

# Az atopiás dermatitis betegségterhe

## PhD Tézis

**Dr. Koszorú Kamilla**

Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola  
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Sárdy Miklós, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Mészáros Ágnes, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Belső Nóra, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga bizottság elnöke:  
Dr. Farkas Henriette, D.Sc., egyetemi tanár

Komplex vizsga bizottság tagjai:  
Dr. Bohács Anikó, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Kinyó Ágnes, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest  
2023

## Bevezetés

Az atopiás dermatitis (AD) egy gyulladáshoz vezető bőrbetegség, mely krónikus jellege és a kényszerítő tünetek miatt jelentős hatással van a betegek és hozzátartozóik életminőségére. A negatív hatások az élet számos területén jelentkezhetnek például a fizikai aktivitás, mentális egészség, társas kapcsolatok, alvásminőség, munkaképesség és a szabadidős tevékenységek kapcsán. A direkt orvosi költségek és az olyan indirekt költségek, mint a csökkent munkatermelékenység és betegállományok, jelentős anyagi terhet rónak a betegekre és társadalmi szintű gazdasági következményekkel is járnak.

Az életminőség mérése lehetőséget kínál a betegségteher felmérésére. A bőrspecifikus életminőség mércék (pl. DLQI, DLQI-Releváns [DLQI-R], Skindex-16) célzottan a bőr állapotával kapcsolatos életminőség-csökkenést mérik. Az általános egészséggel kapcsolatos életminőséget mérő mércék (pl. EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, EQ VAS) alkalmazhatók bármely betegségben és az általános populációban is, némelyikük továbbá alkalmas úgynevezett hasznosságértékek számítására. Utóbbiakat használhatjuk az egészségnyereséget mérő Quality-Adjusted Life Year (QALY) kalkulációjához, melyet egészséggazdaságtani elemzések során egyes terápiák költséghatékonyságának meghatározására alkalmaznak. A validált életminőség mércék által nyert adatok tehát nem csak a hatékony és személyre szabott betegellátáshoz, hanem az egészségügyi erőforrások optimális allokációjának meghatározásához is felhasználhatók. Utóbbi különösen fontos, mivel az AD-ben alkalmazható modern, de költséges terápiák egyre növekvő száma miatt a költséghatékonysági elemzések során szükség van jó minőségű adatokra a döntéshozók megfelelő tájékoztatása érdekében.

## Célkitűzés

Tanulmányunk fő célkitűzései a következők voltak:

- A magyarországi felnőtt AD-s betegek életminőségének felmérése és a legfőbb problémák azonosítása.
  - A betegek életminőségének összehasonlítása a COVID-19 pandémia kitörése előtt és után.
  - Kutatócsoportunk korábbi eredményeinek felhasználásával célunk volt összehasonlítani az életminőség-csökkenést AD-ben és más krónikus bőrbetegségekben.
- A DLQI, DLQI-R, Skindex-16 és EQ-5D-5L mérési tulajdonságainak vizsgálata és összehasonlítása plafon- és padlóhatás, konvergens validitás és ismert csoportok szerinti validitás tekintetében.
  - Mivel a DLQI-R alkalmazhatóságát csak enyhe AD-ben vizsgálták korábban, célunk volt, hogy tovább vizsgáljuk a betegek által adott „nem releváns” válaszok (not relevant response: NRR) jelentőségét egy heterogén összetételű betegmintában.
- Az általános EQ-5D-3L és az újabb, EQ-5D-5L verzió mérési tulajdonságainak összehasonlítása AD-ben mind a kérdőív leíró részét, mind a hasznosságértékeket tekintve.
  - Hasznosságérték adatok gyűjtése a két mérce használatával.

## Módszerek

Egy multicentrikus keresztmetszeti, kérdőíves felmérést végeztünk felnőtt AD-s betegek bevonásával 2018 március és 2021 január között. A COVID-19 pandémia kitörése miatt a betegek beválogatása két hullámban történt (COVID-19 előtti csoport: 2018 márciustól 2020 márciusig és COVID-19 alatti csoport: 2020 júniustól 2021 januárig). A kérdőív első részét a beteg töltötte ki, a második részt pedig a vizsgáló, aki információkat gyűjtött a kezeléssel és társbetegségekről, valamint rögzítette a betegség súlyosságát.

A bőrspecifikus életminőséget a DLQI, DLQI-R és Skindex-16, az általános életminőséget pedig az EQ-5D-3L, EQ-5D-5L és EQ VAS mércékkel mértük fel. A DLQI-R egy alternatív pontozási formula az eredeti DLQI mérce kiértékeléséhez. Mivel a DLQI-ban minden NRR válasz úgy számít, mintha az adott elem nem lenne hatással az életminőségre, ez tévesen javíthatja a végső pontszámot. Az ebből fakadó potenciális torzítás elkerülésére szolgál a DLQI-R, mely lehetővé teszi az végeredmény korrigálását az NRR-ek száma alapján. Az EQ-5D mércék az életminőséget öt dimenzióban (mozgékonyosság, önellátás, szokásos tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet és szorongás/depresszió) mérik, melyekre az EQ-5D-3L verzióan egy háromlépcsős, az EQ-5D-5L verzióan pedig egy ötlépcsős skálán lehet választ adni. A kapott eredményből hasznosságértékeket számíthatunk, melyek az adott egészségi állapot preferáltságát tükrözik. A betegség súlyosságát az Eczema Area and Severity Index (EASI), objektív Scoring Atopic Dermatitis (oSCORAD) és Investigator's Global Assessment (IGA) mércékkel vizsgáltuk. A kérdőív tartalmazott továbbá a viszketés és alvászavar súlyosságának felmérésére szolgáló vizuális analóg skálákat is.

A COVID-19 előtti és COVID-19 alatti csoportokban összehasonlítottuk az átlagos életminőség pontszámokat és az egyes problémák gyakoriságát.

A három bőrspecifikus (DLQI, DLQI-R, Skindex-16) és az általános EQ-5D-5L életminőség mércék esetében megmértük és összehasonlítottuk a plafon- és padlóhatás mértékét, valamint a konvergens és ismert csoportok szerinti validitást. Plafon-, vagy padlóhatás akkor van jelen, ha a válaszadók legalább 15%-a a maximum vagy minimum pontszámot (tehát a lehető legjobb, vagy legrosszabb egészségi állapotot) éri el az adott mércén. Az életminőség és súlyosság mércék konvergens validitásának vizsgálatához Spearman-féle korrelációs együtthatókat számoltunk ( $r_s < 0,20$ : nagyon gyenge,  $0,20-0,39$ : gyenge,  $0,40-0,60$ : közepes,  $> 0,60$ : erős). Az ismert csoportok szerinti validitás méréséhez a betegeket súlyossági csoportokra osztottuk. Kruskal-Wallis teszt alkalmazásával összehasonlítottuk az életminőség pontszámokat csoportonként, valamint hatásnagyságot (effect size,  $ES \geq 0,01$ : kicsi,  $\geq 0,6$ : közepes,  $\geq 0,14$ : nagy) számoltunk, mely megmutatja, hogy az adott életminőség mérce milyen mértékben képes különbséget tenni az ismert súlyossági csoportok között.

Az EQ-5D-3L és EQ-5D-5L mérési tulajdonságait a következő szempontokból vizsgáltuk meg és hasonlítottuk össze: alkalmazhatóság, plafon- és padlóhatás, egyetértés, redistribúciós tulajdonságok, inkonzisztens válaszpárok, informativitás, diszkriminációs erő, konvergens validitás és ismert csoportok szerinti validitás.

## Eredmények

Összesen 218 főt vontunk be. Az átlagéletkor 31,3 év volt, a résztvevők valamivel több, mint fele (57,8%) nő volt. Az átlagos EQ-5D-5L hasznosságérték 0,82 volt, az átlagos DLQI, DLQI-R és Skindex-16 pontszámok pedig rendre 13,44, 13,76 és 56,84 voltak.

A COVID-19 előtti és alatti csoportok összehasonlítása során az életminőség pontszámok nem tértek el jelentősen, azonban a világjárvány kitörése után a betegek szignifikánsan több problémáról számoltak be néhány specifikus területen (pl. a bőrtünetek, fájdalom/rossz közérzet, szorongás, társas kapcsolatok, vagy a tünetek kiújulásától való félelem kapcsán).

Kutatócsoportunk korábban nyert adatait felhasználva összehasonlítottuk az AD-s betegek EQ-5D-5L hasznosságértékeit más bőrbetegségben szenvedőkével, illetve a magyarországi általános populáció értékeivel. Az átlagos hasznosságértékek az általános populációban, valamint AD, hidradenitis suppurativa, pikkelysömör és pemphigus esetén rendre 0,93, 0,82, 0,76, 0,84, illetve 0,82 voltak.

Összesen 30 beteg (13,8%) jelölt meg legalább egy NRR-t a DLQI-n: 21 fő (9,6%) egy NRR-t, 7 fő (3,2%) kettőt és 2 fő (0,9%) hármat. A legtöbb NRR-t a szexuális nehézségekkel, sporttal és munkával/tanulással kapcsolatban jelölték meg.

A négy életminőség mérce összehasonlítása során nem találtunk plafon-, vagy padlóhatást a DLQI, DLQI-R és Skindex-16 esetében. Az EQ-5D-5L esetében enyhe plafonhatás volt megfigyelhető (a betegek 22,5%-a jelezte a legjobb egészségi állapotot), mely a COVID-19 előtti és alatti csoportok összehasonlításakor csökkenő tendenciát mutatott (27,2%, illetve 16,1%).

Az EQ-5D-5L hasznosságértékek erősen korreláltak a borspecifikus DQLI, DLQI-R és Skindex-16 pontszámokkal ( $r_s$ :  $|0,68|$  és  $|0,73|$  között). Az oSCORAD, EASI és IGA súlyossági mércék gyengén korreláltak az általános életminőség mércékkel ( $r_s$ :  $|0,31|$  és  $|0,36|$  között) és közepesen a borspecifikus mércékkel ( $r_s$ :  $0,44$  és  $0,54$  között). A viszketés és alvászavar mértéke közepes korrelációt mutatott az EQ-5D-5L és EQ VAS értékekkel ( $r_s$ :  $|0,45|$  és  $|0,48|$  között) és közepes vagy erős korrelációt a borspecifikus mércékkel ( $r_s$ :  $0,58$  és  $0,63$  között). Minden korreláció statisztikailag szignifikáns volt ( $p < 0,05$ ).

Az életminőség mércék jó ismert csoportok szerinti validitást mutattak; a súlyosabb betegségben szenvedő betegek mindegyik mércén rosszabb életminőség pontszámot értek el ( $p < 0,001$ ). A borspecifikus mércék nagy hatásmagysággal (ES:  $0,20-0,23$ ) tudtak különbséget tenni az ismert súlyossági csoportok között, míg az általános mércék hatásmagysága közepes (ES:  $0,08-0,13$ ) volt ( $p < 0,001$  mindegyik esetében). A DLQI néhány kivételtől eltekintve felülmúlta a többi életminőség mércét ismert csoportok szerinti validitás tekintetében.

Az EQ-5D-5L a legtöbb mérési tulajdonság vonatkozásában jobban teljesített, mint az EQ-5D-3L verzió. Összesen 33 egyedi egészségi állapotot lehetett megkülönböztetni az EQ-5D-3L verzióval, míg 84-et az EQ-5D-5L-el, továbbá utóbbi kisebb plafonhatást ( $22,5\%$ ) mutatott, mint a háromlépcsős verzió ( $27,5\%$ ). Összesen 64 ( $5,9\%$ ) inkonzisztens válaszpárt jelöltek meg a résztvevők, a legtöbbet ( $20$ ) a szorongás/depresszió dimenzióban. Az abszolút informativitás az EQ-5D-5L minden dimenziójában nőtt az EQ-5D-3L-hez képest, a relatív informativitás pedig az első négy dimenzióban nőtt, szorongás/depresszió esetén azonban nem. Mindkét mérce hasznosságértékei erősen korreláltak az EQ VAS,

a DLQI és a Skindex-16 pontszámokkal és gyengén az EASI, oSCORAD az IGA súlyossági pontszámokkal. Konvergencia validitás szempontjából az EQ-5D-5L szinte minden esetben felülmúlta az EQ-5D-3L-t, két kivétellel: a háromlépcsős verzió szorongás/depresszió dimenziója kissé erősebben korrelált az IGA és az oSCORAD pontszámokkal. Mindkét verzió képes volt a súlyosság és a bőrspecifikus életminőség alapján állított betegcsoportok közötti különbségtételre. Az EQ-5D-5L valamivel nagyobb hatásnagysággal (ES: 0,49) tudott differenciálni a DLQI pontszámok szerinti betegcsoportok között, mint az EQ-5D-3L (ES: 0,38).

A vizsgálat limitációi közé tartozik a keresztmetszeti jelleg, hogy csak felnőtteket vontunk be, illetve, hogy nem alkalmaztunk betegség-specifikus életminőség mérceket, mivel utóbbiak nem állnak rendelkezésre hivatalos magyar fordításban. További limitáció, hogy a betegbevonás nagy része egyetemi központokban történt, ahol az enyhe AD-s esetek alulreprezentáltak lehetnek. Erősségnek számít azonban a multicentrikus jelleg, a számos különböző életminőség- és súlyosság mérce párhuzamos vizsgálata, valamint a demográfiai és klinikai szempontból igen heterogén betegminta.



## Következtetések

Az életminőség-mérés fontos eszköz a krónikus betegségek által okozott egyéni és társadalmi teher vizsgálatához. Kutatásunk során a felnőtt AD-s betegek körében jelentős, az élet számos területét érintő életminőség-csökkenést találtunk és a COVID-19 világjárvány kitörése után szignifikánsan gyakoribbá vált néhány, a tünetekkel és mentális jólléttel kapcsolatos specifikus probléma. Vizsgálatunk eredményei hozzájárultak három bőrspecifikus (DLQI, DLQI-R, Skindex-16) és két általános (EQ-5D-3L, EQ-5D-5L) életminőség mérce validálásához AD-ben. A DLQI-R mérési tulajdonságainak vizsgálatakor nem találtunk lényeges különbséget a DLQI-hoz képest.

A bőrspecifikus mércék érzékenyebbek az életminőségben bekövetkező kisebb változásokra, ezért a betegellátás során ezek használata javasolható akár a terápiás döntéshozatal támogatásához, akár a kezelés hatékonyságának követéséhez.

Jelen vizsgálat volt az első, mely az EQ-5D mérce két változatának mérési tulajdonságait összehasonlította AD-ben. Az EQ-5D-5L verzió előnyösebbnek bizonyult mind a kérdőív leíró részét, mind az általa nyert hasznosságértékeket tekintve (kivéve a szorongás/depresszió dimenziót). Ennek megfelelően az egészséggazdasági elemzések során végzett költséghatékonyság számításhoz az EQ-5D-5L verzió preferálható. Ez különösen fontos, mivel a modern, de költséges terápiák egyre növekvő térnyerése miatt nagy szükség van jó minőségű adatokra a döntéshozók megfelelő tájékoztatása érdekében.

**A disszertációhoz kapcsolódó saját publikációk (össz. IF: 11,478)**

1. Koszorú K, Borza J, Gulácsi L, Sárdy M. (2019) Quality of life in patients with atopic dermatitis. *Cutis*, 104: 174-177. (IF: 1.022)
2. Koszorú K, Hajdu K, Brodszky V, Szabó Á, Borza J, Bodai K, Pónyai Gy, Szegedi A, Sárdy M, Rencz F. (2022) General and skin-specific health-related quality of life in patients with atopic dermatitis before and during the COVID-19 pandemic. *Dermatitis*, 33: S92-S103. (IF: 5.185)
3. Koszorú K, Hajdu K, Brodszky V, Bato A, Gergely LH, Kovács A, Beretzky Z, Sárdy M, Szegedi A, Rencz F. (2023) Comparing the psychometric properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L descriptive systems and utilities in atopic dermatitis. *Eur J Health Econ*, 24: 139-152. (IF: 5.271)

**A disszertációhoz nem kapcsolódó saját publikációk (össz. IF: 7,063)**

1. Koszorú K, Tamási B, Sárdy M. (2019) A bullosus pemphigoid változatos klinikuma. *Bőrgyógy Venerol Sz*, 95: 86-89.
2. Koszorú K, Czintner D, Sárdy M. (2020) Időskori bőrbetegségek. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 25: 289-293.

- Másodközlés: Koszorú K, Czintner D, Sárdy M. (2020) Időskori bőrbetegségek. Gyógyszerész Továbbképzés, 14: 170-175.
3. Koszorú K, Czintner D, Sárdy M. (2020) Geriátriai bőrgyógyászat. Idősgyógyászat, 5: 50-58.
  4. Malkovics T, Koszorú K, Kárpáti S, Arató A, Görög A, Sárdy M. (2021) A sokarcú gluténérzékenység: gluténindukált autoimmunitás a bőrgyógyász szemével [The many-faced gluten sensitivity: Gluten-induced autoimmunity from dermatological point of view]. Orv Hetil, 162: 1107-1118. (IF: 0.707)
  5. Joura MI, Koszorú K, Sárdy M. (2021) Dermatitis artefacta. Bőrgyógy Venerol Sz, 97: 51-54.
  6. Koszorú K, Sárdy M. (2021) Lineáris IgA Dermatitis. Bőrgyógy Venerol Sz, 97: 199-202.
  7. Koszorú K, Sárdy M. Linear IgA Disease. In: Schmidt E (ed.), Diseases of the oral mucosa. Springer, Cham, 2021: 241-245.
  8. Koszorú K, Kovács A, Lőrincz K, Medvecz M, Sárdy M. (2023) Low dose oral glucocorticoid therapy in lichen planus: A retrospective cohort study. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 89: 568-571. (IF: 2,217)
  9. Joura MI, Koszorú K, Czintner D, Sárdy M. (2023) Geriátrische Dermatologie [Geriatric dermatology]. Z Gerontol Geriatr, 56:35-41. (IF: 1,292)
  10. Beretzky Zs, Koszorú K, Rencz F, Hajdu K, Borza J, Bodai K, Feifei X, Szegedi A, Sárdy M, Brodszky V. (2023) BMC Health Serv Res, 23: 859. (IF: 2,847)

11. Koszorú K., Sárdy M. Dermatitis herpetiformis. In: R.J. Ludwig, W.H. Boehncke (eds.), Referenz Dermatologie. Georg Thieme Verlag KG. In press.