A betegek 43-43%-ának valamilyen szintű problémát jelentett a mozgékonyosság, és a szorongás vagy depresszió (ugyanakkor korábban láthattuk, hogy összesen a betegek 37%-ának volt valamilyen mozgásszervi-, és 2,8%-ának pszichiátriai társbetegsége). Hatvan különböző, az EQ-5D mércével leírható egészségi állapot fordult elő a páciensek között. A legjobb egészségi állapotot (11111) 31 páciens (28,7%) jelezte, így az EQ-5D jelentős plafonhatása érzékelhető volt. A második leggyakoribb egészségi állapot az 11112 volt, amelyet 8 (7,3%) beteg jelölt meg, a harmadik leggyakoribb pedig az 11121 és a 31111, amelyeket 4-4 beteg (3,7-3,7%) válaszolt. Negatív EQ-5D pontszámot (tehát a halálnál rosszabbnak gondolt egészségi állapotot) nem találtunk. Az átlag EQ-5D index és EQ VAS pontszámok rendre $0,82 \pm 0,21$ és $68,0 \pm 22,3$ voltak.

4.5 PV és PF betegek betegség súlyosságának és életminőségének összehasonlítása

Az ABSIS értékek jellemzően magasabban alakultak, és így súlyosabb állapotot jelezték PV-ban, mint PF-ban (7. táblázat), ez várható is volt, ismerve a PV általában kiterjedtebb bőrtüneteit, és a jellemző nyálkahártya-érintettségét. A PV páciensek rendre alacsonyabb pontszámot értek el mind az EQ-5D index, mind az EQ VAS mércével, a különbség azonban nem volt statisztikailag szignifikáns. A PF páciensek között ezzel szemben a DLQI-val nagyobb mértékű életminőség romlást mértünk, de ez sem volt szignifikáns mértékű. A klinikai mércék közül csak a legrosszabb fájdalom erősség VAS értékek különböztek szignifikánsan a PV és PF betegek között ($p=0,009$). Azonban jól látható, hogy mind az átlagos fájdalom erőssége, mind a PGA VAS és PtGA VAS értékei is magasabbak voltak PV-ban.

7. táblázat: Életminőség- és betegsúlyosság-értékek PV-ban és PF-ban

Mércék	Pemphigus vulgaris			Pemphigus foliaceus			p-érték
	N	Átlag (SD)	Medián (IQR)	N	Átlag (SD)	Medián (IQR)	
EQ-5D (-0,285-1)	80	0,81 (0,22)	0,89 (0,71-0,94)	27	0,86 (0,20)	0,94 (0,79-1,00)	0,142
EQ VAS (0-100)	81	67,6 (23,6)	75 (50-90)	27	69,7 (18,6)	75,0 (55,0-82,5)	0,937
DLQI (0-30)	80	5,3 (7,15)	1 (0-10)	26	6,0 (6,0)	5 (0-10)	0,279
ABSIS (0-206)	81	13,4 (18,1)	5 (1-21)	27	7,1 (14,5)	3,5 (0-6,5)	0,109
PGA VAS (0-100)	80	28,6 (28,6)	20 (0-50)	27	22,6 (23,5)	10 (0-40)	0,316
PtGA VAS (0-100)	78	47,6 (35,6)	50 (20-80)	27	43,0 (35,3)	50 (0-80)	0,533
Átlagos fájdalom erősség VAS* (0-100)	78	24,0 (31,8)	0 (0-50)	27	14,8 (26,2)	0 (0-20)	0,152
Legrosszabb fájdalom erősség VAS* (0-100)	80	38,6 (38,3)	30 (0-80)	26	18,8 (31,8)	0 (0-35)	0,009

*az utóbbi 3 hónapban

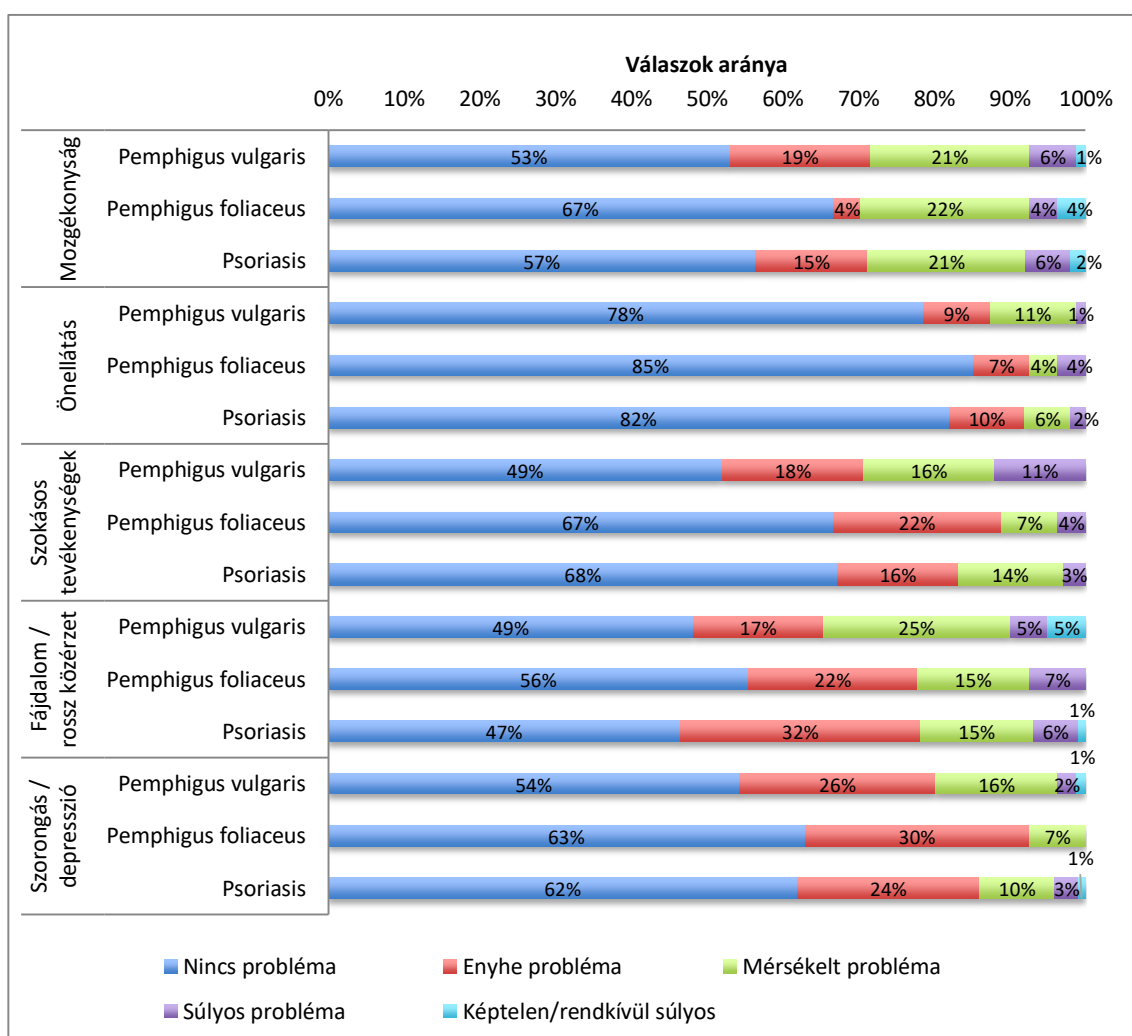
ABSIS = Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score; DLQI = Dermatology Life Quality Index; PGA VAS = Physicians' Global Assessment of disease severity visual analogue scale; PtGA VAS = Patient's Global Assessment of disease severity visual analogue scale; VAS = vizuális analóg skála

A félkövér értékek statisztikailag szignifikáns különbséget jelentenek, ha $p < 0,05$ (Mann-Whitney U teszt)

Az EQ-5D és az EQ VAS esetében a magasabb értékek jobb egészségi állapotot jelentenek, míg a többi mércénél a magasabb pontszám rosszabb egészségi állapotot tükröz.

4.6 Pemphigusos betegek EQ-5D és EQ VAS értékeinek összehasonlítása psoriasisban szenvedők eredményeivel

A PV betegek nagyobb hányada jelzett problémát mind az öt EQ-5D dimenzióban, mint a PF páciensek, különösen a mindennapi tevékenységek és a mozgékonyág vonatkozásában (lásd 9. ábra). A PV páciensek közel ugyanolyan mértékű, vagy több problémáról számoltak be, mint a psoriasisban szenvedők, míg a PF páciensek utóbbiakhoz képest közel ugyanolyan, vagy kevesebb problémát jeleztek. (183) A PV és psoriasis betegek összehasonlításakor a legmarkánsabb különbség a mindennapi



9. ábra: PV, PF és psoriasisos betegek válaszainak megoszlása az EQ-5D dimenziókban
 Megjegyzés: psoriasis adatok Poór és mtsai. alapján (Magyarország, N=238, átlag életkor 47,4±15,2 év, 81% középsúlyos-súlyos psoriasis) (183)

tevékenységek dimenziójában jelentkezett (51% vs. 32% jelzett legalább enyhe problémát, és 11% vs. 3% extrém mértékű problémát). Pikkelysömörös betegek átlagos EQ-5D indexe (0,84) és EQ VAS (72,5) pontszámai nagyon hasonlóak voltak a PV-ben (0,81 és 67,6) és PF-ban (0,86 és 69,7) mért értékkel ($p>0,05$).

4.7 Pemphigusos betegek EQ-5D-3L index értékeinek összehasonlítása az egészséges populációéval

A betegek EQ-5D-5L kérdőívvel mért életminőségét EQ-5D-3L index pontszámokká számoltuk át a van Hout és mtsai. által kidolgozott cross-walk értékkészlet segítségével, majd a betegek életminőség eredményeit összehasonlítottuk az életkorban illesztett általános populációéval. (184) Az összehasonlításhoz a pemphigus súlyossága szerint két csoportra bontottuk a betegeket: enyhe-középsúlyos, ill. jelentős fokú-kiterjedt. Az általános populáció EQ-5D-3L index pontszámai a 18-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65+ év korcsoportokban a következők voltak: $0,90\pm 0,15$; $0,90\pm 0,15$; $0,86\pm 0,19$; $0,81\pm 0,23$; $0,80\pm 0,24$; $0,81\pm 0,21$. Ugyanez az enyhe-középsúlyos pemphigusos betegeknél a 35-44, 45-54, 55-64 és 65+ év csoportokban rendre $0,94\pm 0,10$; $0,81\pm 0,15$; $0,76\pm 0,32$; $0,72\pm 0,25$; a jelentős fokú-kiterjedt pemphigusos betegeknél pedig $0,46\pm 0,36$; $0,78\pm 0,06$; $0,58\pm 0,37$; $0,65\pm 0,18$ volt. A 35 év alatti betegek adatait nem mutatjuk be, tekintettel az ötnél kevesebb betegszámra (enyhe-középsúlyos pemphigus), illetve a jelentős fokú-kiterjedt pemphigusos betegek hiányára ebben a korcsoportban. Összességében elmondhatjuk, hogy az egészséges populáció életminősége jobb, mint a pemphigusban szenvedőké, kivétel a 35-44 és a 45-54 éves enyhe betegsúlyosságú korcsoport. Statisztikailag szignifikáns különbséget enyhe-középsúlyos pemphigusban a 35-44 éves ($p=0,0023$), jelentős fokú-kiterjedt pemphigusban pedig a 35-44 ($p=0,0039$) és 65+ éves ($p=0,008$) korcsoportok között találtunk.

4.8 Az EQ-5D konvergencia validitása

Az EQ-5D index pontszámok erős korrelációt mutattak a DLQI és EQ VAS értékekkel, közepesen erőset az átlagos fájdalom erősség VAS-val és közepes korrelációt az ABSIS, PGA VAS, PtGA VAS, és legrosszabb fájdalom erősség VAS-val ($p<0,001$) (8. táblázat).

8. táblázat: Spearman-féle korrelációs együtthatók a folytonos változók között

<i>Változók</i>	<i>EQ-5D (-0,285-1)</i>	<i>EQ VAS</i>	<i>DLQI</i>	<i>ABSIS</i>	<i>PGA VAS</i>	<i>PtGA VAS</i>	<i>Átlagos fájdalom erősség VAS[§]</i>	<i>Legrosszabb fájdalom erősség VAS[§]</i>
<i>EQ VAS (0-100)</i>	0,607	-	-	-	-	-	-	-
<i>DLQI (0-30)</i>	-0,619	-0,463	-	-	-	-	-	-
<i>ABSIS (0-206)</i>	-0,396	-0,163*	0,543	-	-	-	-	-
<i>PGA VAS (0-100)</i>	-0,460	-0,233	0,627	0,857	-	-	-	-
<i>PtGA VAS (0-100)</i>	-0,456	-0,147*	0,575	0,574	0,622	-	-	-
<i>Átlagos fájdalom erősség VAS[§] (0-100)</i>	-0,593	-0,338	0,649	0,518	0,606	0,643	-	-
<i>Legrosszabb fájdalom erősség VAS[§] (0-100)</i>	-0,499	-0,298	0,574	0,576	0,612	0,594	0,759	-
<i>Életkor (év)</i>	-0,252	-0,194	0,060*	0,045*	0,082*	0,060*	-0,003*	-0,016*
<i>Betegség-fennállás</i>	0,182*	0,004*	0,190*	0,348	-0,359	-0,285	-0,277	-0,205

*nem szignifikáns ($p \geq 0,05$)

[§] az utóbbi 3 hónapban

ABSIS = Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score; DLQI = Dermatology Life Quality Index; PGA VAS = Physicians' Global Assessment of disease severity visual analogue scale; PtGA VAS = Patient's Global Assessment of disease severity visual analogue scale; VAS = visual analogue scale
Az EQ-5D-5L és EQ VAS értékeknél a magasabb pontszámok jobb egészségi állapotnak felelnek meg, minden más mércénél az alacsonyabb érték rosszabb állapotra utalnak.

Ezzel ellentétben az EQ VAS csak közepesen korrelált a DLQI és fájdalom erősség értékekkel ($p < 0,001$). Az EQ VAS és ABSIS között csupán gyenge, nem szignifikáns korrelációt tudtunk kimutatni, ugyanakkor a PGA VAS mind a DLQI-val, mind az ABSIS-szal erősen korrelált ($p < 0,001$). Az életkor és az EQ-5D ($p < 0,01$), ill. az EQ VAS ($p < 0,05$) gyenge negatív korrelációt mutatott. A betegségfennállási idő csak az ABSIS értékkel mutatott mérsékelt pozitív korrelációt szignifikáns mértékben, egyéb esetekben a korreláció gyengén pozitív, vagy negatív volt.

4.9 Az EQ-5D ismert csoportok közötti validitása

Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget az EQ-5D index értékekben férfiak és nők között (9. táblázat). Az átlag EQ-5D pontok rendre 0,88 (SD=0,18), 0,82 (SD=0,21), 0,72 (SD=0,23) és 0,67 (SD=0,24) értékeket vettek fel enyhe, közepesen súlyos, jelentős fokú és kiterjedt esetekben ($p=0,001$). Az EQ-5D hasonlóképp jól el tudta különíteni a PV betegek azon csoportjait, akiknek (i) nem volt tünetük, (ii) csak bőrtünetük, (iii) csak nyálkahártya tünetük, vagy (iv) bőr és nyálkahártya tünetük is volt ($p<0,001$). Eredményeink alapján a jelenleg alkalmazott terápia és az EQ-5D index pontszám között nincs szignifikáns összefüggés. A társbetegségek számának növekedésével szignifikánsan romlott a betegek EQ-5D-val mért egészségi állapota ($p<0,001$). A pontszámok szignifikánsan alacsonyabbak voltak azon betegek esetében, akiknél egyidejűleg hipertonia, mozgásszervi betegség(ek), diabetes, pajzsmirigy-betegség és kardiovaszkuláris betegség állt fenn ($p<0,05$).

9. táblázat: Ismert csoportok közötti validitás

Változók	N*	Átlag (SD)	Medián (IQR)	p-érték
Nem				
nő	69	0,82 (0,21)	0,88 (0,71-1,00)	0,454
férfi	39	0,83 (0,22)	0,92 (0,75-1,00)	
Pemphigus súlyosság				
enyhe (ABSIS 0-3)	49	0,88 (0,18)	0,94 (0,83-1,00)	0,001
közepesen súlyos (ABSIS 4-16)	33	0,82 (0,21)	0,88 (0,73-0,94)	
jelentős fokú (ABSIS 17-52)	21	0,72 (0,23)	0,77 (0,64-0,92)	
kiterjedt (ABSIS 53-206)	5	0,67 (0,24)	0,70 (0,45-0,87)	
Pemphigus vulgaris alcsoport (N=81)				
tünetmentes	26	0,90 (0,15)	0,94 (0,88-1,00)	0,001
csak bőrtünet	25	0,80 (0,22)	0,88 (0,69-0,94)	
csak nyálkahártya-tünet	11	0,79 (0,23)	0,83 (0,69-0,97)	
bőr- és nyálkahártya-tünet	15	0,68 (0,21)	0,73 (0,62-0,77)	
Aktuális kezelés				
nincs	3	0,88 (0,16)	0,94 (0,81-0,97)	0,915
helyi kezelés	10	0,86 (0,12)	0,88 (0,77-0,94)	
szisztémás kezelés	95	0,82 (0,22)	0,88 (0,732-1,00)	
Kísérő betegségek száma				
0	21	0,89 (0,17)	0,94 (0,92-1,00)	<0,001
1	26	0,90 (0,15)	0,97 (0,80-1,00)	
2	26	0,81 (0,22)	0,88 (0,68-1,00)	
3	18	0,83 (0,12)	0,85 (0,73-0,92)	
4≤	17	0,63 (0,29)	0,66 (0,49-0,79)	
Kísérő betegségek**				
magas vérnyomás	53	0,80 (0,22)	0,85 (0,71-0,94)	0,048
mozgásszervi betegségek	34	0,72 (0,25)	0,77 (0,64-0,89)	<0,001
diabetes	19	0,71 (0,27)	0,79 (0,64-0,88)	0,013
GERD, gastritis, fekélybetegség	13	0,76 (0,29)	0,87 (0,62-1,00)	0,639
pajzsmirigy-betegség	12	0,75 (0,14)	0,68 (0,64-0,91)	0,019
COPD, asthma, allergia	11	0,72 (0,30)	0,79 (0,64-0,94)	0,201
kardiovaszkuláris betegségek (kivéve magas vérnyomás)	6	0,67 (0,21)	0,73 (0,44-0,86)	0,033

A félkövér értékek statisztikailag szignifikáns különbséget jelölnek, ha $p < 0.05$ (Mann-Whitney U teszt vagy Kruskal-Wallis H teszt).

ABSIS = autoimmune bullous skin disorder intensity score; GERD = gastroesophageal reflux disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease

* az alcsoportok összege nem egyenlő 109-cel az EQ-5D-ben hiányzó válaszok miatt

**csak azon betegségeket vizsgáltuk, amelyek több mint öt betegnél előfordultak

4.10 A pemphigus betegségköltése

A vizsgálatot megelőző 12 hónapra vonatkozóan az igénybe vett egészségügyi erőforrások gyakoriságát a 10. táblázat szemlélteti. Ezen erőforrások közül a gyógyszeres kezelésben részesült az általunk vizsgált betegek közül a legtöbb (97,2%). A második leggyakoribb tétel az utazás volt (94,5%), a harmadik pedig a bőrgyógyászati szakorvosi vizitek (79,8%). A betegek közel felét hospitalizálták a kérdőív felvételét megelőző egy évben, és jelentős többségük (79,8%) járt bőrgyógyászati szakrendelésen, méghozzá nagy gyakorisággal (átlag 5,7 vizit/év). Háziorvosnál bőrbetegségük miatt kevesebben voltak (35,8%), de ennek gyakorisága is nagynak mondható (4,3 vizit/év). Nem támogatott ellátásért a betegek egytizede folyamodott, ennek többségét a magánorvosi vizitek tették ki. Az ellátóhelyre utazáshoz körülbelül a betegek fele-fele arányban szálltak tömegközlekedési eszközre (43,4%) vagy személygépkocsiba (47,7%).

Fizetett segítő és szociális gondozást csupán 1-1 beteg vett igénybe. A munkából való távolmaradás (indirekt költségek) csupán 20 beteget érintett, az absenteeism átlagos mértéke 304,5 óra volt egy évben, a presenteeism (termelékenység-csökkenés) pedig 41,1 óra/év. Összességében utóbbit csupán betegeink negyedénél (24,8%) találtuk.

A pemphigus egy betegre számított éves költsége átlagosan 1 235 294 Ft volt (lásd 11. táblázat). Az egy betegre eső költségek maximuma 18 149 115 Ft, míg minimuma 0 Ft volt, a legnagyobb szórást a gyógyszerköltések mutatták (0 – 10 847 445 Ft). A direkt költségek átlagosan az összes költség 42,3%-át, összesen 522 565 Ft-ot tettek ki (ezen belül a direkt egészségügyi költségek az összköltség 20,8%-át, a direkt nem-egészségügyi költségek a 21,5%-át). Ezzel szemben az indirektek 712 729 Ft-ot (58%), azonban a direkt költségek maximuma több, mint a duplája volt az indirekteknek (13 840 728 Ft vs. 6 001 089 Ft). A direkt egészségügyi költségek közül a – főként szisztémás – gyógyszerek (összes költség 11%-a) és a kórházi felvételek (6%) jelentették a legnagyobb költségterhet, a direkt nem-egészségügyi ráfordításokban pedig az informális gondozás (19%) áll az első helyen. Érdekes, hogy utóbbinak a költsége meghaladja a háziorvosi- és bőrgyógyászati járóbeteg, illetve –fekvőbeteg-ellátás költségeit együttevve. Az indirekt költségek közül a munkából való kiesés jelentette a legnagyobb terhet: ez felelt az indirekt költségek 88,1%-áért, a termelékenység-csökkenés (presenteeism) pedig a 11,9%-áért.

10. táblázat: Egészségügyi erőforrások igénybe vétele a megelőző 12 hónapban

Források	Erőforrást ≥ 1 alkalommal igénybe vevő betegek száma	Erőforrások éves igénybevételének átlagos gyakorisága: esetek/év
járóbeteg-vizit összesen	94 (86,2%)	1,8
házi orvosi vizit	39 (35,8%)	4,3
bőrgyógyászati vizit	87 (79,8%)	5,7
kórházi felvétel	54 (49,5%)	0,7
nem támogatott ellátás	11 (10,1%)	n.a.
magánbőrgyógyászati vizit	7 (6,4%)	n.a.
természetgyógyász-vizit	2 (1,8%)	n.a.
egyéb	2 (1,8%)	n.a.
gyógyszerek összesen	106 (97,2%)	nem értelmezhető
szisztémás	92 (84,4%)	nem értelmezhető
antibiotikum	7 (6,4%)	nem értelmezhető
helyi kezelés	61 (56,0%)	nem értelmezhető
utazás	103 (94,5%)	-
mentőszállítás	5 (4,6%)	0,1
tömegközlekedés	46 (43,4%)	6,4
személygépkocsi	52 (47,7%)	6,8
gondozás	30 (27,5%)	-
informális gondozás	28 (25,7%)	5,3 óra/hét
fizetett segítő	1 (0,9%)	n.a.
szociális gondozás	1 (0,9%)	0,6
termelékenység-csökkenés	27 (24,8%)	-
presenteeism	10 (9,2%)	41,1 óra/év
absenteeism	20 (18,4%)	304,5 óra/év

n.a. = nincs adat

11. táblázat: A pemphigus direkt és indirekt költségei (Ft/beteg/év)

Költség kategória	Átlag	95% KI	Mini- mum	Medián	Maximum
házi orvosi vizit	5 566	4 638 - 6 803	0	0	15 759
bőrgyógyászati vizit	11 441	9 895 - 12 987	0	8 034	24 411
kórházi felvétel	76 684	56 585 - 101 112	0	0	990 345
gyógyszerköltség	137 908	33 395 - 338 894	0	22 866	10 847 445
szisztémás	121 829	21 335 - 315 394	0	13 905	10 532 574
antibiotikum	309	0 - 309	0	0	8 343
helyi kezelés	15 770	9 276 - 23 191	0	927	314 871
mentőszállítás	1 855	309 - 3 711	0	0	94 554
nem támogatott ellátás	23 191	9 895 - 38 033	0	0	479 568
<i>direkt egészségügyi költség</i>	<i>256 644</i>	<i>134 197 - 469 381</i>	<i>0</i>	<i>133 797</i>	<i>11 385 414</i>
utazás	24 428	17 625 - 32 776	0	8 343	225 570
informális gondozás	235 927	141 618 - 348 480	0	0	2 401 857
fizetett segítő	1 546	0 - 3 401	0	0	179 838
szociális gondozás	4 020	0 - 7 730	0	0	420 240
<i>direkt nem egészségügyi költség</i>	<i>265 921</i>	<i>170 375 - 371 760</i>	<i>0</i>	<i>13 596</i>	<i>2 455 623</i>
<i>direkt költségek</i>	<i>522 565</i>	<i>331 473 - 793 124</i>	<i>0</i>	<i>169 950</i>	<i>13 840 728</i>
absenteeism	628 006	363 322 - 892 998	0	0	6 001 089
presenteeism	84 724	30 612 - 150 276	0	0	3 429 282
<i>indirekt költségek</i>	<i>712 729</i>	<i>438 769 - 1 014 209</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>6 001 089</i>
<i>összes költség</i>	<i>1 235 294</i>	<i>853 729 - 1 680 247</i>	<i>0</i>	<i>262 650</i>	<i>18 149 115</i>

5 Megbeszélés

5.1 Fő eredmények

Kutatásunk során összesen 109 hazai pemphigusos beteget vizsgáltunk, ez a korábbi, hasonló témájú nemzetközi vizsgálatokhoz viszonyítva is jelentős betegszám. (8) A vizsgált betegek általános egészségi állapota, társbetegségeik száma és az életminőség-eredmények ismeretében, kielégítőnek volt mondható, szem előtt tartva azt a tényt, hogy a pemphigus okozta életminőség-csökkenést számszerűsíteni tudtuk. A pemphigus súlyosságát tekintve, betegeink közel felénél annak enyhe formáját találtuk, és csupán közel negyedüknél igazolódott jelentős fokú vagy kiterjedt pemphigus.

Nemzetközi szinten is ez az első vizsgálat, melyben pemphigusos betegek életminőségét az EQ-5D mércével mérték fel. Eredményeink azt mutatják, hogy az EQ-5D az életminőség mérésének valid és jól alkalmazható eszköze pemphigus vulgarisban és foliaceusban. Ismerve a két betegség klinikai megjelenését, az EQ-5D alkalmazásával alacsonyabb általános életminőséget tudtunk igazolni PV-ban, a DLQI-val mért bőrbetegség-specifikus életminőség azonban nem különbözött szignifikánsan. Továbbá, az EQ-5D index értékek minden más, validált életminőség, fájdalom- vagy betegsúlyosság-mércével legalább közepesen erős korrelációt mutattak, ezáltal igazolva a mérce jó konvergencia validitását. Az EQ-5D értékei alapján jól el tudtuk különíteni az ABSIS-szal mért, különböző súlyosságú pemphigus eseteket, a csak bőr-, csak nyálkahártya-tünetekkel, vagy mindkettővel jelentkező, vagy tünetmentes betegeket és több társbetegséggel rendelkező betegeket is. Nem volt EQ-5D-val mérhető eltérés a különféle kezelésben részesülő betegek között.

Vizsgálatunk eredményei igazolják, hogy a pemphigus okozta életminőség-csökkenés hasonló mértékű a psoriasisban mérhetőhöz, ami azért is kiemelkedő, mert utóbbi egy gyakran vizsgált, széles és eredményes terápiás palettával bíró krónikus bőrbetegség.

A pemphigusos betegek életminőségét az általános populációéval is összehasonlítottuk az EQ-5D index pontszámok alapján, és megállapítottuk, hogy a pemphigus életminőséget csökkentő hatása igen jelentős. Csaknem minden vizsgált korcsoportban jobb EQ-5D értékeket értek el az általános populáció tagjai, mint a pemphigusban szenvedők, a különbség pedig súlyosabb fokú pemphigus esetén még szembetűnőbb volt.

Felmértük továbbá a pemphigusszal kapcsolatos betegségkölségeket, ami egészségügyi közgazdasági szempontból az életminőség-csökkenés mellett a betegségteher másik fontos összetevője. Igazoltuk, hogy a pemphigus ellátása jelentős költségteherrel jár, amely költségek nagy részét a pemphigus gyógyszeres kezelése, a betegek informális gondozása, és a betegség miatti termelékenység-csökkenés jelenti. Nemzetközi szinten is először mértünk társadalmi perspektívából indirekt költséget pemphigusban.

5.2 Az eredmények nemzetközi összehasonlítása

5.2.1 Életminőség

Az irodalmi adatok nem egységesek abban a tekintetben, hogy a pemphigus altípusok mennyiben befolyásolják az életminőséget, melynek fő oka a korábbi vizsgálatok alacsony PF esetszáma lehet. (8) A PV-hez képest, a saját PF betegek az EQ-5D minden dimenziójában kevesebb problémát jeleztek, és kismértékben jobb értékeket értek el az EQ-5D és EQ VAS mércékkel. Ennek ellenére a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Ez egybevág három korábbi vizsgálat eredményével, melyekben a SF-36, DLQI és Skindex-29 mércékkel mérték az életminőséget PV-ban és PF-ban. (91, 92, 186) A fenti mércék közül pemphigusban a SF-36-ot és a DLQI-t alkalmazták eddig leggyakrabban életminőség-vizsgálatokban. (8) A DLQI-t vizsgáló korábbi kutatások során a DLQI átlaga 4,0-13,8 között változott, amelynek az általunk mért 5,4 érték is megfelel (lásd 12. táblázat). (160, 162-164, 186-188) A DLQI-val mérve, ellentétben az EQ-5D-val, a vizsgálatunkban szereplő PF-betegeknél nagyobb fokú életminőség-romlást észleltünk a PV-hoz képest, azonban a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns.

PV betegek életminősége egyre csökkenő tendenciát mutatott aszerint, hogy csak bőr-, vagy csak nyálkahártya-, vagy bőr- és nyálkahártya tüneteik voltak a vizsgálat időpontjában. Megelőző vizsgálatokban is hasonló eredményeket írtak le, azonban csupán a SF-36 alkalmazásával, és csupán a mukokután tünetek kapcsolatát vizsgálták az életminőséggel. (91, 92)

Az ABSIS segítségével meghatározott betegség súlyosság és az EQ-5D index pontszámok közepesen jól korreláltak, a korreláció erőssége megegyezett korábbi vizsgálatok eredményével, amelyek az EQ-5D helyett a hólyagos bőrbetegség-specifikus ABQOL

mércét alkalmazták az életminőség mérésére. (101, 189, 190) Az EQ VAS és az ABSIS között azonban érdekes módon nem találtunk korrelációt. Ez utóbbit magyarázhatja a mód, ahogyan a két mérce adott pillanatban rögzíti az egészségi állapotot: míg az EQ-5D leíró rendszere az általa tartalmazott öt dimenzióra redukálva vizsgálja a beteg életminőségét, az EQ VAS egy folytonos, 0-100-ig terjedő skála, amelyet a fenti öt dimenzió kivül az élet bármilyen egyéb aspektusa befolyásolhat. (191)

12. táblázat: DLQI-t alkalmazó vizsgálatok pemphigusban

Szerző, évszám	Ország	Adatgyűjtés éve	Pemphigus-forma	N	DLQI átlag (SD)
Tamási et al. (2018) (12)	Magyarország	2014-17	pemphigus vulgaris	81	5,3 (7,15)
			pemphigus foliaceus	27	6,0 (6,0)
			IgA pemphigus	1	0*
Wysoczyńska et al. (2013) (160)	Lengyelország	2010-12	pemphigus (n.a.)	22	4 (5,87)
Mayrshofer et al. (2005) (164)	Németország	1997-2002	pemphigus vulgaris	36	10 (6,7)
Arbabi et al. (2011) (162)	Irán	2004-08	pemphigus (n.a.)	212	13,8 (n.a.)
Ghods et al. (2012) (163)	Irán	2005-06	pemphigus vulgaris	61	10,9 (6,9)
Penha et al. (2015) (187)	Brazília	2012	pemphigus foliaceus	43	16 (9-19)**
			pemphigus vulgaris	32	
Sung et al. (2015) (186)	Dél-Korea	2012-13	pemphigus vulgaris	40	9,93 (n.a.)
			pemphigus foliaceus	26	10,58 (n.a.)
Morsya et al. (2016) (188)	Egyiptom	2014	pemphigus vulgaris	34	10,9 (6,9)**
			pemphigus foliaceus	5	
			pemphigus herpetiformis	1	

* tünetmentes volt

** pemphigus-formák összesen

n.a. = nincs adat

Whynes és mtsai. is kimutatták, hogy a betegek, akik az EQ-5D egyetlen dimenziójában sem jeleznek problémát, az EQ VAS-on sokszor elkerülik a végpontot és 100-nál alacsonyabb értéket válaszolnak. (154)

Az életminőség és betegség súlyosság közötti negatív kapcsolatot öt korábbi vizsgálatban már leírták, ezekben az előbbi a SF-36, a WHOQOL-BREF és a Skindex-29 segítségével mérték be. (91, 92, 160, 163, 192) Mindazonáltal, nem csak az alkalmazott életminőség-, de a betegség súlyosság-mércék (PGA, Ikeda-index) is különböztek ezekben a vizsgálatokban, amely megnehezíti az eredmények összehasonlítását saját vizsgálatunkkal.

Kevesen vizsgálták a fájdalom és az életminőség kapcsolatát pemphigusban: egy vizsgálat volt, amely során a DLQI-t használva nem találtak összefüggést a kettő között. (163) Ezzel ellentétben betegeink átlagos- és legrosszabb fájdalom erősség VAS értékei közepesen erős negatív korrelációt mutattak az EQ-5D és EQ VAS értékeivel.

Szintén kevesen vizsgálták, hogy a kísérő betegségek mennyiben befolyásolják az életminőséget. Paradisi és mtsai. vizsgálatában legalább két egyidejűleg fennálló társbetegség negatívan befolyásolta az életminőséget. (91) Kumar és mtsai. a társulási pszichiátriai betegségek életminőséget negatívan befolyásoló hatásáról számoltak be a WHOQOL-BREF alkalmazásával, vizsgálatukban a depresszió és az akut pszichotikus zavar fordult elő. (192) Eredményeink is hasonlóképp igazolják, hogy a társbetegségek növekvő száma egyre romló EQ-5D értéket vont maga után, ezen társbetegségek közül a magas vérnyomás, a mozgásszervi betegségek, a cukorbetegség, a pajzsmirigy-betegségek és a kardiovaszkuláris megbetegedések mutatták a legjelentősebb hatást.

Vizsgálatunkban a kezelés nem befolyásolta szignifikáns mértékben az életminőséget, ezzel kapcsolatban ellentétes eredményekre jutottak más keresztmetszeti vizsgálatok is. Darjani és mtsai. javuló SF-36 értékeket találtak azoknál a betegeknél, akiket szisztémás kortikoszteroiddal plusz adjuvánszal kezeltek, azonban Paradisi és mtsai. ugyanezt vizsgálva szignifikánsan rosszabb értékeket írtak le, igaz, PF-ban. (91, 193) Hasonló inkonzisztens eredmények születtek a Skindex-29 használatával, ugyanezt a kezelési sémát vizsgálva. (91, 194) Vizsgálatunkban a csak helyi kezelésben részesülő betegek életminősége nem tért el szignifikánsan a nem kezelt vagy a szisztémás kezelést kapó betegektől. Más szerzők ilyen irányú vizsgálatot nem végeztek.

A beteg neme az EQ-5D-val mért életminőséget nem befolyásolta a vizsgált populációkban, és ez egybevág korábbi, a DLQI-t alkalmazó kutatások eredményével. (161-163) A SF-36-tal mért életminőség egyiptomi és marokkói populációban szintén nem volt szignifikánsan rosszabb női betegeknél, csupán a SF-36 szociális funkciók dimenziójában rögzítettek szignifikánsan csökkent életminőséget. (91, 96) Ezt magyarázhatja a fenti két arab országra jellemző ruházatkodás, amely csupán a nők arcát hagyja szabadon. Utóbbihoz hasonlóan negatív korrelációt találtunk az idősebb életkor és az életminőség között, amit két korábbi kutatás eredménye is megerősít a Skindex-29 és a 12-item General Health Questionnaire eredményei alapján (GHQ-12). (91, 193)

Kutatócsoportunk korábban általános populáció körében mért pemphigushoz társuló direkt hasznosságot 2014-2015 között. (127) Szisztematikus irodalomkeresés alapján három hipotetikus pemphigus-állapot (kezeletlen PV, kezeletlen PF, kezelt pemphigus) leírását dolgoztuk ki, amelyeket 108 egészséges, pemphigusszal sosem diagnosztizált önkéntes értékelt először vizuális analóg skálán (VAS), majd időalku-módszerrel (TTO). (8) Korábbi irodalmi adatokkal egybevágóan a kezelt pemphigus állapotát az általános populáció VAS-sal rosszabbra értékelte, mint a betegek saját egészségi állapotukat EQ VAS-sal, illetve TTO-val kismértékben ugyan, de szintén rosszabbnak értékelték, mint a betegek EQ-5D index pontszáma. (195) Fontos látni továbbá, hogy a kezeletlen és kezelt pemphigus-állapotok között nagyfokú különbség van a hasznosságot illetően, amely alátámasztja a kezeléssel elérhető egészség-nyereség jelentőségét.

5.2.2 *Betegségköltség*

A pemphigus költségterhéről eddig kevesen publikáltak a szakirodalomban. Heelan és mtsai. Kanadában vizsgálták a rituximab kezelés költségeit pemphigusos és pemphigoidos betegek között, Hsu és mtsai. az Egyesült Államokban a pemphigusoz köthető hospitalizáció gazdasági terhét mérték fel, Ren és mtsai. pedig a pemphigusoz és pemphigoidhoz kapcsolódó fertőzések költségterhét figyelték meg (lásd 13. táblázat). (9-11)

13. táblázat: Betegségköltség-vizsgálatok pemphigusban

Szerző, évszám	Ország	Költség-számítás éve	Beteg-szám	Perspektíva	Költség-kategóriák	Költségtételek*	Eredmények (átlagköltség/fő/év)	GDP/fő százaléká**
Jelen értekezés	Magyarország	2017	109	társadalmi	direkt egészségügyi + direkt nem-egészségügyi + indirekt	PV teljes költsége	1 235 294 HUF	35
						kezelés költsége	137 908 HUF	4
						hospitalizáció költsége	76 684 HUF	2
Ren et al. (2018) (11)	Egyesült Államok	2014	6 294	egészség-biztosítói	direkt egészségügyi	hospitalizáció költsége	PV+infekció = 17 707 USD	32
							PV = 11 545 USD	21
Hsu et al. (2016) (10)	Egyesült Államok	2014	6 406	egészség-biztosítói	direkt egészségügyi	hospitalizáció költsége	14 521 USD	27
Heelan et al. (2015) (9)	Kanada	2013	94	egészség-biztosítói	direkt egészségügyi	PV teljes költsége	71 654 CAD	137
						kezelés költsége	70 400 CAD	134
						járóbeteg+fekvő-beteg ellátás	1 254 CAD	2

* ami az összehasonlítás szempontjából releváns

** a Nemzetközi Valutaalap adatai alapján, a költség-számítás évére vonatkozóan (196)

Láthatjuk, hogy egyik vizsgálat sem tért ki a direkt nem-egészségügyi, illetve az indirekt költségekre. A könnyebb összehasonlíthatóság céljából a vizsgálatok költségeredményeit az egy főre eső GDP százalékában is megadtuk. Az adatokból kitűnik, hogy Észak-Amerikában a pemphigus sokkal nagyobb költségterhet jelent, mint Magyarországon. A direkt egészségügyi költségeknél is a hospitalizáció költségvonzatát vizsgálták a leggyakrabban, ebből és a kezelés költségeiből kitűnik, hogy hazánkban a pemphigus ellátása alacsonyabb költségekkel jár. A fentiek fő okai az egészségügyi rendszerek és azok finanszírozásának eltérései, a különböző súlyosságú betegek, illetve az eltérő egységköltségek lehetnek. (197) Különösen érdekes Heelan és mtsai. vizsgálata, amely során a rituximab költségekre gyakorolt hatását vizsgálták. Azt találták, hogy ezen kezelés alkalmazása, habár nagyon költséges, de a betegség összköltségét 30%-kal csökkentette a vizsgált 6 hónapos időtávon. (9)

Ha a pemphigus betegségköltségét összehasonlítjuk más bőrgyógyászati, vagy egyéb krónikus betegségek éves átlagköltségével Magyarországon, akkor azt találjuk, hogy például a psoriasisnál (2 646 225 Ft; 2012), arthritis psoriaticánál (1 393 402 Ft; 2007), vagy sclerodermánál (2 405 000 Ft; 2006) kevesebb, de az epilepsziánál (679 379 Ft; 2009) vagy a jóindulatú prostata-megnagyobbodásnál (270 430 Ft; 2014) lényegesen magasabb költséggel jár. (135, 145, 198-200)

Külön összehasonlítást érdemel a pemphigus a psoriasisal, amelynek költségeit eddig a legkiterjedtebben vizsgálták. Balogh és mtsai. kutatásának eredményeiből látszik, hogy a psoriasis költségei, habár jelentősen meghaladják a pemphigusét, nagy részét (majdnem 80%-át) a biológiai terápia teszi ki. (135) A psoriasis szisztémás gyógyszeres (nem biológiai terápiás) ellátása 2012-2013 között betegenként évente 680 580 Ft-ot tett ki, ami lényegesen kevesebb, mint az általunk számított érték. Összességében elmondhatjuk, hogy a pemphigus nagyobb költségterhet jelent, mint a psoriasis, ha nem számítjuk utóbbi biológiai kezelését, csaknem az összes költségtétel tekintetében, úgy, hogy az erőforrások felhasználásának gyakorisága is közel megegyező a két betegségben.

5.3 A kutatás klinikai relevanciája

Jelen vizsgálatunk eredményei mind a klinikai gyakorlat, mind az egészségpolitikai döntéshozatal szempontjából nagy jelentőséggel bírnak. 2017-ben a European Academy

of Dermatology and Venereology (EADV) életminőség-munkacsoportja összeállított egy listát az életminőség mérésének lehetséges előnyeiről a bőrgyógyászati gyakorlatban (ld. 2. táblázat). (74) Ennek a listának a legfontosabb pontjai többek között a klinikai döntéshozatal befolyásolása, a klinikai ellátás megfelelő allokációja, az orvos-beteg kommunikáció javítása és a betegségteher tudatossá tétele. Eredményeink alapján az EQ-5D alkalmazása hasznos eszköz ahhoz, hogy a betegek saját nézőpontja a pemphigusról a klinikusok számára kézzelfoghatóvá váljon, ez pedig elősegítheti a betegközpontú döntéshozatalt.

Kimutattuk ezen kívül, hogy a mukokután tünetekkel jelentkező PV pácienseknek volt a legrosszabb az általános életminősége, ezáltal válik kiemelkedő jelentőségűvé a nyálkahártya tünetek megfelelő, akár szupportív jellegű kezelése (pl. helyi vagy intralézionális kortikoszteroidok, helyi anesztetikumok). (30, 34, 201)

Várakozásunknak megfelelően az életminőség-csökkenés kifejezettebb volt, amennyiben a betegeknek több kísérő betegsége volt. A kísérő betegségek életminőségre gyakorolt negatív hatása a pemphigusos betegek multidiszciplináris ellátását teszi indokolttá.

A pemphigus okozta eróziók és fekélyek kínzó fájdalommal járhatnak. Azonban a fájdalom életminőségre gyakorolt negatív hatását pemphigusos betegekben ezidáig kevés kutatásban vizsgálták. (91, 92, 202) Egy iráni kutatás szerint a fájdalom nem befolyásolta szignifikánsan a DLQI értékeket negatív irányban. (163) A mi eredményeink azonban azt mutatják, hogy a fájdalom intenzitása az életminőség egyik legfontosabb befolyásolója pemphigusban. A klinikai betegellátás során szükséges volna a fájdalmat jól validált mércével körültekintően felmérni, hogy így a beteg személyre szabott kezelésben részesüljön. (203) Emellett a hatékony fájdalomcsillapítás megkerülhetetlen jelentőségű a betegek életminőségének javítását tekintve.

A pikkelysömör páciensre gyakorolt hatása jól ismert és tanulmányozott tény a szakirodalomban. (204, 205) Vizsgálatunkban úgy találtuk, hogy a pemphigus terhe az EQ-5D mércével mérve hasonló a pikkelysömöréhez, és ez egybevág más vizsgálatok eredményével, melyek során a SF-36 és a WHOQOL-BREF mércéket alkalmazták. (91, 92, 192) Sőt, a pemphigus még nagyobb terhet is jelenthet, ha a mindennapi szokásos tevékenységek elvégzéséről van szó (pl. munka, tanulás, házimunka vagy szabadidős tevékenységek). Tekintve továbbá, hogy a pemphigus a pikkelysömörrel ellentétben a mai napig potenciálisan halálos betegség lehet, az itt elért egészségnyereség mértéke

nagyobb a psoriasisához képest, hiszen a kezelés befolyásolhatja a mortalitást és a morbiditást is. (31)

5.4 A kutatás egészség-gazdaságtani és egészségpolitikai relevanciája

Kutatásunk életminőség- és költség-eredményei alapadatokkal szolgálnak későbbi egészség-gazdaságtani elemzésekhez, különös tekintettel a pemphigus terápiáinak költség-hatékonysági vizsgálataira. Eredményeink annak fényében is különösen hasznosak, hogy Magyarországon kívül több országban (pl. Egyesült Királyság, Franciaország, Hollandia, Belgium vagy Lengyelország), ahol az egészségügyi technológiaelemzéssel foglalkozó szervek (health technology assessment agency, HTA agency) költség-hatékonysági elemzésekhez az életminőség mérésére kifejezetten az EQ-5D alkalmazását javasolják. (117, 206-211)

Továbbá, az EQ-5D index értékek költséghasznossági vizsgálatokhoz is felhasználhatóak, amelyek pemphigus tekintetében különösen időszerűek. 2017-től a rituximabot jóváhagyták a PV elsővonalbeli kezelésére az Egyesült Államokban, de több országban egyelőre csak másod- vagy harmadvonalbeli kezelésként alkalmazzák, főként magas ára miatt. (36) Világszerte várhatóan egyre több PV páciens fog napjainkban is limitált, illetve szuboptimális lehetőségek állnak rendelkezésre.

A rituximab esetleges hazai engedélyezése vélhetően megemelné a direkt egészségügyi költségeket (kórházi kezelés), viszont párhuzamosan csökkentené a direkt nem-egészségügyi és indirekt költségeket (munkából való kiesés), hasonlóan ahhoz, ami a pikkelysömör esetében is történt a biológiai kezelés bevezetésekor. Egy ilyen, költségesebb terápiás módozat bevezetése azonban várhatóan jelentős párhuzamos életminőség-növekedéssel járna, emellett pedig a hospitalizáció, munkából való kiesés, és a rokkantnyugdíjak csökkentése révén más költségtelek csökkenése prognosztizálható.

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a pemphigus, habár csupán a betegek negyedénél, de jelentős termelékenység-csökkenést okozott, ami a betegség összköltségének jelentős részéért is felelt. Az autoimmun hólyagos betegségek okozta munkatermelékenység-csökkenést, illetve a munkavégzésre gyakorolt negatív hatását az utóbbi időben két munkacsoport vizsgálta. (212, 213) Wang és mtsai. szisztematikus irodalomkeresést végeztek és megállapították, hogy más krónikus betegségekhez képest nagyon kevés irodalmi adat áll rendelkezésre az autoimmun hólyagos betegségek által okozott produktivitás-csökkenésről. (212) Szintén Wang és mtsai. vizsgálták, hogy a pemphigus súlyossága arányban áll-e a termelékenység-csökkenéssel: kutatásukban igen erős szignifikáns korrelációt találtak az utóbbit vizsgáló kérdőívek, illetve pemphigus-súlyossági- (ABQOL, TABQOL) és életminőség-mércék (DLQI) eredményei között. (214) Heelan és mtsai. is igazolták, hogy ezen betegségek – a betegség súlyosság és az okozott életminőség-romlás mértékének megfelelően – nagyon nagy terhet jelentenek a munkavégzés szempontjából. (213) Utóbbi munkacsoport Kanadában vizsgált hólyagos bőrbetegeket: az életminőséget a DLQI-val, a termelékenységet a WPAI módosított változatával, a betegség súlyosságát pedig egy amerikai szerzők által készített, kevésbé ismert mércével mérték fel (Pemphigus Severity Score, Herbst és mtsai). (215) Az eredmények egyértelműen kimutatták, hogy a betegség súlyosság korrelál az életminőség- és termelékenység-csökkenéssel, és az életminőség-csökkenés önmagában is negatív hatással van a munkavégzésre. Sőt, habár a kezelés hatására nőtt a betegek életminősége, a munkaképesség-csökkenés még ekkor is számottevő volt, tehát érdekes lenne megvizsgálni a kezelés termelékenységet befolyásoló hatását hosszútávon.

5.5 Erősségek és limitációk

A pemphigus, ritka betegség lévén, tanulmányozása során a legnagyobb kihívások egyike a megfelelő számú beteg vizsgálatba való bevonása. (216) Összehasonlítva korábbi nemzetközi klinikai- vagy életminőséget felmérő vizsgálatokkal, az általunk vizsgált 109 fős minta nagynak számít, különösen a pemphigus prevalenciájának ismeretében, amely alapján hazánkban hozzávetőlegesen 1 000-5 000 beteg lehet, tehát vizsgálatunk a hazai betegpopuláció 2-10%-át lefedte. (8, 217, 218) Ez kimagasló arány, és eredményeink generalizálhatóságát is erősíti. További erőssége a vizsgálatnak a PF esetszám más

vizsgálatokhoz képest magas aránya. (91, 92, 160, 162, 192, 194, 219, 220) Tudomásunk szerint elsőként mértünk egészségügyi hasznosságot pemphigusos betegek között, hiszen ezidáig csupán direkten, az általános populációból időalku módszerrel nyert hasznosságok álltak rendelkezésre. (127)

Elsőként mértük meg a pemphigus költségeit társadalmi perspektívából Magyarországon és nemzetközi viszonylatban is. Korábbi vizsgálatokban csak a direkt költségeket számszerűsítették pemphigusban, így elsőként végeztünk költségszámítást minden költségkategóriára (direkt egészségügyi, nem egészségügyi és indirekt). (9-11) A költségszámítást társadalmi perspektívából végeztük, és a nagy költségkategóriákon belül több, kisebb költségtételt is kiszámítottunk (ún. micro-costing), amely adatok önmagukban is hasznosak, és más kutatásokban is felhasználhatók. Vizsgálatunk további erőssége a költségszámítás bottom-up módja, mert ez kifejezetten a gyógyszerköltségeket határozza meg pontosan. Ez a gyógyszerköltségek összköltségen belül képviselt nagy hányada miatt is fontos.

A limitációk közül elsőként említendő, hogy a súlyos pemphigusos esetek alulreprezentáltak a vizsgálatunkban. Ez a tény megmagyarázza betegeink viszonylag jó általános egészségi állapotát, amit mind az EQ-5D, mind az EQ VAS mércékkel számszerűsítettünk. Másodsorban, a férfi-nő arány a vizsgált populációban 2:1 volt, ellentétben a szakirodalomban szereplő 1:1 aránnyal. (15) Harmadrészt, nem rendelkezünk magyar értékészlettel és populációs normával az EQ-5D kérdőív vonatkozásában Magyarországon, ezért a pemphigusos betegek életminősége nem hasonlítható össze az általános népességével. A fájdalom-skálák korrelációja az EQ-5D és EQ VAS indexekkel legfeljebb közepes volt, ami a mércék különböző időkeretének lehet a következménye: míg mind az EQ-5D, mind az EQ VAS a kitöltés napjára vonatkoznak, addig a fájdalom-skálákkal az elmúlt három hónap során előfordult átlagos és legerősebb fájdalomra kérdeztünk rá.

Habár a DLQI a bőrgyógyászatban leggyakrabban alkalmazott életminőség-mérce, alkalmazásával kapcsolatban több limitáció is felmerült. Korábbi vizsgálatokban sem Rasch-, sem faktoranalízissel nem tudták igazolni a mérce unidimenzionalitását (tehát a mérce minden eleme ugyanannak a struktúrának szolgál alapjául), illetve igazolták, hogy bizonyos DLQI-elemeket külső hatások (pl. kor, nem, a beteg kulturális háttere) befolyásolnak. (221, 222) Rencz és mtsai. vizsgálatukban a DLQI egy új pontozásának

bevezetését javasolják, mivel a pikkelysömörben szenvedők közel 40%-a jelöl meg a mérce „nem vonatkozik Önre” választ, amely ugyanúgy 0 pontot kap a kérdőívben, mintha a betegnek egyáltalán nem lenne problémája az adott kérdésben. (223, 224) Továbbá Poór és mtsai., szintén psoriasisban, igazolták hogy azonos DLQI összpontszámú betegek életminősége eltérhet, bizonyos esetekben pontatlanná téve így a mérce eredményét. (225) Ugyanakkor nem szabad figyelmen kívül hagyni a DLQI előnyeit sem. A DLQI a legelterjedtebb életminőség mérce a bőrgyógyászat terén, használata széleskörben ismert és elfogadott, kitöltése gyors és egyszerű.

A pemphigus súlyosságának mérésére több mint 100 mérce áll rendelkezésre, melyek közül a PDAI, az ABSIS és a PVAS a legtöbbet vizsgált. Kutatásunkban az ABSIS-t alkalmaztuk, mivel mind objektív, mind szubjektív információkat (szájnnyálkahártya-tünetek) tartalmaz a betegség súlyosságára nézve. Tekintve, hogy vizsgálatunk fő célja az életminőség és egészségügyi hasznosság felmérése volt, amelyek a betegek szubjektív érzékelésén alapulnak, a fentiek miatt az ABSIS-t tekintettük a leghasznosabbnak az EQ-5D konvergencia validitásának vizsgálatához. Habár a PDAI kitöltése több időt vesz igénybe, néhány pszichometriai tulajdonsága jobb, mint az ABSIS-é, ez további limitációt jelenthet. (51)

További limitációként említhető, hogy a betegségköltségeket mindössze 12 hónapos időtávon vettük számba, ami krónikus betegségek esetén befolyásolhatja a költségek becslésének pontosságát. Ezzel összefüggésben az átlagos betegségfennállási idő 3-4 év volt, illetve a vizsgált betegek között kevés volt a súlyos állapotú. Egy újonnan diagnosztizált pemphigus költségterhe feltehetően magasabb, és ez a súlyosabb formákra is igaz. Betegeink közül egy sem részesült rituximab kezelésben, ami Magyarországon indikáción kívül elérhető pemphigusban. Eredményeinket az is limitálja, hogy betegeink csupán 46,8%-ának volt munkaviszonya a kérdőív felvételekor, ami csökkenti az indirekt költségeket. Továbbá nem vizsgáltuk a pemphigus diagnosztikájának költségeit sem, ami azért lehetne fontos, illetve érdekes, mert több, olykor költséges vizsgálat (pl. direkt IF, szerológiai vizsgálatok) szükséges a diagnózis felállításához, amelyek első alkalommal nem feltétlenül vezetnek eredményre.

5.6 Jövőbeli kutatási irányvonalak

További követéses vizsgálatok szükségesek, hogy felmérjük az EQ-5D érzékenységet és megbízhatóságát pemphigusban – ezeket vizsgálatunk keresztmetszeti jellegéből adódóan nem tudtuk tanulmányozni. Szintén követéses vizsgálatokkal adódna lehetőség az életminőség időbeli változásait is vizsgálni, akár az életminőség-csökkenéshez általunk azonosítottan leginkább hozzájáruló problémák vagy dimenziók valóban terápiás jellegű menedzselését követően (pl.: szorongás-pszichés segítségnyújtás, fájdalom-adekvát fájdalomcsillapítás, stb.). Aktualitása és relevanciája miatt különösen hasznos lenne, ha a rituximab elsővonalbeli terapeutikumként történő hazai bevezetését követően alkalmunk nyílna az ezzel kezelt betegek életminőségének felmérésére és ennek a jelen kutatásban kapott eredményekkel való összehasonlítására.

Autoimmun hólyagos bőrbetegségekben szenvedők életminőség-mérésére a korábban már említett ABQOL és TABQOL mércéket is alkalmazzák. (101, 102) Fontos cél lenne ezek viszonyát, illetve eredményét az EQ-5D használatával kapott eredményekkel összehasonlítani, akár egy ún. mapping algoritmus kidolgozásával, amellyel pl. az ABQOL pontok átszámíthatók EQ-5D index pontokká. Ez ugyanis lehetővé tenné, hogy randomizált kontrollált vizsgálatokban - ahol az ABQOL és TABQOL sokszor szerepelnek első- vagy másodlagos terápiás végpontként, azonban EQ-5D kérdőívet nem vesznek fel-, át tudjuk számítani az ABQOL vagy TABQOL pontokat egészségügyi hasznosságokká.

Nem vizsgáltuk a pemphigus-autoantitestek szérumszintje és az életminőség közötti kapcsolatot, habár több korábbi vizsgálat igazolta az anti-dsg1 és -dsg3 titerek és a betegség súlyosság, illetve az életminőség szignifikáns korrelációját. (92, 186, 190, 226) Tabolli és mtsai. olasz populációt vizsgálva találtak szignifikánsan csökkent értékeket a SF-36 minden dimenziójában magasabb anti-dsg3 titer esetén. (92) Sung és mtsai. Dél-Koreában a DLQI és az anti-dsg1 titer között írtak le erős korrelációt. (186) Patsatsi és mtsai. görög pemphigusos betegeknél talált közepesen erős, szignifikáns korrelációt az ABQOL értékek és a kezdeti anti-dsg1 titerek között. (190) Hasznos és fontos lenne megvizsgálni, hogy az EQ-5D indexre is hasonló hatással bír-e az autoantitest-titer.

A pemphiguson kívül a bullosus pemphigoid és formái, illetve a dermatitis herpetiformis is hólyagképződéssel járó bőrbetegségek, amelyekben az EQ-5D kérdőívet ezidáig nem

használták. Érdemes lenne vizsgálni, hogy az EQ-5D ezekben a betegségekben is az életminőség valid mércéje-e, és alkalmazásával származhat-e bármilyen előny a betegség-menedzselést illetően.

A költségek tekintetében pedig érdekes lenne megvizsgálni, hogy a keringő ellenanyagok kimutatását célzó szerológiai vizsgálatokat, ami a betegnek csupán egy vérvételt jelent, lehetne-e szűrővizsgálatként alkalmazni pemphigusban, főleg annak korai stádiumában, és hogy ettől várható-e a betegség korábbi diagnózisa vagy a költségek csökkentése. (227)
A rituximab költséghatékonysági vizsgálata is értékes adatokkal szolgálhat a jövőben.

5.7 Az értekezés új tudományos eredményei

- Elsőként vizsgáltuk nemzetközi szinten is pemphigusos betegek életminőségét az EQ-5D mérce alkalmazásával, Magyarország népességszámát és a pemphigus prevalenciáját tekintve rendkívül nagy mintán. Utóbbi fényében betegeink tüneteinek felmérése, a pemphigus betegség súlyosság-értékek és a fájdalomskálákon elért eredmények is értékes adatokkal szolgálnak a hólyagos bőrbetegségek területén.
- Igazoltuk, hogy az EQ-5D az egészségi állapot és az általános életminőség valid és a gyakorlatban is jól alkalmazható mércéje pemphigus vulgarisban és foliaceusban. Az EQ-5D kiváló konvergencia validitást mutatott a pemphigusban széleskörben használt betegség súlyosság mércék közül az ABSIS-sal, a bőrtünetekkel összefüggő életminőséget mérő DLQI kérdőív eredményeivel, és a fájdalmat mérő vizuális analóg skálákkal. Az EQ-5D jól el tudta különíteni a betegek különböző súlyosságú alcsoportjait, a csak bőr, vagy csak nyálkahártya, vagy bőr- és nyálkahártya-tünetekkel rendelkező és nem rendelkező betegeket és a kísérő betegségek, illetve azok száma alapján csoportosított betegeket.
- Igazoltuk, hogy a pemphigus hasonló, vagy akár rosszabb általános életminőséggel jár, mint a psoriasis. A legtöbb panasz a fájdalom/diszkomfort, a mozgékonyosság és a szorongás/depresszió dimenziójában jelentkezett az EQ-5D-nak, míg a legkevesebb az önellátás dimenzióban.
- Európában elsőként vizsgáltuk a pemphigus betegség költségét, mindezt társadalmi perspektívából, és azonosítottuk a betegség direkt egészségügyi, direkt

nem-egészségügyi és indirekt költségeit. Eredményeink megmutatták, hogy a pemphigus költsége 1 235 294 Ft/beteg/év, ebből a direkt egészségügyi költségek 20,8%-ot, a direkt nem-egészségügyi költségek 21,5%-ot, az indirekt költségek pedig 57,7%-ot képviseltek. A legnagyobb költségtételek pemphigusban a gyógyszerköltség, az informális gondozás, és a munkából való kiesés költségei voltak.

- Nemzetközi szinten is először mértük fel az indirekt költségeket pemphigusos betegekben. A munkából való távolmaradás (absenteeism) betegenként 628 006 Ft költségterhet jelentett – ez átlagosan 304,5 órányi munkaidő-kiesés volt évente. A betegség miatt csökkent hatékonysággal végzett munka (presenteeism) 84 724 Ft költséggel járt.

6 Következtetések

- I. Vizsgálatunkkal felmértük a pemphigus vulgaris és foliaceus betegek egészségi állapotát és életminőségét Magyarországon.
 - a. Az életminőség mérésére elsőként alkalmaztuk az EQ-5D mércét pemphigusos betegcsoportban.
 - b. Az EQ-5D-val vizsgált öt dimenzió közül a legtöbb beteg a fájdalom/diszkomfort (50%), a mozgékonyosság (43%), a szorongás/depresszió (43%) dimenziójában jelzett problémát, kevesebben a szokásos tevékenységek (42%), míg a legkevesebben az önellátás dimenziójában (19%).
 - c. Igazoltuk az EQ-5D jó gyakorlati alkalmazhatóságát és konvergencia-validitását egy bőrgyógyászat-specifikus életminőség-mérce, a DLQI (erős korreláció), illetve a betegsúlyosságot mérő ABSIS (közepesen erős korreláció), és globális átlagos (erős korreláció), illetve legrosszabb fájdalmat (közepesen erős korreláció) mérő skálák eredményeihez. Emellett az EQ-5D használatával jól el tudtunk különíteni a betegsúlyosság-, a tünetek jellege (bőr és/vagy nyálkahártya)- és a társbetegségek és azok száma alapján képzett betegek csoportjait.
 - d. Összehasonlítottuk hazai PV és PF betegek EQ-5D-val mért életminőségét hazai psoriasisos betegekével, és hasonló mértékben csökkent, illetve a PV esetében rosszabb életminőséget találtunk pemphigusban.
 - e. Nemzetközi szinten is elsőként közlünk egészségügyi hasznosságértékeket pemphigusos betegeknél.
- II. Felmértük a pemphigusszal összefüggő költségeket Magyarországon.
 - a. Meghatároztuk a pemphigus összes költségét (1 235 294 Ft/beteg/év), amely direkt egészségügyi- (256 644 Ft/beteg/év), direkt nem-egészségügyi- (265 921 Ft/beteg/év), illetve indirekt költségeket (712 729 Ft/beteg/év) foglal magába.
 - b. Legnagyobb költségtételként a gyógyszeres kezelés költségeit, az informális gondozás, és a munkából való távolmaradás (absenteeism) költségeit azonosítottuk.

7 Összefoglalás

Az autoimmun hólyagos bőrbetegségek közé tartozó pemphigus okozta bőr- és/vagy nyálkahártya-tünetek, és az alkalmazott krónikus immunszuppresszív terápia mellékhatásai negatívan hathatnak a beteg életminőségére. Az életminőség csökkenése és a betegséggel összefüggő költségek számottevő terhet jelentenek az egyén és a társadalom számára.

Kutatásunk célja a magyarországi pemphigusos betegek életminőségének felmérése és az azt leginkább befolyásoló tényezők meghatározása az EQ-5D általános életminőség-mérccével, ezen mérce validitásának vizsgálata pemphigusban, és a pemphigusszal összefüggő direkt és indirekt költségek felmérése.

Pemphigusos betegek részvételével keresztmetszeti kérdőíves felmérést végeztünk 2014-2017 között négy magyarországi egyetemi bőrgyógyászati klinikán. Az életminőség méréséhez az EQ-5D-5L és DLQI magyar nyelvű, validált változatát, a betegsúlyosság rögzítéséhez az ABSIS-t, a fájdalom mérésére vizuális analóg skálákat használtunk. A munkatermelékenység-csökkenést a WPAI kérdőívvel mértük. A költségek meghatározásához az egészségügyi erőforrások igénybevételéről az elmúlt 12 hónapra vonatkozóan gyűjtöttünk adatokat. A költségszámítás 2017-os árakon és társadalmi nézőpontból történt.

A vizsgálatunkban 109 pemphigusos beteg vett részt. A betegek átlagéletkora $57,2 \pm 14,8$ év volt, 64,2%-uk nő. Az ABSIS és a DLQI átlagok rendre $11,7 \pm 17,3$ és $5,4 \pm 6,9$ voltak. A minta átlagos EQ-5D index pontszáma $0,82 \pm 0,21$ volt, a legtöbb beteg a fájdalom/diszkomfort (50%), a mozgékonyság (43%) és a szorongás/depresszió (43%) dimenziójában jelzett problémát. Az EQ-5D index pontszám legalább közepesen erős korrelációt mutatott minden életminőség-, betegsúlyosság- és fájdalommérccével. A pemphigus összes költsége 1 235 294 Ft/beteg/év volt, a legmagasabb költségtételeket a gyógyszeres kezelés (137 908 Ft/beteg/év), az informális gondozás (235 927 Ft/beteg/év), és a munkából való kiesés költségei (628 006 Ft/beteg/év) jelentették.

Nemzetközi szinten is először számszerűsítettük pemphigusos betegek életminőség-csökkenését az EQ-5D-val, és igazoltuk utóbbi mérce validitását pemphigusban. Magyarországon és tágabban egész Európában elsőként mértük fel a pemphigusszal

összefüggő költségeket. Eredményeink fontos alapadatokkal szolgálnak a pemphigusos betegek ellátásának optimalizálásához és a pemphigus terápiáinak egészségügyi közgazdaságtani elemzéseéhez.

8 Summary

Pemphigus is a group of autoimmune bullous skin disorders. Its skin and/or mucous membrane symptoms together with side effects of chronic immunosuppressive therapy may have a negative impact on patients' health-related quality of life. Quality of life impairment along with cost-of-illness may pose a significant burden both on patients and society.

Our purpose was to assess quality of life and identify its most important predictors in pemphigus using the EQ-5D health status questionnaire. We aimed to test the validity of EQ-5D in this patient population and to quantify the direct and indirect costs associated with pemphigus.

A multicenter cross-sectional study was performed between 2014 and 2017. Hungarian versions of validated outcome measures were used to assess general and skin-specific quality of life (EQ-5D, DLQI), disease severity (ABSIS), and pain (VAS). Work productivity loss was measured by WPAI. The costing was performed retrospectively based on health resource utilizations of the preceding 12 months according to 2017 prices. A societal perspective was adopted.

A total of 109 patients participated in our study. Mean age was 57.2 ± 14.8 years, 64.2% were female. Mean ABSIS and DLQI values were 11.7 ± 17.3 and 5.4 ± 6.9 , respectively. Mean EQ-5D index score of the sample was 0.82 ± 0.21 , the most problems were indicated in the dimensions of pain/discomfort (50%), mobility (43%) and anxiety/depression (43%). EQ-5D index scores showed at least moderately strong correlation with DLQI, ABSIS and pain VAS scale scores. Total cost of pemphigus was 1 235 294 Ft/patient/year with the largest cost categories being pharmaceutical therapy (137 908 Ft/patient/year), informal care (235 927 Ft/patient/year) and absenteeism (628 006 Ft/patient/year).

In conclusion, this is the first study employing the EQ-5D questionnaire in pemphigus. The EQ-5D proved to be a valid measure of quality of life in pemphigus patients. We were the first to measure costs associated with pemphigus both in Hungary and in Europe. Our results provide useful data to optimize the management of pemphigus patients as well as to support health economic analyses of treatments.

9 Irodalomjegyzék

1. Preisz K, Kárpáti S. Autoimmun hólyagos bőrbetegségek. In: Kárpáti S, Kemény L, Remenyik É (szerk.), *Bőrgyógyászat és venerológia*. Medicina, Budapest, 2012: 463-486.
2. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. (2013) Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 31: 374-381.
3. O'Donovan MR, Gapp C, Stein C. (2018) Burden of disease studies in the WHO European Region-a mapping exercise. *Eur J Public Health*, 28: 773-778.
4. Brodszky V, Jelics-Popa N, Péntek M. Életminőség, hasznosság és QALY. In: (szerk.), *Egészségügyi döntés előkészítő modellezés*. Budapesti Corvinus Egyetem, Budapest, 2011: 66-90.
5. Poor AK, Sardy M, Cserni T, Brodszky V, Hollo P, Gulacsi L, Remenyik E, Szegedi A, Rencz F, Pentek M. (2018) [Assessment of health-related quality of life in psoriasis patients in Hungary]. *Orv Hetil*, 159: 837-846.
6. Drummond MF SM, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. In. Oxford University Press, 2005: 103-136.
7. Péntek M. Az egészség értékelése, az egészséggel összefüggő életminőség. In: Gulácsi L (szerk.), *Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés*. Medicina, Budapest, 2012: 95-133.
8. Rencz F, Gulacsi L, Tamasi B, Karpáti S, Pentek M, Baji P, Brodszky V. (2015) Health-related quality of life and its determinants in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 173: 1076-1080.
9. Heelan K, Hassan S, Bannon G, Knowles S, Walsh S, Shear NH, Mittmann N. (2015) Cost and Resource Use of Pemphigus and Pemphigoid Disorders Pre- and Post-Rituximab. *J Cutan Med Surg*, 19: 274-282.
10. Hsu D, Brieva J, Silverberg JI. (2016) Costs of Care for Hospitalization for Pemphigus in the United States. *JAMA Dermatol*, 152: 645-654.
11. Ren Z, Narla S, Hsu DY, Silverberg JI. (2018) Association of serious infections with pemphigus and pemphigoid: analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 10.1111/jdv.14961.

12. Tamasi B, Brodszky V, Pentek M, Gulacsi L, Hajdu K, Sardy M, Szegedi A, Bata-Csorgo Z, Kinyo A, Rencz F. (2018) Validity of the EQ-5D in pemphigus vulgaris and foliaceus patients. *Br J Dermatol*, 10.1111/bjd.16883.
13. Tamási B, Brodszky V, Hajdu K, Gulácsi L, Kárpáti S, Szegedi A, Bata-Csörgő Z, Kinyó Á, Péntek M, Beretzky Z, Sárdy M, Rencz F. (2017) Életminőség-mérés pemphigusban az EQ-5D kérdőívvel. *Magyar Dermatológiai Társulat 90. Nagygyűlése*. Budapest.
14. Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, Pfeiffer C, Schuster V, Zillikens D, Goebeler M, Hertl M, Nast A, Orzechowski HD, Sardy M, Schmidt E, Sitaru C, Sporbeck B, Worm M. (2015) S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*, 13: 833-844.
15. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. (2014) Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*, 13: 477-481.
16. Saidi W, Hamrouni I, Chemli M, Larif M, Zaouali A, Aounallah A, Boussofara L, Sriha B, Denguezli M, Noura R. (2014) [Pemphigus herpetiformis]. *Ann Dermatol Venereol*, 141: 646-647.
17. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M. (2017) Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*, 3: 17026.
18. Alpsyoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. (2015) Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*, 307: 291-298.
19. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. (1980) Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol*, 116: 1035-1037.
20. Meyer N, Misery L. (2010) Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev*, 9: A379-382.
21. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. (2017) Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality. *Acta Derm Venereol*, 97: 1095-1099.
22. Zhao CY, Murrell DF. (2015) Autoimmune blistering diseases in females: a review. *Int J Womens Dermatol*, 1: 4-12.

23. Hanyecz A, Világos E, Tóth G, Gyömörei C, Gyulai R, Harangi F. (2018) A kard élén egyensúlyozva – juvenilis pemphigus vulgaris ritka esete. *Gyermekgyógyászat: gyermek- és ifjúság-egészségügyi szaklap*, 69: 77-79.
24. Sas A, Pónyai G, Wikonkál N, Németh I, Hársing J, Kárpáti S, Temesvári E. (2012) Pemphigus vulgaris, mint az arany kontakt szenzibilizáció Köbner tünete. *Bőrgyógyászati és venerológiai szemle*, 88: 156-158.
25. Kneisel A, Hertl M. (2011) Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges*, 9: 844-856; quiz 857.
26. Bystryń JC, Rudolph JL. (2005) Pemphigus. *Lancet*, 366: 61-73.
27. Spindler V, Waschke J. (2011) Role of Rho GTPases in desmosomal adhesion and pemphigus pathogenesis. *Ann Anat*, 193: 177-180.
28. Sardy M, Kasperkiewicz M. (2013) [Bullous autoimmune disorders in children]. *Hautarzt*, 64: 447-455; quiz 456-447.
29. Zhang C, Goldscheider I, Ruzicka T, Sardy M. (2017) Pemphigus Vulgaris Persistently Localized to the Nose with Local and Systemic Response to Topical Steroids. *Acta Derm Venereol*, 97: 1136-1137.
30. Hertl M, Jedlickova H, Karpáti S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, Mimouni D, Borradori L, Feliciani C, Ioannides D, Joly P, Kowalewski C, Zambruno G, Zillikens D, Jonkman MF. (2015) Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29: 405-414.
31. Kridin K. (2018) Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*, 66: 255-270.
32. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, Setterfield JF, Yesudian PD. (2017) British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol*, 177: 1170-1201.
33. Bátor A, Varga M, Molnár I, Gyömörei C, Tóth C, Telegdy E. (2015) Pemphigus vulgaris – esetbemutatás és terápiás áttekintő. *Bőrgyógyászati és venerológiai szemle*, 91: 84-88.
34. Atzmony L, Hodak E, Gdalevich M, Rosenbaum O, Mimouni D. (2014) Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*, 15: 503-515.

35. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, Rosenbaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, Mimouni D. (2015) The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 73: 264-271.
36. Murrell DF, Sprecher E. (2017) Rituximab and short-course prednisone as the new gold standard for new-onset pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol*, 177: 1143-1144.
37. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, Caillot F, Golinski ML, Labeille B, Picard-Dahan C, Paul C, Richard MA, Bouaziz JD, Duvert-Lehembre S, Bernard P, Caux F, Alexandre M, Ingen-Housz-Oro S, Vabres P, Delaporte E, Quereux G, Dupuy A, Debarbieux S, Avenel-Audran M, D'Incan M, Bedane C, Beneton N, Jullien D, Dupin N, Misery L, Machet L, Beylot-Barry M, Dereure O, Sassolas B, Vermeulin T, Benichou J, Musette P, French study group on autoimmune bullous skin d. (2017) First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*, 389: 2031-2040.
38. Zhao CY, Murrell DF. (2015) Pemphigus vulgaris: an evidence-based treatment update. *Drugs*, 75: 271-284.
39. Sinha AA, Hoffman MB, Janicke EC. (2015) Pemphigus vulgaris: approach to treatment. *Eur J Dermatol*, 25: 103-113.
40. Szoták J, Veres I, Soltész P, Remenyik E. (2012) Terápiás lehetőségek pemphigus vulgarisban egy eset kapcsán. *Bőrgyógyászati és venerológiai szemle*, 88: 203-207.
41. Joly P, Litrowski N. (2011) Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol*, 29: 432-436.
42. Kneisel A, Hertl M. (2011) Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 9: 927-947.
43. Amann PM, Megahed M. (2012) [Pemphigus erythematosus]. *Hautarzt*, 63: 365-367.
44. Kasperkiewicz M, Kowalewski C, Jablonska S. (2014) Pemphigus herpetiformis: from first description until now. *J Am Acad Dermatol*, 70: 780-787.
45. Doma V, Tamási B, Sárdy M. (2017) Paraneoplastischer Pemphigus. *Hautnah Dermatologie*, 33: 44-49.

46. Kartan S, Shi VY, Clark AK, Chan LS. (2017) Paraneoplastic Pemphigus and Autoimmune Blistering Diseases Associated with Neoplasm: Characteristics, Diagnosis, Associated Neoplasms, Proposed Pathogenesis, Treatment. *Am J Clin Dermatol*, 18: 105-126.
47. Preisz K, Karpati S. (2007) [Paraneoplastic pemphigus]. *Orv Hetil*, 148: 979-983.
48. Vassileva S, Drenovska K, Manuelyan K. (2014) Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol*, 32: 364-375.
49. Király Á, Reichardt J, Sinkó J, Preisz K, Kollár B, Tóth P, Csomor J, Fekete S, Kárpáti S. (2010) Paraneoplastic pemphigus. *Hematológia-Transzfuziológia*, 43: S33.
50. Porro AM, Caetano Lde V, Maehara Lde S, Enokihara MM. (2014) Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol*, 89: 96-106.
51. Hanna S, Kim M, Murrell DF. (2016) Validation studies of outcome measures in pemphigus. *Int J Womens Dermatol*, 2: 128-139.
52. 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--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29: 2277-2294.
53. Zhao CY, Murrell DF. (2015) Outcome measures for autoimmune blistering diseases. *J Dermatol*, 42: 31-36.
54. Rahbar Z, Daneshpazhooh M, Mirshams-Shahshahani M, Esmaili N, Heidari K, Aghazadeh N, Hejazi P, Ghajarzadeh M, Chams-Davatchi C. (2014) Pemphigus disease activity measurements: pemphigus disease area index, autoimmune bullous skin disorder intensity score, and pemphigus vulgaris activity score. *JAMA Dermatol*, 150: 266-272.
55. Daniel BS, Hertl M, Werth VP, Eming R, Murrell DF. (2012) Severity score indexes for blistering diseases. *Clin Dermatol*, 30: 108-113.
56. Shimizu T, Takebayashi T, Sato Y, Niizeki H, Aoyama Y, Kitajima Y, Iwatsuki K, Hashimoto T, Yamagami J, Werth VP, Amagai M, Tanikawa A. (2014) Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index. *J Dermatol*, 41: 969-973.

57. Chams-Davatchi C, Rahbar Z, Daneshpazhooh M, Mortazavizadeh SM, Akhyani M, Esmaili N, Balighi K. (2013) Pemphigus vulgaris activity score and assessment of convergent validity. *Acta Med Iran*, 51: 224-230.
58. The global burden of disease: 2004 update. WHO. Elérhető: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/.
Lekérdezve: 2018.06.14.
59. Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, Naghavi M, Salomon JA, Shibuya K, Vos T, Wikler D, Lopez AD. (2012) GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet*, 380: 2063-2066.
60. Murray CJ, Lopez AD. (2013) Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*, 369: 448-457.
61. Banham D, Hawthorne G, Goldney R, Ratcliffe J. (2014) Health-related quality of life (HRQoL) changes in South Australia: comparison of burden of disease morbidity and survey-based health utility estimates. *Health Qual Life Outcomes*, 12: 113.
62. Audureau E, Rican S, Coste J. (2013) Worsening trends and increasing disparities in health-related quality of life: evidence from two French population-based cross-sectional surveys, 1995-2003. *Qual Life Res*, 22: 13-26.
63. Struijk EA, May AM, Beulens JW, de Wit GA, Boer JM, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Bueno-de-Mesquita HB, Hoekstra J, Peeters PH. (2013) Development of methodology for disability-adjusted life years (DALYs) calculation based on real-life data. *PLoS One*, 8: e74294.
64. Melse JM, Essink-Bot ML, Kramers PG, Hoeymans N. (2000) A national burden of disease calculation: Dutch disability-adjusted life-years. Dutch Burden of Disease Group. *Am J Public Health*, 90: 1241-1247.
65. 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.
66. Financing DoHS, Services HSa, WHO. (2009.) WHO guide to identifying the economic consequences of disease and injury. Geneva, Switzerland: WHO.
67. McSweeney AJ, Creer TL. (1995) Health-related quality-of-life assessment in medical care. *Dis Mon*, 41: 1-71.

68. WHOQOL: Measuring Quality of Life. WHO. Elérhető: <http://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>. Lekérdezve: 2018.05.30.
69. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. (1993) Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*, 118: 622-629.
70. Kaplan RM. (2003) The significance of quality of life in health care. *Qual Life Res*, 12 Suppl 1: 3-16.
71. Testa MA, Simonson DC. (1996) Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med*, 334: 835-840.
72. Muldoon MF, Barger SD, Flory JD, Manuck SB. (1998) What are quality of life measurements measuring? *BMJ*, 316: 542-545.
73. Muller K, Karrer S, Apfelbacher C, Blome C, Berneburg M, Koller M. (2015) [Quality of life in dermatology. From measurement to practical implementation]. *Hautarzt*, 66: 287-296; quiz 297-288.
74. Finlay AY, Salek MS, Abeni D, Tomas-Aragones L, van Cranenburgh OD, Evers AW, Jemec GB, Linder D, Manolache L, Marron SE, Prinsen CA, Susitaival P, Chernyshov PV, Life ETFoQo. (2017) Why quality of life measurement is important in dermatology clinical practice: An expert-based opinion statement by the EADV Task Force on Quality of Life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31: 424-431.
75. Poradzisz M, Florczak KL. (2013) Quality of life: input or outcome? *Nurs Sci Q*, 26: 116-120.
76. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. (2000) A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics*, 17: 13-35.
77. Bowling A. (2005) Mode of questionnaire administration can have serious effects on data quality. *J Public Health (Oxf)*, 27: 281-291.
78. Revicki DA, Kaplan RM. (1993) Relationship between psychometric and utility-based approaches to the measurement of health-related quality of life. *Qual Life Res*, 2: 477-487.
79. Richardson G, Manca A. (2004) Calculation of quality adjusted life years in the published literature: a review of methodology and transparency. *Health Econ*, 13: 1203-1210.

80. 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.
81. Finlay AY. (1997) Quality of life measurement in dermatology: a practical guide. *Br J Dermatol*, 136: 305-314.
82. 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.
83. Lins L, Carvalho FM. (2016) SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med*, 4: 2050312116671725.
84. Kini SP, DeLong LK. (2012) Overview of health status quality-of-life measures. *Dermatol Clin*, 30: 209-221, xiii.
85. 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.
86. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, Herbelin L, Barohn R, Isenberg D, Miller FW. (2011) Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 Suppl 11: S118-157.
87. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. (2000) Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity. *Acta Derm Venereol*, 80: 430-434.

88. Rencz F, Gulacsi L, Pentek M, Wikonkal N, Baji P, Brodszky V. (2016) Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 175: 561-571.
89. van der Linden MM, van Rappard DC, Daams JG, Sprangers MA, Spuls PI, de Korte J. (2015) Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review. *Acta Derm Venereol*, 95: 395-400.
90. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, Braido F, Majani G, Canonica GW. (2003) Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy*, 58: 621-623.
91. Paradisi A, Sampogna F, Di Pietro C, Cianchini G, Didona B, Ferri R, Abeni D, Tabolli S. (2009) Quality-of-life assessment in patients with pemphigus using a minimum set of evaluation tools. *J Am Acad Dermatol*, 60: 261-269.
92. Tabolli S, Mozzetta A, Antinone V, Alfani S, Cianchini G, Abeni D. (2008) The health impact of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus assessed using the Medical Outcomes Study 36-item short form health survey questionnaire. *Br J Dermatol*, 158: 1029-1034.
93. Pek E, Martai I, Marton J, Betlehem J. (2013) [Health survey of ambulance workers with a generic questionnaire (SF-36)]. *Orv Hetil*, 154: 1865-1872.
94. Power M, Harper A, Bullinger M. (1999) The World Health Organization WHOQOL-100: tests of the universality of Quality of Life in 15 different cultural groups worldwide. *Health Psychol*, 18: 495-505.
95. Chren MM. (2012) The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin*, 30: 231-236, xiii.
96. Tabolli S, Pagliarello C, Paradisi A, Cianchini G, Giannantoni P, Abeni D. (2014) Burden of disease during quiescent periods in patients with pemphigus. *Br J Dermatol*, 170: 1087-1091.
97. Lee EH, Klassen AF, Nehal KS, Cano SJ, Waters J, Pusic AL. (2013) A systematic review of patient-reported outcome instruments of nonmelanoma skin cancer in the dermatologic population. *J Am Acad Dermatol*, 69: e59-67.
98. Grob JJ, Auquier P, Martin S, Lancon C, Bonerandi JJ. (1999) Development and validation of a quality of life measurement for chronic skin disorders in french: VQ-Dermato. *The ReseaudEpidemiologie en Dermatologie. Dermatology*, 199: 213-222.

99. Schafer T, Staudt A, Ring J. (2001) [German instrument for the assessment of quality of life in skin diseases (DIELH). Internal consistency, reliability, convergent and discriminant validity and responsiveness]. *Hautarzt*, 52: 624-628.
100. Sebaratnam DF, Frew JW, Davatchi F, Murrell DF. (2012) Quality-of-life measurement in blistering diseases. *Dermatol Clin*, 30: 301-307, ix.
101. Sebaratnam DF, Hanna AM, Chee SN, Frew JW, Venugopal SS, Daniel BS, Martin LK, Rhodes LM, Tan JC, Wang CQ, Welsh B, Nijsten T, Murrell DF. (2013) Development of a quality-of-life instrument for autoimmune bullous disease: the Autoimmune Bullous Disease Quality of Life questionnaire. *JAMA Dermatol*, 149: 1186-1191.
102. Tjokrowidjaja A, Daniel BS, Frew JW, Sebaratnam DF, Hanna AM, Chee S, Dermawan A, Wang CQ, Lim C, Venugopal SS, Rhodes LM, Welsh B, Nijsten T, Murrell DF. (2013) The development and validation of the treatment of autoimmune bullous disease quality of life questionnaire, a tool to measure the quality of life impacts of treatments used in patients with autoimmune blistering disease. *Br J Dermatol*, 169: 1000-1006.
103. Frew JW, Martin LK, Nijsten T, Murrell DF. (2009) Quality of life evaluation in epidermolysis bullosa (EB) through the development of the QOLEB questionnaire: an EB-specific quality of life instrument. *Br J Dermatol*, 161: 1323-1330.
104. Torrance GW. (1987) Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chronic Dis*, 40: 593-603.
105. 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.
106. Stalmeier PF, Bezembinder TG. (1999) The discrepancy between risky and riskless utilities: a matter of framing? *Med Decis Making*, 19: 435-447.
107. Whitehead SJ, Ali S. (2010) Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull*, 96: 5-21.
108. Gulacsi L, Rotar AM, Niewada M, Loblova O, Rencz F, Petrova G, Boncz I, Klazinga NS. (2014) Health technology assessment in Poland, the Czech Republic, Hungary, Romania and Bulgaria. *Eur J Health Econ*, 15 Suppl 1: S13-25.

109. Grosse SD. (2008) Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 8: 165-178.
110. Hungary: GDP per capita (current US\$). World Bank Group. Elérhető: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=HU>. Lekérdezve: 2018.05.26.
111. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. (2009) QALYs: the basics. *Value Health*, 12 Suppl 1: S5-9.
112. 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.
113. Torrance GW, Feeny D, Furlong W. (2001) Visual analog scales: do they have a role in the measurement of preferences for health states? *Med Decis Making*, 21: 329-334.
114. Robinson A, Loomes G, Jones-Lee M. (2001) Visual analog scales, standard gambles, and relative risk aversion. *Med Decis Making*, 21: 17-27.
115. Torrance GW. (1986) Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ*, 5: 1-30.
116. Gudex C. (1994) Time Trade-Off User Manual: Props and Self-Completion Methods. Report of the Centre for Health Economics. University of York; York, United Kingdom.
117. Rencz F, Gulacsi L, Drummond M, Golicki D, Prevolnik Rupel V, Simon J, Stolk EA, Brodszky V, Baji P, Zavada J, Petrova G, Rotar A, Pentek M. (2016) EQ-5D in Central and Eastern Europe: 2000-2015. *Qual Life Res*, 25: 2693-2710.
118. Petrou S, Hockley C. (2005) An investigation into the empirical validity of the EQ-5D and SF-6D based on hypothetical preferences in a general population. *Health Econ*, 14: 1169-1189.
119. Fryback DG, Palta M, Cherepanov D, Bolt D, Kim JS. (2010) Comparison of 5 health-related quality-of-life indexes using item response theory analysis. *Med Decis Making*, 30: 5-15.
120. Balp MM, Khalil S, Tian H, Gabriel S, Vietri J, Zuberbier T. (2018) Burden of chronic urticaria relative to psoriasis in five European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32: 282-290.

121. Poole CD, Chambers C, Sidhu MK, Currie CJ. (2009) Health-related utility among adults with atopic dermatitis treated with 0.1% tacrolimus ointment as maintenance therapy over the long term: findings from the Protopic CONTROL study. *Br J Dermatol*, 161: 1335-1340.
122. Feeny D, Furlong W, Torrance GW, Goldsmith CH, Zhu Z, DePauw S, Denton M, Boyle M. (2002) Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care*, 40: 113-128.
123. 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.
124. Richardson J, Iezzi A, Khan MA, Maxwell A. (2014) Validity and reliability of the Assessment of Quality of Life (AQoL)-8D multi-attribute utility instrument. *Patient*, 7: 85-96.
125. Pereira FR, Basra MK, Finlay AY, Salek MS. (2012) The role of the EQ-5D in the economic evaluation of dermatological conditions and therapies. *Dermatology*, 225: 45-53.
126. 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.
127. Rencz F, Brodsky 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.
128. Tarricone R. (2006) Cost-of-illness analysis. What room in health economics? *Health Policy*, 77: 51-63.
129. Koopmanschap MA. (1998) Cost-of-illness studies. Useful for health policy? *Pharmacoeconomics*, 14: 143-148.
130. Larg A, Moss JR. (2011) Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics*, 29: 653-671.
131. Gulácsi L, Boncz I, Baji P, Péntek M. *Költségszámítás*. In: Gulácsi L (szerk.), *Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2012: 135-190.
132. Rice DP. (1994) Cost-of-illness studies: fact or fiction? *Lancet*, 344: 1519-1520.

133. Zrubka Z. (2017) [Measurement and health economic evaluation of informal care]. *Orv Hetil*, 158: 1363-1372.
134. Beretzky Z, Pentek M. (2017) [Characteristics and determinants of informal care in chronic diseases in Hungary: a comparative analysis]. *Orv Hetil*, 158: 2068-2078.
135. Balogh O, Brodsky V, Gulacsi L, Heredi E, Herszenyi K, Jokai H, Karpati S, Baji P, Remenyik E, Szegedi A, Hollo 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.
136. Ghatnekar O, Ljungberg A, Wirestrand LE, Svensson A. (2012) Costs and quality of life for psoriatic patients at different degrees of severity in southern Sweden - a cross-sectional study. *Eur J Dermatol*, 22: 238-245.
137. Politiek K, Oosterhaven JA, Vermeulen KM, Schuttelaar ML. (2016) Systematic review of cost-of-illness studies in hand eczema. *Contact Dermatitis*, 75: 67-76.
138. van Os-Medendorp H, Guikers CL, Eland-de Kok PC, Ros WJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Buskens E. (2008) Costs and cost-effectiveness of the nursing programme 'Coping with itch' for patients with chronic pruritic skin disease. *Br J Dermatol*, 158: 1013-1021.
139. Verboom P, Hakkaart-Van L, Sturkenboom M, De Zeeuw R, Menke H, Rutten F. (2002) The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. *Br J Dermatol*, 147: 716-724.
140. Guy GP, Jr., Ekwueme DU, Tangka FK, Richardson LC. (2012) Melanoma treatment costs: a systematic review of the literature, 1990-2011. *Am J Prev Med*, 43: 537-545.
141. Higashi MK, Veenstra DL, Langley PC. (2004) Health economic evaluation of non-melanoma skin cancer and actinic keratosis. *Pharmacoeconomics*, 22: 83-94.
142. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, Weinstock MA, Goodman C, Faulkner E, Gould C, Gemmen E, Dall T, American Academy of Dermatology A, Society for Investigative D. (2006) The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 55: 490-500.
143. Lim HW, Collins SAB, Resneck JS, Jr., Bologna JL, Hodge JA, Rohrer TA, Van Beek MJ, Margolis DJ, Sober AJ, Weinstock MA, Nerenz DR, Smith Begolka W,

Moyano JV. (2017) The burden of skin disease in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 76: 958-972 e952.

144. Rencz F, Brodszky V, Pentek M, Balogh O, Remenyik E, Szegedi A, Hollo P, Karpati S, Jokai H, Herszenyi K, Heredi E, Szanto S, Gulacsi L. (2014) [Disease burden of psoriasis associated with psoriatic arthritis in Hungary]. *Orv Hetil*, 155: 1913-1921.

145. Minier T, Pentek M, Brodszky V, Ecseki A, Karpati K, Polgar A, Czirjak L, Gulacsi L. (2010) Cost-of-illness of patients with systemic sclerosis in a tertiary care centre. *Rheumatology (Oxford)*, 49: 1920-1928.

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

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. Buchholz I, Janssen MF, Kohlmann T, Feng YS. (2018) A Systematic Review of Studies Comparing the Measurement Properties of the Three-Level and Five-Level Versions of the EQ-5D. *Pharmacoeconomics*, 36: 645-661.

149. Janssen MF, Bonsel GJ, Luo N. (2018) Is EQ-5D-5L Better Than EQ-5D-3L? A Head-to-Head Comparison of Descriptive Systems and Value Sets from Seven Countries. *Pharmacoeconomics*, 36: 675-697.

150. Balieva F, Kupfer J, Lien L, Gieler U, Finlay AY, Tomas-Aragones L, Poot F, Misery L, Sampogna F, van Middendorp H, Halvorsen JA, Szepietowski JC, Lvov A, Marron SE, Salek MS, Dalgard FJ. (2017) The burden of common skin diseases assessed with the EQ5D: a European multicentre study in 13 countries. *Br J Dermatol*, 176: 1170-1178.

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

152. Janssen BM, Oppe M, Versteegh MM, Stolk EA. (2013) Introducing the composite time trade-off: a test of feasibility and face validity. *Eur J Health Econ*, 14 Suppl 1: S5-13.

153. 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.

154. Whynes DK, Group T. (2008) Correspondence between EQ-5D health state classifications and EQ VAS scores. *Health Qual Life Outcomes*, 6: 94.
155. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, Buxton M, Dolan P, Kind P, Krabbe P, Ohinmaa A, Parkin D, Roset M, Sintonen H, Tsuchiya A, de Charro F. (2003) A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *Eur J Health Econ*, 4: 222-231.
156. Brooks R. (1996) EuroQol: the current state of play. *Health Policy*, 37: 53-72.
157. 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.
158. Bali G, Karpati S, Sardy M, Brodsky V, Hidvegi B, Rencz F. (2018) Association between quality of life and clinical characteristics in patients with morphea. *Qual Life Res*, 10.1007/s11136-018-1897-1.
159. Finlay AY, Khan GK. (1994) Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*, 19: 210-216.
160. Wysoczyńska K, Żebrowska A, Waszczykowska E. (2013) Quality of life in patients with pemphigus. *Przegląd Dermatologiczny*, 100: 139-145.
161. Layegh P, Nahidi Y, Malekzadeh I, Shakeri MT. (2013) Quality of life evaluation in patients with pemphigus vulgaris. *Iranian Journal of Dermatology*, 16: 100-104.
162. Arbabi M, Ghodsi Z, Mahdanian A, Noormohammadi N, Shalileh K, Darvish F, Ashrafinia N, Chams C. (2011) Mental health in patients with pemphigus: an issue to worth consideration. *Indian J Dermatol*, 56: 541-545.
163. Ghodsi SZ, Chams-Davatchi C, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Esmaili N. (2012) Quality of life and psychological status of patients with pemphigus vulgaris using Dermatology Life Quality Index and General Health Questionnaires. *J Dermatol*, 39: 141-144.
164. Mayrshofer F, Hertl M, Sinkgraven R, Sticherling M, Pfeiffer C, Zillikens D, Messer G, Rzany B. (2005) Significant decrease in quality of life in patients with pemphigus vulgaris: Results from the German Bullous Skin Disease (BSD) study group. *J Dtsch Dermatol Ges*, 3: 431-435.

165. 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.
166. Pfütze M, Niedermeier A, Hertl M, Eming R. (2007) Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol*, 17: 4-11.
167. Sebaratnam DF, Murrell DF. (2011) Objective scoring systems for disease activity in autoimmune bullous disease. *Dermatol Clin*, 29: 515-520, xi.
168. Patsatsi A, Kyriakou A, Giannakou A, Pavlitou-Tsiontsi A, Lambropoulos A, Sotiriadis D. (2014) Clinical significance of anti-desmoglein-1 and -3 circulating autoantibodies in Pemphigus Patients Measured by Area Index and Intensity Score. *Acta Derm Venereol*, 94: 203-206.
169. Boulard C, Duvert Lehembre S, Picard-Dahan C, Kern JS, Zambruno G, Feliciani C, Marinovic B, Vabres P, Borradori L, Prost-Squarcioni C, Labeille B, Richard MA, Ingen-Housz-Oro S, Houivet E, Werth VP, Murrell DF, Hertl M, Benichou J, Joly P, International Pemphigus Study G. (2016) Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol*, 175: 142-149.
170. Ripamonti CI. (2012) Pain management. *Ann Oncol*, 23 Suppl 10: x294-301.
171. Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő Statisztikai Zsebkönyv 2016. Elérhető: <http://site.oep.hu/statisztika/2016/index.html>. Lekérdezve: 2018.05.29.
172. 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről. Elérhető: http://www.hbcs.hu/images/2017/jo/9_1993.pdf. Lekérdezve: 2018.06.02.
173. Publikus Gyógyszertörzs - 2017. Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő. Elérhető: http://neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldal/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_t_amogat/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/PUPHAarch/pupha_arc_2017.html. Lekérdezve: 2018.05.26.
174. Tájékoztató a tevékenységhez használt gépjárművek fogyasztási normáiról. Nemzeti Adó- és Vámhivatal. Elérhető:

- http://nav.gov.hu/magyar_oldalok/nav/szolgalattasok/uzemanyag/fogyaszt_normak/gjnorma.html. Lekérdezve: 2018.05.29.
175. 2017-ben alkalmazott üzemanyagárak. Nemzeti Adó- és Vámhivatal. Elérhető: https://www.nav.gov.hu/nav/szolgalattasok/uzemanyag/uzemanyagarak/uzemanyagar_2017.html. Lekérdezve: 2018.05.29.
176. Budapesti Közlekedési Központ - jegy- és bérletárak. Elérhető: <https://bkk.hu/tomegkozlekedes/jegyek-es-berletek/jegy-es-berletarak/>. Lekérdezve: 2018.01.16.
177. DKV Debreceni Közlekedési Zrt. - jegyek, bérletek. Elérhető: http://www.dkv.hu/jegyek_berletek_potdij. Lekérdezve: 2018.01.16.
178. Szegedi Közlekedési Társaság - jegy- és bérletárak. Elérhető: <http://szkt.hu/penztarak>. Lekérdezve: 2018.01.16.
179. Volánbusz Zrt. - díjszabás. Elérhető: <http://www.volanbusz.hu/hu/utazasi-informaciok/jegyvasarlas/dijszabas/dijszabas#%20mozTocId138916>. Lekérdezve: 2018.01.16.
180. MÁV-START Zrt. - díjszabás. Elérhető: <https://www.mavcsoport.hu/mav-start/belfoldi-utazas/arak-es-kedvezmenyek/teljesaru-menetdijak-egy-utra>. Lekérdezve: 2018.01.16.
181. Gyorstájékoztató. Keresetek, 2017. január–december. Központi Statisztikai Hivatal. Elérhető: <http://www.ksh.hu/gyorstajekoztatok/#/hu/document/ker1712>. Lekérdezve: 2018.05.26.
182. Reilly MC, Zbrozek AS, Duker EM. (1993) The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*, 4: 353-365.
183. Poor AK, Rencz F, Brodszky V, Gulacsi L, Beretzky Z, Hidvegi B, Hollo P, Karpati S, Pentek M. (2017) Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L in psoriasis patients. *Qual Life Res*, 26: 3409-3419.
184. Baji P, Brodszky V, Rencz F, Boncz I, Gulacsi L, Pentek M. (2015) [Health status of the Hungarian population between 2000-2010]. *Orv Hetil*, 156: 2035-2044.
185. 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.

186. Sung JY, Roh MR, Kim SC. (2015) Quality of Life Assessment in Korean Patients with Pemphigus. *Ann Dermatol*, 27: 492-498.
187. Penha MA, Farat JG, Miot HA, Barraviera SR. (2015) Quality of life index in autoimmune bullous dermatosis patients. *An Bras Dermatol*, 90: 190-194.
188. Morsya H A-MA, Solimanb AM. (2016) Quality-of-life assessment in pemphigus vulgaris in Upper Egypt using the Dermatology Life Quality Index and SF-36 questionnaires. *Egypt J Dermatol Venerol [serial online]*: 1-3.
189. Kalinska-Bienias A, Jakubowska B, Kowalewski C, Murrell DF, Wozniak K. (2017) Measuring of quality of life in autoimmune blistering disorders in Poland. Validation of disease - specific Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) and the Treatment Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (TABQOL) questionnaires. *Adv Med Sci*, 62: 92-96.
190. Patsatsi A, Kokolios M, Kyriakou A, Lamprou F, Stylianidou D, Tsapas A, Goulis DG, Murrell DF, Sotiriadis D. (2017) Quality of Life in Greek Patients with Autoimmune Bullous Diseases Assessed with ABQOL and TABQOL Indexes. *Acta Derm Venereol*, 97: 1145-1147.
191. Feng Y, Parkin D, Devlin NJ. (2014) Assessing the performance of the EQ-VAS in the NHS PROMs programme. *Qual Life Res*, 23: 977-989.
192. Kumar V, Mattoo SK, Handa S. (2013) Psychiatric morbidity in pemphigus and psoriasis: a comparative study from India. *Asian J Psychiatr*, 6: 151-156.
193. Darjani A, Ghanbari A, Sayadi Nejhad A, Golchay J, Sadr Eshkevari S, Alizadeh N, Heydarzadeh A. (2008) Comparison the health-related quality of life of patients suffering from pemphigus with healthy people. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*, 17: 1-9.
194. Paradisi A, Cianchini G, Lupi F, Di Pietro C, Sampogna F, Didona B, Pagliarello C, Tabolli S, Abeni D. (2012) Quality of life in patients with pemphigus receiving adjuvant therapy. *Clin Exp Dermatol*, 37: 626-630.
195. 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.

196. IMF Data Mapper: GDP per capita. Elérhető: <http://www.imf.org/external/datamapper/NGDPDPC@WEO/OEMDC/ADVEC/WEO/WORLD>. Lekérdezve: 2018.08.07.
197. Drummond MF MA. Transferability of economic evaluation results. In: (szerk.), *Economic Evaluation in Health Care*. Oxford University Press, Oxford, 2001: 256-277.
198. Rencz F, Kovacs A, Brodszky V, Gulacsi L, Nemeth Z, Nagy GJ, Nagy J, Buzogany I, Boszormenyi-Nagy G, Majoros A, Nyirady P. (2015) Cost of illness of medically treated benign prostatic hyperplasia in Hungary. *Int Urol Nephrol*, 47: 1241-1249.
199. Pentek M, Bereczki D, Gulacsi L, Mikudina B, Aranyi Z, Juhos V, Baji P, Brodszky V. (2013) [Survey of adults living with epilepsy in Hungary: health-related quality of life and costs]. *Ideggyogy Sz*, 66: 251-261.
200. Brodszky V, Balint P, Geher P, Hodinka L, Horvath G, Koo E, Pentek M, Polgar A, Sesztak M, Szanto S, Ujfalussy I, Gulacsi L. (2009) Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment. *Rheumatol Int*, 30: 199-205.
201. Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S. (2009) Oral pemphigus. *Minerva Stomatol*, 58: 501-518.
202. Tabolli S, Baliva G, Lombardo GA, Sampogna F, Di Pietro C, Mannoranparampil TJ, Alvetreti G, Abeni D. (2006) Health related quality of life assessment in the routine clinical practice of a dermatology unit. *Eur J Dermatol*, 16: 409-415.
203. Enamandram M, Rathmell JP, Kimball AB. (2015) Chronic pain management in dermatology: a guide to assessment and nonopioid pharmacotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 73: 563-573; quiz 573-564.
204. Augustin M, Radtke MA. (2014) Quality of life in psoriasis patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 14: 559-568.
205. Heredi E, Rencz F, Balogh O, Gulacsi L, Herszenyi K, Hollo P, Jokai H, Karpati S, Pentek M, Remenyik E, 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. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the Methods of Technology Appraisal. 2013. Elérhető: <http://www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf>. Lekérdezve: 2018.06.22.
207. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Zorginstituut Nederland, Diemen, The Netherlands. 2016. Elérhető: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg.pdf>. Lekérdezve: 2018.06.22.
208. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition. 2012. Elérhető: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_183_economic_evaluations_second_edition_Report.pdf. Lekérdezve: 2018.06.22.
209. Haute Autorité de Santé (HAS). Choices in Methods for Economic Evaluation. Saint-Denis La Plaine, France: Department of Economics and Public Health Assessment. 2012. Elérhető: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/choices_in_methods_for_economic_evaluation.pdf. Lekérdezve: 2018.06.22.
210. Boncz I, Sebestyén A. (2006) Financial deficits in the health services of the UK and Hungary. *Lancet*, 368: 917-918.
211. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az egészségügyi technológia értékelés módszertanáról és ennek keretében költséghatékonysági elemzések készítéséről. (2017). Elérhető: http://metaweb.hu/wp-content/uploads/eggazd_iranyelv_20170220-1.pdf. Lekérdezve: 2018.05.30.
212. Wang EQ, Castrillón Velásquez MA, Murrell DF. (2018) The effects of autoimmune blistering diseases on work productivity: A review. *International Journal of Women's Dermatology*, 10.1016/j.ijwd.2017.11.001.
213. Heelan K, Hitzig SL, Knowles S, Drucker AM, Mittmann N, Walsh S, Shear NH. (2015) Loss of Work Productivity and Quality of Life in Patients With Autoimmune Bullous Dermatoses. *J Cutan Med Surg*, 19: 546-554.

214. Wang EQ, Radjenovic M, Castrillon MA, Feng GHY, Murrell DF. (2018) The effect of autoimmune blistering diseases on work productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 10.1111/jdv.15062.
215. Herbst A, Bystryn JC. (2000) Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 42: 422-427.
216. Martin LK, Murrell DF. (2011) Pemphigus: Directions for the future. *J Am Acad Dermatol*, 64: 909-910.
217. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. (2011) A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol*, 64: 903-908.
218. Orphanet: pemphigus vulgaris. Elérhető: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=704. Lekérdezve: 2018.06.11.
219. Sakuma M, Ikeda S, Inaba Y, Ogawa H. (2000) An investigation of quality of life (QOL) of pemphigus patients in Japan (First report). *Jpn J Dermatol*, 110: 283–288.
220. Terrab Z, Benchikhi H, Maaroufi A, Hassoune S, Amine M, Lakhdar H. (2005) Quality of life and pemphigus. *Ann Dermatol Venereol*, 132: 321-328.
221. 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.
222. Nijsten T. (2012) Dermatology life quality index: time to move forward. *J Invest Dermatol*, 132: 11-13.
223. Rencz F, Gulacsi L, Pentek M, Poor AK, Sardy M, Hollo P, Szegedi A, Remenyik E, Brodszky V. (2018) Proposal of a new scoring formula for the DLQI in psoriasis. *Br J Dermatol*, 10.1111/bjd.16927.
224. Rencz F, Poor AK, Pentek M, Hollo P, Karpati S, Gulacsi L, Szegedi A, Remenyik E, Hidvegi B, Herszenyi K, Jokai 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.
225. Poor AK, Brodszky V, Pentek M, Gulacsi L, Ruzsa G, Hidvegi B, Hollo P, Karpati S, Sardy M, Rencz F. (2018) Is the DLQI appropriate for medical decision-making in psoriasis patients? *Arch Dermatol Res*, 310: 47-55.

226. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, Amagai M, Nishikawa T. (2002) Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol*, 147: 261-265.
227. Xuan RR, Yang A, Murrell DF. (2018) New biochip immunofluorescence test for the serological diagnosis of pemphigus vulgaris and foliaceus: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol*, 4: 102-108.

10 Saját publikációk jegyzéke

Értekezéshez kapcsolódó közlemények és absztraktok

Tamasi B, Brodszky V, Pentek M, Gulacsi L, Hajdu K, Sardy M, Szegedi A, Bata-Csorgo Z, Kinyo A, Rencz F. (2018) Validity of the EQ-5D in pemphigus vulgaris and foliaceus patients. *Br J Dermatol*, 10.1111/bjd.16883. IF(2017): 6,129

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. IF: 4,706

Tamasi B, Brodszky V, Hajdu K, Karpati S, Gulacsi L, Szegedi A, Bata-Csorgo Z, Kinyo A, Pentek M, Rencz F. (2017) The impact of pemphigus on health-related quality of life: First results with the EQ-5D questionnaire. *J Invest Dermatol*, 137: S195.

Tamási B, Brodszky V, Hajdu K, Gulácsi L, Kárpáti S, Szegedi A, Bata-Csörgő Z, Kinyó Á, Péntek M, Beretzky Z, Sárdy M, Rencz F. (2017) Életminőség-mérés pemphigusban az EQ-5D kérdőívvel. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 93: 256.

Értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

Marschalkó M, Tamási B. (2016) Szexuális érintkezéssel terjedő fertőzések jelentősége. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 21: 376-379.

Rencz F, Gulácsi L, Tamási B, Kárpáti S, Péntek M, Baji P, Brodszky V. (2015) Health related quality of life and its determinants in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 173: 1076-80 IF(2015): 4,317

Tamási B, Marschalkó M, Kárpáti S. (2015) A humán immunodeficientia vírus fertőzéshez társuló bőrtünetek. *Orv Hetil*, 156: 10-18. IF(2015): 0,349

Nemes-Nikodém É, Tamási B, Mihalik N, Ostorházi E. (2015) Vulvovaginitis candidosában előforduló sarjadzógomba-speciesek. Orv Hetil, 156: 28-31. IF(2015): 0,349

Tamási B, Pónyai K, Bencsik B, Bucsi V, Glasz T, Holló P, Kárpáti S. (2012) Felső légúti carcinomához társuló acrokeratosis paraneoplastica Bazex. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 88: 121-124.

11 Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Prof. Kárpáti Saroltának, hogy támogatotta és elindította kutatásomat, és Prof. Sárdy Miklósnak, hogy az általa vezetett klinika munkatársaként tudtam doktori disszertációmot befejezni. Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Rencz Fanninak, aki időt és energiát nem sajnálva nyújtott mérhetetlen segítséget a disszertáció elkészítéséhez és az ahhoz vezető úton is. Hálás köszönettel tartozom a Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék munkatársainak, Prof. Gulácsi László tanszékvezetőnek, Dr. Brodszky Valentinnak, Prof. Péntek Mártának és Beretzky Zsuzsannának a kutatási munka támogatásáért. Köszönöm az egyetemi bőrgyógyászati klinikák kollégáinak, Prof. Bata-Csörgő Zsuzsának, Prof. Szegedi Andreának, Dr. Kinyó Ágnesnek és Dr. Hajdu Krisztinának a kérdőíves adatgyűjtésben nyújtott segítséget. Köszönettel tartozom minden közvetlen kollégámnak, Dr. Silló Pálmának, Dr. Poór Adrienn-nek, Dr. Diczig Brigittének, Dr. Görög Annának, Szigetvári Csillának, akik segítettek a betegek megtalálásában és összegyűjtésében.

12 Melléklet

EQ-5D-5L kérdőív

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

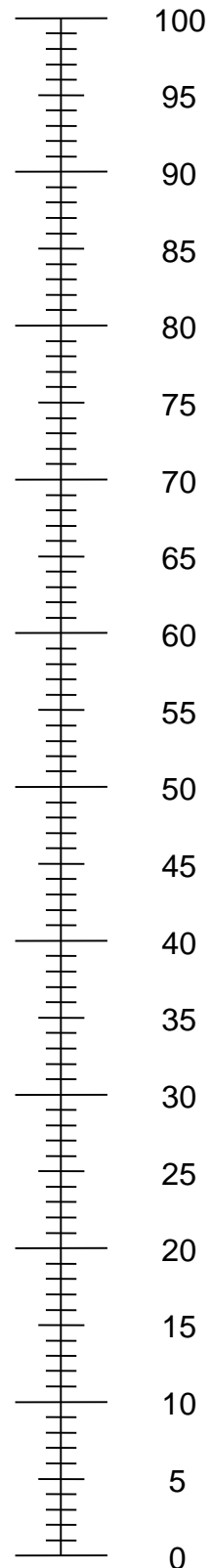
SZORONGÁS / DEPRESSZIÓ

- Nem szorongok vagy nem vagyok depressziós
- Enyhén szorongok vagy enyhén depressziós vagyok
- Mérsékelt szorongok vagy közepesen depressziós vagyok
- Nagyon szorongok vagy súlyosan depressziós vagyok
- Rendkívül erősen szorongok vagy rendkívül depressziós vagyok

- Szeretnénk megtudni, hogy MA milyen jó vagy rossz az Ön egészségi állapota.
- Ez a skála 0-tól 100-ig számozott.
- Az elképzeltető legjobb egészségi állapotot „100”, míg az elképzeltető 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 elképzeltető legjobb
egészségi állapot



Az elképzeltető
legrosszabb
egészségi állapot