

A szisztémás lupus erythematosus  
epidemiológiai tényezőinek vizsgálata Magyarországon

Doktori tézisek

**Dr. Kedves Melinda**

Semmelweis Egyetem  
Molekuláris orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nagy György, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Balog Attila, PhD, egyetemi tanár  
Dr. Minier Tünde, PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Kalabay László, az MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Szamosi Szilvia Katalin, PhD, egyetemi docens  
Dr. Nagy Eszter, PhD, tudományos munkatárs

Budapest  
2024

## Bevezetés

Az SLE (szisztémás lupus erythematosus) egy krónikus, autoimmun betegség, amely számos szervet érinthet, leggyakrabban a bőrt, nyálkahártyákat, mozgásszerveket, valamint a vesét, szív-érrendszert, légzőszervet és a központi idegrendszert. A betegség tünetei időben változhatnak, és komorbiditásokkal társulhat, ami nehezíti a kezelést. Az SLE kialakulásában genetikai, epigenetikai és környezeti tényezők játszanak szerepet. Az EULAR és ACR 2019-es klasszifikációs kritériumai és a 2023-as EULAR terápiás ajánlás modern megközelítést alkalmaznak, hangsúlyozva a szervkárosodások megelőzését, a gyógyszertoxicitás csökkentését és a betegek életminőségének javítását.

Az SLE incidenciája világszerte jelentős eltéréseket mutat. Észak-Amerikában a legmagasabb az előfordulás, évi 49 beteg/100 ezer lakos, míg Afrikában és Ukrajnában a legalacsonyabb, mindössze 0,3 új eset/100 ezer lakos évente. Az SLE incidenciája az amerikai spanyol ajkú, afroamerikai és afro-karibi népességben háromszor magasabb, mint a kaukázusiaknál. Európában alacsonyabb az incidenciája, 1,5-7,4 beteg/100 ezer lakos évente. Az ausztráliai őslakosok között ez az érték évi 11 beteg/100 ezer lakos. Az SLE nemi eloszlása a nők javára változik, arányuk 2:1 és 15:1 között mozog. A csúcscsúcsincidencia a harmincas és hetvenes évek között van.

Az SLE (szisztémás lupus erythematosus) prevalenciája világszerte eltérő, 70-366,6 beteg között változik 100 ezer lakosra vetítve. A fekete nők körében az SLE előfordulása több mint kétszerese a fehér nőkének, és a betegség gyakran súlyosabb veseérintettséggel jár. Az amerikai indiánok és alaszakai bennszülöttek SLE-prevalenciája is magas, hasonló a fekete populációéhoz. Észak-Amerikában a fekete nők körében a legmagasabb a prevalencia (458,1/100 ezer lakos). Európában az SLE prevalenciája 25-91/100 ezer lakos között változik, míg a legmagasabb értékeket az Egyesült Királyságban és Krétán regisztrálták. A nők körében az SLE prevalenciája kilencszer magasabb, mint a férfiaknál. Kolumbiában például az SLE prevalenciája 204,3/100 ezer lakos a nők, és 20,2/100 ezer a férfiak esetében. Az ázsiai országokban a prevalencia 26,5 és 103/100 ezer lakos között mozog, míg Ausztráliában és Új-Zélandon 13-89/100 ezer lakos az érték. Az afrikai kontinensen becslések szerint az SLE elsősorban fiatal, fekete nők körében fordul elő, de az adatok kevésbé megbízhatóak.

A kontinensek különböző országaiban jelentős eltérések tapasztalhatók az SLE incidencia és prevalencia adataiban. Ennek oka lehet a vizsgált népesség genetikai változatossága, valamint az adott ország gazdasági és társadalmi jellemzői, amelyek befolyásolják az SLE korai felismerését. Ugyanakkor a kutatási eredményeket befolyásolhatják a használt vizsgálati módszerek, felhasznált regiszterek, valamint a finanszírozási adatbázisok is.

Az SLE-ben szenvedő betegeknél gyakoriak a társbetegségek, mint a szív- és érrendszeri betegségek, fertőzések, depresszió, vesebetegségek, és daganatok. Például az Egyesült Királyságban végzett vizsgálat kimutatta, hogy az SLE-s betegek 1,28-7,81-szer nagyobb eséllyel szenvednek ilyen társbetegségekben. Az SLE és társbetegségei jelentős életminőség-romlást, fájdalmat, munkaképesség-csökkenést és pénzügyi nehézségeket okoznak, amelyek alacsonyabb szocio-ökonómiai státuszt eredményeznek. Az SLE-s betegeknél a depresszió és szorongás prevalenciája is magas, ami tovább súlyosbítja az állapotot. A társbetegségek korai felismerése és kezelése kulcsfontosságú az SLE optimális kezelésében, különösen az életminőség javítása érdekében. Több eszköz is rendelkezésre áll ezek értékelésére, mint például a Charlson Comorbidity Index.

Az elmúlt 50 évben jelentősen javult az SLE-ben szenvedő betegek túlélése. Míg az 1950-es években az ötéves túlélés csak 50% volt, a 2000-es évekre meghaladta a 95%-ot. Azonban a hosszú távú túlélés, mint a 15 éves arány, alacsonyabb (82%). Az SLE-s betegek standardizált halálozási aránya (SMR) magasabb, mint az általános populációé, különösen férfiaknál, feketéknél, és veseérintettséggel rendelkezőknél. Az elhalálozási okok közé tartoznak a szív- és érrendszeri betegségek, fertőzések, daganatok, és az aktív lupus. A különböző országokban és régiókban eltérő SMR értékeket és halálozási mintázatokat figyeltek meg, amelyeket szocio-ökonómiai tényezők, etnikai különbségek és az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés befolyásolnak. Dél-Amerikában például a SLE-s betegek átlagosan fiatalabb korban halnak meg, míg Európában és Észak-Amerikában a halálozási arány mérséklődött az elmúlt évtizedekben. Ázsiában a túlélési arányok széles skálán mozognak, míg Afrikában az alacsony egészségügyi finanszírozás miatt a pontos adatok hiánya nehezíti a helyzet értékelését. Az SLE kezelésében és a halálozás csökkentésében a korai diagnózis és a megfelelő kezelés kulcsfontosságú.

## **Célkitűzések**

A célkitűzéseink a következők voltak:

1. Meghatározni az SLE incidencia és prevalencia értékeit Magyarországon
2. Összevetni az SLE betegek elhalálozási számait az ország teljes lakosságára vonatkozó elhalálozási statisztikájával a kor és nem hatását az SMR mutató alkalmazásával kiküszöbölve
3. Meghatározni az SLE-ben várható túlélést, összevetve a korban és nemből illesztett kontroll csoport értékeivel
4. Feltérképezni a társbetegségek jelenlétét SLE-s betegekben, amelyek közvetlenül a halálozáshoz vezethettek
5. Megvizsgálni az SLE-hez tartozó legfontosabb társbetegségeket az SLE diagnózist követően és két évvel az SLE diagnózis felállítása előtt, összevetve a kontroll csoport értékeivel

## **Módszertan**

Az elemzés egy olyan tanulmány, amely a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) finanszírozói adatbázisában található valószínűleg adatok retrospektív vizsgálatát jelenti, ami a betegekre nézve közvetlen beavatkozással nem jár. Az egyedi azonosítás a betegek TAJ (Társadalombiztosítási Azonosító Jel, TAJ) számához kapcsolódik, és az ezzel kapcsolatos egészségügyi események rögzítése a NEAK adatbázisában történik. Az adatbázis magában foglalja minden lakos demográfiai adatait (születési idő, nem, földrajzi régió, elhalálozás dátuma), valamint a járó- és fekvőbeteg-ellátásokat és a gyógyszerkiváltások adatait. A vizsgálat során a NEAK adatokat szolgáltatott SLE-vel diagnosztizált felnőtt betegekről 2006 és 2017 közötti időszakból. A prevalensnek tekintettük azon betegeket, akiknél a vizsgált időszakban legalább két SLE diagnózist rögzítettek. Az incidens betegek közé azok kerültek, akiknél 2008 előtt nem szerepelt SLE-diagnózis. Az így kapott teljes betegpopulációt A-betegcsoportnak, illetve „Összes incidens SLE-beteg”-ként jelöltük. Az elemzésben megkülönböztettük továbbá ennek egy alcsoportját, akik az első diagnózis dátumához képest (index dátum) 6 hónapon belül valamilyen SLE releváns gyógyszeres terápiában részesültek (B-betegcsoport, vagy „Kezelt SLE-betegek”).

A mortalitás elemzéséhez két módszert alkalmaztunk: a standardizált halálozási arányt (SMR) a teljes magyarországi populációhoz viszonyítva, valamint az SLE-betegek túlélését az index dátumtól kezdve, egy illesztett kontrollcsoport adataival összehasonlítva. A halálokok elemzésében komplex megközelítést alkalmaztunk, megvizsgáltuk azokat a betegeket, akik kórházi kezelés alatt haltak meg, és az utolsó fekvőbeteg-ellátás során rögzített összes diagnosztikai kódot – beleértve a boncolási eredményt is – értékeltük a releváns diagnózisok azonosítása érdekében.

A kutatást a TUKEB hagyta jóvá, és a Johnson & Johnson Pharmaceutical támogatta.

## **Statisztikai analízis**

Az SLE magyarországi epidemiológiai adatait az incidencia és prevalencia nyers mutatóival írtuk le. A beteg és a teljes populáció halálozási arányának összehasonlítására

standardizált mortalitási arányt (standardized mortality ratio, SMR) használtunk. A számításokhoz a Központi Statisztikai Hivatal adatait használtuk.

A betegek túlélésének (Overall Survival, OS) vizsgálatokor az index dátumtól (SLE diagnózis időpontja) a beteg haláláig eltelt időt számoltuk, amennyiben a beteg a vizsgálat végén életben volt, ott cenzorálásra került. A túlélési függvényt Kaplan–Meier módszerrel becsültük. Illetve összehasonlítottuk azt az ötszörös korban és nemben illesztett referenciapopuláció túlélésével a Cox-féle arányos kockázati modell (Cox proportional hazards model) alkalmazásával.

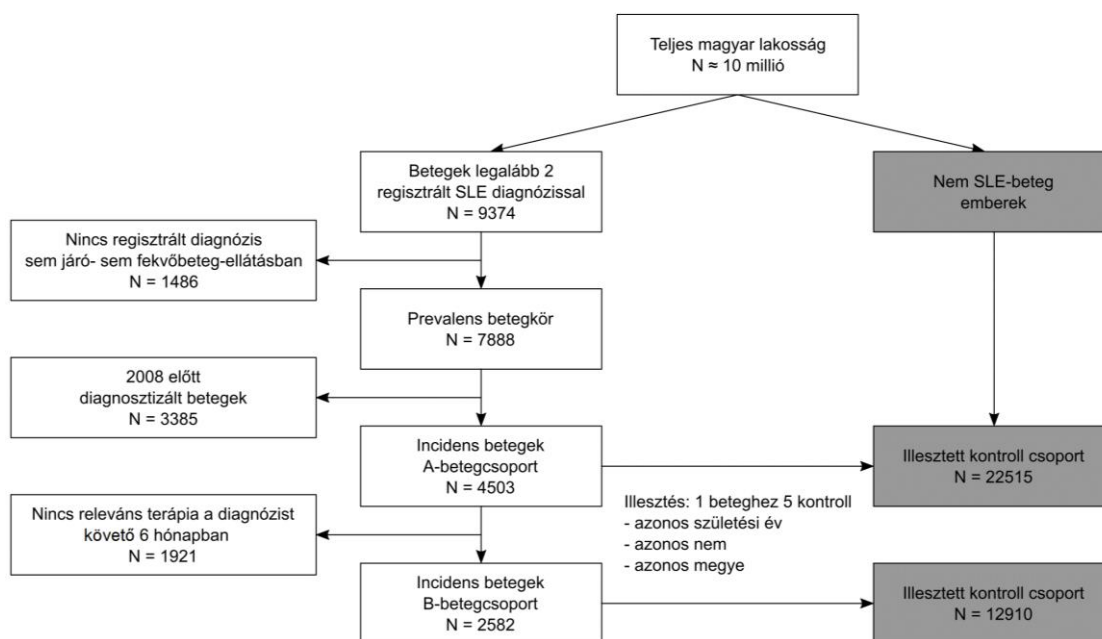
Az SLE-s betegek és az általános populáció közötti halálozási okok mintázatbeli különbségei az SLE-s csoport halálozási többletén felüli interakciós hatásként jelennek meg. Ezeket a hatásokat esélyhányadosként (Odds Ratio, OR) fejeztük ki, SLE vs. kontrollcsoportban. A hatások szignifikáns voltát khínégyzet-próbával vizsgáltuk.

Megállapítottuk a betegek Charlson komorbiditási indexét (Charlson Comorbidity Index, CCI) mind az index dátum előtti 2 éves periódusban, mind egy 2 év hosszú index dátum utáni periódusban. A komorbiditások jelenlétét BNO kódok segítségével határoztuk meg. A statisztikai elemzést R 3.5.1 alkalmazásával végeztük. szoftver [R Development Core Team (2018) R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria; URL <https://www.R-project.org/>].

## Eredmények

### 1., Az SLE epidemiológiája Magyarországon

A vizsgálat során összesen 7888 prevalens SLE beteget azonosítottunk a 2008. január 1. és 2017. június 30. közötti vizsgálati időszakban. Ezen betegek közül összesen 4503 beteg esetében nem került lejelentésre SLE diagnózis kód 2008 előtt, így ezeket a betegeket tekintettük incidensnek (A-betegcsoport). A „Kezelt SLE-betegek” csoportjába összesen 2582 főt válogattunk be.



**A beteg beválogatás folyamatábrája. Minden sötét téglalap olyan személyeket jelöl, akiknek nincs SLE-diagnózisa. Az SLE-betegekhez leválogatott kontrollcsoport korban, nemből és földrajzi lakhelyben azonos volt.**

Az éves prevalencia érték a vizsgált időszakban növekvő tendenciát mutatott (36,1-70,5)/100 000 fő. A 100 ezer lakosra számított incidencia értéke az „Összes incidens SLE-beteg” csoportban 2008-ban 6,21 volt, ami 2016-ra 3,79-re csökkent. Ezzel szemben a „Kezelt SLE-betegek” csoportjában az incidencia értéke lényegesen stabilabbnak bizonyult, 2,37 és 3 között mozgott 100 ezer lakosra vonatkozóan. Az SLE-s betegek mindkét csoportjában a nők voltak többségben (85%).

## 2., Az SLE mortalitás adatai Magyarországon

Az „Összes incidens SLE-beteg” csoportban az SMR érték 1,63 (95% CI 1,43, 1,83) volt, míg a „Kezelt SLE-betegek” csoportjában ugyanez az érték 2,09 (95% CI 1,80, 2,39) lett.

### A tényleges és a becsült halálozás, valamint a becsült SMR értéke az SLE-betegcsoportokban

Összes incidens SLE- betegcsoport SMR: 1,63 (95% CI 1,43-1,83). Kezelt SLE-betegcsoport SMR: 2,09 (95% CI 1,80-2,39). SMR: standardizált mortalitási arányt (standardized mortality ratio, SMR)

év	Összes incidens SLE-betegcsoport			Kezelt SLE-betegcsoport		
	halálozások tényleges	halálozások becsült	becsült SMR	halálozások tényleges	halálozások becsült	becsült SMR
2010	17	12,3	1,38	14	6,9	2,04
2011	41	19	2,16	27	10,4	2,59
2012	35	23,8	1,47	26	13,2	1,97
2013	42	28	1,5	30	15,6	1,92
2014	48	31,4	1,53	32	17,7	1,81
2015	56	35,8	1,56	48	20,6	2,33
2016	67	36,8	1,82	42	21,1	1,99

A Kaplan-Meier módszerrel becsült túlélési valószínűség a diagnózistól számított első évben 98,0% volt mindkét betegcsoportban. A harmadik évben ugyanez az „Összes incidens SLE-beteg” csoport esetében 95,0%, míg a „Kezelt SLE-beteg” csoportban 94,0%-ra csökkent. A diagnózis felállítástól számított ötödik évre az értékek a két vizsgált betegcsoportban, 91,8% és 89,6%-ra csökkentek. Az SLE betegek túlélése az illetett kontrollpopulációéval összehasonlítva szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult ( $p < 0,001$ ).

A Cox modellből számított kockázati arányok (hazard ratio, HR) becsült értéke  $HR = 2,17$  (95% CI 1,94, 2,44) az „Összes incidens SLE-beteg” csoport esetében és  $HR = 2,75$  (95% CI 2,38, 3,17) a „Kezelt SLE-beteg” csoportban.

## 3., SLE-s betegek halálloki analízise

A halállokok megoszlása tekintetében jelentős különbségek figyelhetők az SLE-s és a nem SLE-s betegpopuláció között. A kórházban elhalálozott betegek körében a kardio- és

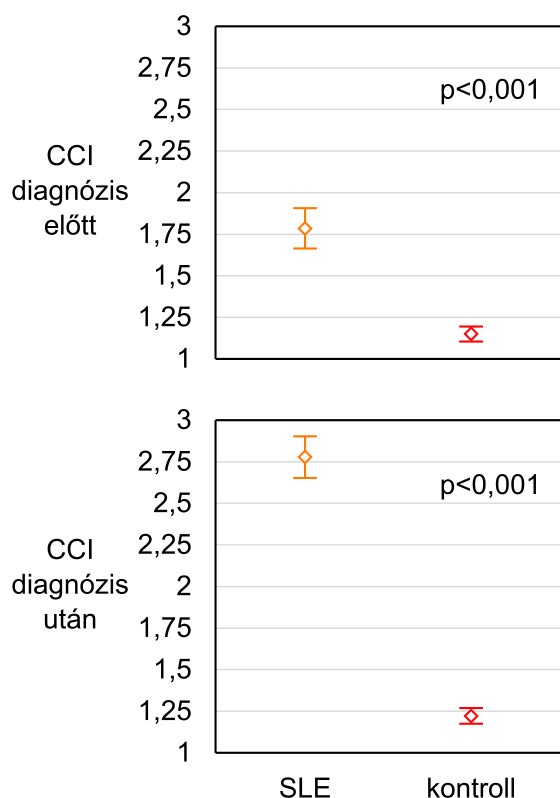


cerebrovaszkuláris események relatív gyakorisága a halálozás okaként nem különbözött szignifikánsan, a daganatoké alacsonyabb, míg a fertőzések relatív gyakorisága magasabb volt az SLE-s csoportban a nem SLE-s betegekhez képest.

Az infekció csoport alsóport analízise alapján a szepszis igazolódott leggyakoribb oknak, 29% a 11%-hoz viszonyítva, OR=3,41 ( $p<0,001$ ).

#### 4., Az SLE komorbiditási adatai Magyarországon

Számos komorbiditás gyakrabban fordult elő az SLE betegcsoportban. A kapott adatok alapján meghatároztuk a Charlson-féle komorbiditási indexet (CCI) az SLE diagnózis felállítása előtt és után, mind az SLE betegekre, mind a hozzájuk illesztett kontrollcsoportra. A kapott eredmények szignifikánsan magasabb értékeket mutatnak ( $p<0,001$ ) az SLE betegcsoportban, mind az SLE diagnózis felállítása előtt, mind a diagnózist követően.



**Az életkort is tartalmazó Charlson-féle komorbiditási index (CCI) összehasonlítása az SLE betegek és kontrollok körében, a diagnózis felállítása előtt és után. A sávok 95%-os konfidenciaintervallumot jeleznek. SLE- Systemas lupus erythematosus**

## **Következtetések**

A vizsgálatunk egyértelműen igazolta, hogy a magyarországi SLE incidencia és prevalencia értékek hasonlóak az európai fehérbőrű népcsoportban történt vizsgálatok eredményeihez. Az SLE betegség változatlanul női dominanciával bíró megbetegedés, és a csúcscincidencia az érett felnőttkor éveire esik.

Mortalitási adatokat tekintve azt találtuk, hogy önmagában az SLE betegség jelenléte fokozott kockázatot jelent a korai elhalálozásra. Az SMR értéke alapján az SLE betegek közel kétszeres halálozási rátával bírnak. Az öt és tíz éves túlélési adataink hasonlóak a 2000-es években Európában, illetve Egyesült Államokban publikált vizsgálatok adataihoz. A magyar SLE-s betegek öt éves túlélése 90% feletti értéket mutat. Bár az elmúlt évtizedekben számos terápiás lehetőség vált elérhetővé az SLE kezelésében, a mortalitás és a túlélés az átlagos populációhoz képest még mindig jelentősen rosszabb ezeknél a betegeknél.

Vizsgálatunkban a fertőzéseknek van kiemelt jelentősége, különösen a szepszis okozott szignifikáns extra mortalitást. Ami egyértelműen jelzi, hogy az SLE-s betegek esetében nagy jelentőséggel bír a fertőzések optimális megelőzése és kezelésének fontossága.

Az elemzésünkben kétségtelenül igazolódott, hogy az SLE-s betegek komorbiditási terhe nagy. Az SLE diagnózis felállítása utáni két évben a társbetegségek jelenléte szignifikánsan gyakoribb a kontroll csoporthoz képest. A társbetegségek miatt is rendkívül fontos a diagnózis mielőbbi felállítása, valamint olyan kezelési terv kitűzése, amely figyelembe veszi az SLE mellett előforduló társbetegségeket is.

Napjainkban sok új gyógyszer áll a rendelkezésünkre az SLE kezelésében és a betegek hatékonyabb menedzselése céljából nemzetközi irányelvek (pl. EULAR) segítik az orvosok és szakdolgozók mindennapi klinikai gyakorlatát. Mindezek mellett továbbra is szükség van az SLE betegség kezelésének fejlesztésére, mivel halálozásuk jelentősen nagyobb a nem SLE-s kontroll populációhoz képest, és több az életminőséget is befolyásoló társbetegségben szenvednek.

Mindezek alapján, lehetőség szerint, további új gyógyszeres terápiák fejlesztésére van szükség, valamint a nemzetközi ajánlások rigorózusabb betartásának és a betegek hatékonyabb utánkövetésének megerősítése lenne célszerű a betegek jobb ellátásának érdekében.

## Saját publikációk jegyzéke

### A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

1. **Kedves M.** Kósa F, Kunovszki P, Takács P, Szabó MZ, Karyekar C, et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3443-51. **(IF:7,580)**

2. Kósa F, Kunovszki P, Gimesi-Ország J, **Kedves M.** Szabó M, Karyekar CS, et al. High risk of depression, anxiety, and an unfavorable complex comorbidity profile is associated with SLE: a nationwide patient-level study. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):116. **(IF:4,9)**