

## Zárójelentés (2002-2005)

### **1. Az atópiás dermatitis előfordulási gyakorisága Baranya megyei iskolás gyermekek körében**

Az elmúlt évtizedekben a gyermekkori atópiás dermatitis (AD) prevalenciája világszerte jelentősen emelkedett. 1960 előtt a nyugati országokban 2-3% volt az előfordulási gyakorisága gyermekek körében, 1970 táján 9-12% (1). A legfrissebb közlések Észak- és Nyugat-Európából, az USA-ból, Ázsiából, Ausztráliából 15-24%-os gyakoriságról számolnak be (2-9). A közelmúlt egy japán tanulmányában arról olvashattunk, hogy régiójukban az 1985-1997 közötti állandó prevalencia emelkedés 1993-ban érte el a tetőpontot (24,1%) és azt követően mérsékelt csökkenés, ill. stagnálás következett be (10).

Általánosan ismert, hogy Magyarországon is egyre több az AD-es betegek száma, de nagyobb népességre kiterjedő prevalencia vizsgálat, vagy a betegség kialakulásában szerepet játszó genetikai háttérre és a provokáló tényezőkre vonatkozó felmérés a legutóbbi évekig alig történt. 2002. februárjában a Baranya megyei iskolás gyermekek körében az AD előfordulási gyakoriságát vizsgáltuk.

A kérdőíves felmérést Baranya megye öt általános iskolájában végeztük: egy nagyváros (Pécs) két iskolájában és három kisebb település (Bóly, Magyarbóly, Villány) egy-egy iskolájában. Ismeretes, hogy mindegyik település az ország déli részén található, ahol kontinentális éghajlati viszonyok a jellemzőek, mediterrán vonásokkal. Az iskolák valamennyi I-VIII. osztályba járó, 7-14 éves korú, fiú és lány tanulóját bevontuk vizsgálatainkba. Az átlagos életkor 10,5 év volt, a fiúké 10,7 év, a lányoké 10,4 év.

Az osztályfőnökök a kérdőíveket tájékoztató levél és szülői beleegyező nyilatkozat kíséretében elküldték a tanulókkal a szülőknek, és ők kitöltötték azokat. A kitöltött kérdőíveket az iskolában összegyűjtötték és a feldolgozás helyére visszajuttatták. A kérdőívek átlagosan 74%-ban érkeztek vissza, iskolánként 69-80% volt a visszaérkezési arány. Összesen 1481 kérdőívet dolgoztunk fel, ebből 1454 volt maradéktalanul értékelhető. A kérdőív anonim volt, a betegségtünetekre vonatkozó kérdések mellett a gyermek nemére és születési évére vonatkozó kérdéseket tartalmazott. A *Laughter és mtsai* (5) által módosított Schultz Larsen-féle kérdőívet használtuk (6). A 1-4. kérdések a betegségtünetek lokalizációjára, előfordulási gyakoriságára, első és utolsó jelentkezésének időpontjára, valamint a lehetséges provokáló tényezők fennállására irányultak, a 4-8. kérdések az egyén atópiás kísérbetegségeit, családi anamnézisének és a kortikoszteroid készítmények alkalmazásának gyakoriságát voltak hivatottak

tisztázni. Az értékelésnél a Schultz Larsen-féle kérdőív standard pontértékeit vettük figyelembe, az 50 vagy annál nagyobb pontértékű egyéneket tartottuk AD-esnek. A szenzitivitás 94,4%, a specificitás 77,6%, a pozitív prediktív érték 60,7%, a negatív prediktív érték 97,4% volt (1,4). Az eredmények statisztikai értékelését  $\chi^2$ -próbával végeztük.

Az 1454 gyermekből (683 fiú, 771 lány) 221 (15,1%) bizonyult AD-esnek, a nagyvárosi iskolákban 126 (16,5%), a kisebb vidéki települések iskoláiban 95 (13,7%). A lányok körében 125 (16,2%), a fiúk körében 96 (14%) volt AD-es. A nemek közötti különbség a nagyvárosi iskolákban kifejezettebb volt: 71 (18,3%) lány, 55 (14,7%) fiú; a kisebb településeken a különbség nem volt számottevő: 54 (14,1%) lány, 41 (13,2%) fiú. A különbségek sem a nemek, sem a települések közötti relációban nem voltak szignifikánsak.

Az AD tünetei első alkalommal 130 (58,8%) gyermekben már kétéves kor előtt jelentkeztek, a nagyvárosi iskolákban 80 (63,5%), a kisebb településeken pedig 50 (52,5%) gyermekben; a nagyvárosi és a vidéki fiúk, valamint a nagyvárosi és a vidéki lányok közötti eltérés is jelentős volt (61,8% és 51,2%, valamint 64,8% és 53,7%); a települések közötti különbségek mindkét nemben szignifikánsnak bizonyultak.

A 4. kérdésre (*Mondta-e önnek az orvos, hogy gyermeke ekcémás?*) adott válaszok alapján megállapíthattuk, hogy az összes megkérdezett 10,3%-ában, míg az AD-esnek bizonyultak 55,6%-ában tartotta az orvos a gyermeket ekcémásnak.

Az 5/a. kérdésre (*Az elmúlt 12 hónapban volt-e gyermekének ziháló vagy sípoló légzése?*) kapott válaszok alapján megállapítható, hogy az összes választ adó szülő a gyermekek 4,1%-ában, míg az AD-esnek bizonyultak 11,4%-ában észlelt ziháló vagy sípoló légzést, fulladást. Az 5/b. kérdésre (*Mondta-e önnek az orvos, hogy gyermeke asztmás?*) választ adók 8,2%-ában, az AD-esnek tartottak 17,1%-ában tartotta az orvos a gyermeket asztmásnak.

A 6. kérdésre (*Volt-e gyermeke szénanáthás?*) adott válaszokból megállapítottuk, hogy az összes megkérdezett 26,8%-a, az AD-esnek bizonyultaknak pedig 42,1%-a bizonyult szénanáthásnak.

A 7. kérdésre (*Gyermeke testvérének, szüleinek, nagyszüleinek van-e az alábbi betegségek valamelyike – ekcéma, asztma, szénanátha?*) a választ adók 44,4%-a, az AD-esnek tartottaknak 72,8%-a rendelkezett pozitív családi anamnézissel.

A 8. kérdés (*Gyermeke kezelése során használt-e egy hónapnál hosszabb ideig szteroid tartalmú kenőcsöt?*) válaszait értékelve kiderült, hogy az összes megkérdezett 11,2%-a, míg az AD-esnek bizonyultak 46,1%-a alkalmazott kortikoszteroid tartalmú kenőcsöt egy hónapnál hosszabb ideig.

Kérdőíves felmérésünk alapján tehát Baranya megyében a 7-14 éves iskolás gyermekek körében az AD prevalencia 15,1%. Ez az eredmény eléri, vagy megközelíti a fejlett országokban észlelt igen magas előfordulási gyakoriságot.

## **2. Emelkedik-e az atópiás dermatitis prevalenciája Magyarországon?**

Noha az AD prevalenciája világszerte emelkedett az utóbbi évtizedekben, vannak adatok, melyek arra utalnak, hogy a növekedés üteme mérséklődik, ill. megáll (10). Magyarország két eltérő régiójából az utóbbi években nemzetközi összehasonlítást lehetővé tevő adatok jelentek meg az AD prevalenciára vonatkozóan (11,12,13), azonban a növekedés hazai mértékére vonatkozó eredmények eddig nem álltak rendelkezésre. A 2005. februárjában végzett vizsgálataink célja az volt, hogy az első publikált hazai prevalencia vizsgálat azonos módszerrel, azonos helyszíneken, azonos életkori csoportokban történő megismétlésével adatokat nyerjünk az AD prevalencia változásáról iskolás gyermekek körében.

Az adatok felvétele a *Laughter és mtsai* (5) által módosított, standardizált és validált *Schultz Larsen-féle kérdőívek* (6) segítségével történt pécsi, bolyi, magyarbolyi és villányi általános iskolákban. 2002-ben 1454 gyermek (7-14 év; 771 lány, 683 fiú), 2005-ben ugyancsak 1454 gyermek (7-14 év; 760 lány, 694 fiú) adatait dolgoztuk fel. Az AD prevalencia értékek 15,1% (2002) ill. 16,1% (2005) voltak, az eltérés statisztikailag nem volt szignifikáns (1. táblázat). 2005-ben a nemek és a települések közötti megoszlás tekintetében is a 2002-ben észlelt eredményekhez hasonló eredményeket kaptunk. Ezek az eredmények az alkalmazott módszer reprodukálhatóságát is bizonyították.

A 2005-ös felmérésben részt vevő gyermekek adatai közül kiválasztottuk a 7-9 éves korosztály adatait (574 gyermek; 289 lány, 285 fiú, akik nem vehettek részt a 2002-es felmérésben) és összehasonlítottuk a 2002-ben végzett első prevalencia vizsgálat 7-9 éves korosztályának adataival (587 gyermek; 303 lány, 284 fiú). Az így kapott prevalencia értékek 17,0% (2002) ill. 17,1% (2005) voltak, tehát statisztikailag szignifikáns különbséget nem találtunk. Az eredmények alapján arra következtethettünk, hogy az AD prevalenciájának emelkedése hazánkban is mérséklődik.

Az AD-esnek bizonyult gyermekek egyéb jellemzői tekintetében sem észleltünk szignifikáns eltéréseket a 2002-ben és a 2005-ben nyert adatok összehasonlítása során (2. táblázat).

1. táblázat. Az atópiás dermatitis prevalenciája iskolás gyermekekben.

	Nagyvárosban		Vidéken		Összesen	
	2002	2005	2002	2005	2002	2005
Feldolgozott kérdőívek	762	723	692	731	1454	1454
Fiú	373	353	310	341	683	694
Lány	389	370	382	390	771	760
AD-es gyermekek	126	132	95	102	221	234
(%)	(16,5)	(18,3)	(13,7)	(14,0)	(15,1)	(16,1)
Fiú	55	53	41	44	96	97
(%)	(14,7)	(15,0)	(13,2)	(12,9)	(14,0)	(14,0)
Lány	71	79	54	58	125	137
(%)	(18,3)	(21,4)	(14,1)	(14,9)	(16,2)	(18,0)

2. táblázat. Az atópiás dermatitises gyermekek jellemzői.

	AD-esnek tartott gyermek	
	2002 n=221	2005 n=234
Ekcémásnak tartotta az orvos	123	127
(%)	(55,6)	(54,2)
Asztmásnak tartotta az orvos	38	40
(%)	(17,1)	(17,1)
Allergiás rhinitis állt fenn	93	99
(%)	(42,1)	(42,3)
Pozitív családi anamnézis	161	180
(%)	(72,8)	(76,9)
Szteroid tartalmú kenőcsöt használt	102	91
(%)	(46,1)	(38,9)

### **3. Az atópiás dermatitis provokáló faktorainak vizsgálata**

Az elmúlt évtizedekben az AD prevalenciája elsősorban az un. jóléti államokban emelkedett, ami arra utal, hogy a fejlett országokban kialakult életvitel és életmód hatással van az ekcémás bőrtünetek megjelenésére (3). A betegség etiológiája nem ismert, azonban a rendelkezésre álló adatok alapján a genetikai háttér és a provokáló környezeti tényezők jelentős szerepet játszanak a tünetek kialakulásában. A Baranya megyei házi gyermekorvosok aktív részvételével komplex felmérést végeztünk AD-ben szenvedő gyermekek családi és lakóhelyi környezetére vonatkozóan.

A felmérést 41 kérdésből álló kérdőív segítségével végeztük a 2000. májusától 2001. áprilisáig terjedő időszakban. A kérdőívek a házi gyermekorvosok segítségével jutottak el az egyes praxisokban regisztrált, az észlelt tünetek, ill. a zárójelentés vagy a szakorvosi vélemény alapján biztosan AD-ben szenvedő, aktív bőrtüneteket mutató gyermekek szüleihez. A válaszadás önkéntes volt, nem minden szülő válaszolt az összes kérdésre.

Az adatokat Linux/Unix platformon StarOffice 5,2 szoftverrel (Sun Microsystems Inc.) készített adatbázisban tároltuk. A feldolgozás során százalékos értékeket számítottunk, amit az egyes kérdésekre választ adókra vonatkoztattunk, az arányokat  $\chi^2$ -próbával, a különböző epidemiológiai adatok összefüggésének szorosságát az odds- arányokkal fejeztük ki. Néhány kérdés esetében az eredményeket a 2000-dik évi Magyar Statisztikai Évkönyv megfelelő adataival hasonlítottuk össze.

536 (266 lány, 269 fiú és egy ismeretlen nemű) 0-18 éves AD-ben szenvedő gyermek és kontrollként 551 (284 lány, 267 fiú) 0-18 éves egészséges gyermek adatait dolgoztuk fel. Az AD-es gyermekek többsége (406 beteg, 76%) 1-9 év közötti volt, ezen belül is kiemelkedő volt az 1-3 évesek aránya (213 beteg, 39,9%).

Az atópiás betegségekre vonatkozó családi anamnézis 359 esetben (67%) volt pozitív. Ezen belül az édesanya pozitivitását 189, az apáét 141 esetben, mindkét szülő pozitivitását pedig 56 esetben észleltük. Testvérek körében 87 esetben, a nagyszülők és az egyenes ági rokonok pozitivitását 107 ill. 66 gyermek esetében észleltük. A kontroll csoportban minden vonatkozásban szignifikánsan alacsonyabb volt a pozitív esetek száma.

Az ekcémás bőrtünetek többnyire az első két életévben jelentkeztek először (63,7%). 244 betegnél (46,3%) találtunk atópiás kísérőbetegségeket, amelyek között a leggyakoribb az asztma (136 beteg, 25,9%) és a szénanátha (132 beteg, 25%) volt. A kontroll csoportban az atópiás betegségek aránya 10,3% (57 gyermek) volt.

Az adatok alapján a legtöbb AD-ben szenvedő gyermek három- vagy négytagú családban él (385 gyermek, 71,8%). A kontroll csoportban ez az érték szignifikánsan kisebbnek bizonyult (288 gyermek, 53,9%). Az AD-es gyermekek között 288 (53,9%) elsőszülött vagy egyedüli, és 175 (32,8%) második gyermeket találtunk. Az AD-es betegek 16,5%-a (87 gyermek) járt bölcsődébe, a kontroll csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt ez a szám (76 gyermek, 13,8%).

A betegek közül 302 (57%) nagyvárosban, 135 (25,5%) kisvárosban, 93 (17,5%) pedig falvakban él. A kontroll csoportban ezek az értékek 311 (56%), 127 (23,1%) és 111 (20,2%) voltak. A lakástípusok tekintetében szignifikáns különbséget észleltünk a két csoport között: a betegek mintegy fele (280 gyermek, 52,2%), a kontroll csoportba tartozók több, mint kétharmada (386 gyermek, 70%) lakik családi házban, és a betegek harmada (168 gyermek, 31,3%), a kontroll csoportba tartozók elenyésző hányada (76 gyermek, 13,8%) pedig lakótelepi lakásban. A társasházi lakásban élők aránya közel azonos volt a két vizsgált csoportban (AD: 16,4%, kontroll: 16,2%).

Szignifikáns különbséget észleltünk a két csoport között a lakások fűtése tekintetében. Az AD-es gyermekek 59,9%-a központi fűtéses házban vagy lakásban élt, míg a kontroll csoportba tartozók csupán 37,1%-a. Ugyancsak szignifikánsan nagyobb volt az AD-es betegek lakóhelyén a padlószőnyegek aránya (62,1%) a kontroll csoportba tartozókéhoz képest (49,4%). Nagyon hasonló volt a fapadlózat aránya a vizsgált populációk házaiban, lakásaiban (AD: 42,2%, kontroll: 41,9%), a parketta azonban a kontroll csoporthoz tartozók körében fordult elő gyakrabban (AD: 13,9%, kontroll: 21,2%). A kedvenc háziállatok lakásban előfordulása az AD-eseknél 13,1% gyakoriságú volt, míg a kontroll csoportban csupán 3,8%. A lakáson belüli dohányzás az AD-esek környezetében szignifikánsan gyakoribb volt (45,8%), mint a kontroll csoport tagjainak környezetében (36,5%).

Az irodalmi adatok többnyire megegyeznek kérdőíves adatfeldolgozásunk eredményeivel. Az AD öröklött hajlam talaján jelenhet meg és az öröklődésben az anyai befolyás erősebbnek bizonyul az apainál (14-16). Néhány elmélet szerint a csecsemő- és kisgyermekkorban elszenvedett közönséges fertőzések kedvező hatással vannak az immunrendszer reaktivitására, segítik a Th1 típusú immunválasz kialakulását és ezzel csökkentik az atópiás betegségek kialakulásának lehetőségét (17,18). Az ún. nyugati életstílus (kisebb családok és kevesebb gyermek a családokban) épp az egyszerű, egymástól elkapott fertőzések lehetőségét csökkenti. Egyes szerzők szerint ez lehet az egyik oka az AD nagy előfordulási arányának a fejlett országokban (3,17,19). A lakóhely ismerete fontos lehet, mert különbségek észlelhetők a betegség nagyvárosi és vidéki előfordulási gyakoriságában (5), és

egyres adatok szerint azoknál a gyermekeknél , akik rendszeres kapcsolatban állnak a háziállatokkal, kisebb az atópiás érzékenység frekvenciája (20). Az AD bőrtüneteinek megjelenése szempontjából jelentőséggel bírhat a lakás fűtési módja és a lakószobák padlózata. Az atópiás betegségeket tekintve a hagyományos (egyedi) fűtés kedvezőbbnek, a központi (táv-) fűtés és az ehhez köthető szárazabb levegő kedvezőtlennek tartható (21,22). Az AD kialakulásában feltételezhetően lényeges szerepet játszó házipor-atkák nagyobb koncentrációban vannak jelen a padlószőnyeggel vagy sok szőnyeggel borított padlózatú szobákban, mint a hideg burkolattal rendelkező helyiségekben (23). Az AD provokáló tényezői között tartják számon az állati szőröket (14,24) és a dohányfüstöt is (14,25).

Összefoglalva eredményeinket megállapíthatjuk, hogy megfelelő genetikai hajlam esetén számos külső tényező befolyásolja az AD bőrtüneteinek megjelenését. Felmérési eredményeink bizonyítják, hogy a betegek környezetében fellelhetők az ismert potenciális provokáló faktorok. Adataink megerősítik, hogy az öröklött tényezők jelentős szerepet játszanak a betegség kialakulásában, azonban szükséges a többi feltételezett provokáló faktor szerepének is egyértelmű tisztázása. Mindezek mellett úgy gondoljuk, hogy a gyanítható külső tényezők (lakás, állatok, dohányzás) jelentős része a szülők felvilágosításával, tanácsadással megszüntethető, elkerülhető. Ebben a munkában egyaránt fontos szerep jut az atópiás betegséget gondozó szakorvosoknak és a betegek környezetét valamint családját jól ismerő házi orvosoknak, védőnőknek.

#### **4. A Staphylococcus aureus kolonizáció és a szuperantigének szerepe az atópiás dermatitis tüneteinek létrejöttében**

Egyres adatok arra utalnak, hogy az AD-ben szenvedő betegek bőrfelszínén valamint orrüregében észlelt, kifejezett Staphylococcus aureus (SA) kolonizáció és baktériumok által termelt, szuperantigén tulajdonságokat mutató exotoxinok jelentős szerepet játszanak a betegség tüneteinek létrejöttében (26-30). Az SA törzsek és az általuk termelt szuperantigének patogenetikai szerepének felmérésére 106 AD-ben szenvedő, 2-12 év közötti gyermek (54 lány, 52 fiú) esetében bakteriológiai mintavételt végeztünk az orrüregből, a garatból és a tünetes bőrfelszínről. A bőrfelszíni kolonizációt kizárólag az aktív tüneteket mutató betegek esetében végeztük és ezekben az esetekben a mintát a tünetes területről vettük.

Az izolált baktériumtörzsekben vizsgáltuk az enterotoxin A, B, D, E és toxicus shock szindróma toxin-1 génjeinek jelenlétét, valamint a törzsek biofilm képzését. Az *entA*, *entB*, *entD*, *entE* és *tst* szekvenciák kimutatásához PCR technikát alkalmaztunk , Programmable

DNA Reproducer BLS<sup>R</sup> PDR-91 (Biochemical Laboratory Service Ltd, Hungary). A SA törzsek biofilm képzését *Mack és mtsai* (31) által leírt módon határoztuk meg.

A vizsgált beteg csoportban (n=106) 57 gyermeknek volt aktív ekcémás folyamata és 22 esetben (38,6%) a tünetes bőrterületekből SA tenyésztett ki. Orr és garat leoltás minden beteg esetében történt, SA pozitivitást az ornyálkahártyáról 46 (43,4%), a garat nyálkahártyáról 43 (40,1%) esetben észleltünk. A vizsgált betegcsoport 59 tagjánál (55,7%) észleltük SA jelenlétét a levett minták legalább egyikében. Egy vagy több SA toxin-gén jelenlétét 13 esetben (30,2%) észleltük a torokból, 19 esetben (41,3%) az orrból, és 8 esetben (36,4%) a bőrfelszínről történt leoltások során. A *tst*-gén 11 gyermekben volt pozitív, az *entA* 9-ben, az *entB* 5-ben, és az *entD* 2-ben. Egy esetben sem észleltünk *entE*-gén pozitivitást. 16 esetben észleltünk exotoxin pozitivitást ekcémás tünettől nem rendelkező gyermekben (orr vagy garat leoltás SA pozitív volt), és 12 esetben (21,1%) észleltünk exotoxin pozitivitást aktív ekcémás tünetekkel rendelkező gyermekben (n=57) (nyálkahártya vagy bőr leoltás SA pozitív volt). Biofilm képzési tulajdonságokat a torokból izolált törzsek 54,3%-a, és a bőrtünetekből izolált törzsek 50%-a mutatott.

Adataink arra utalnak, hogy az AD tüneteinek kialakulásában SA kolonizációnak és a baktériumok szuperantigén produkciójának valószínűleg kisebb a jelentősége, mint eddig gondoltuk. Ez a vizsgálat azonban nem zárja ki egyes betegek esetében a baktériumoknak és szuperantigén termelésüknek a kórkép lefolyására gyakorolt hatását.

## **5. Az „extrinsic” és „intrinsic” típusú atópiás dermatitis epidemiológiai, klinikai és immunológiai jellemzőinek összehasonlítása beteganyagunkban**

Az AD tüneteinek kialakulásában különböző genetikai és környezeti provokáló tényezők játszanak szerepet. Az eddigi megfigyelések szerint a betegek nagyobb részében a környezeti allergénekre adott válaszreakció során jelentős mennyiségű allergén-specifikus IgE képzés történik, ők alkotják az allergiás, vagy „extrinsic”-típusú AD-ben szenvedők csoportját (EAD); a betegek kisebb részében a környezeti allergénekkal szemben nem alakul ki szenzitivizáció, ők a nonallergiás, vagy „intrinsic”-típusú AD-esek csoportját képezik (32-34). A betegség két típusa a klinikai tünetek és azok lokalizációja tekintetében nem különbözik egymástól, de eltérés áll fenn közöttük a betegség kezdete, egyéb atópiás betegség kialakulásának kockázata és a környezeti allergénekre adott immunválasz tekintetében.

2001. januárjától 2002. decemberéig 94 AD-ben szenvedő gyermek klinikai és laboratóriumi adatait dolgoztuk fel. A betegek életkora 5 hónap és 14 év között volt,



átlagéletkor 5,1 év. A szülők kikérdezésekor feljegyeztük a beteg egyéni és családi anamnézisének kezdetét; a fizikális vizsgálat során rögzítettük a betegség tüneteket és azok lokalizációját. Meghatároztuk valamennyi betegünk szérumban össz-IgE, IgG, IgA és IgM koncentrációját (immunoturbidimetria, Tina-quant IgE, Roche 902), 3 éves kor alatt a kisgyermek allergén-specifikus IgE szintjét (enzymimmunoassay, Magic Lite SQ), 3 éves kor felett pedig prick-teszt (Allergopharma, Budapest) segítségével az aero és nutritív allergénekkal szembeni túlérzékenységet. Az eredmények statisztikai értékelését  $\chi^2$ -próba segítségével végeztük.

A szérumban össz-IgE meghatározás során 58 esetben (61,7%) észleltünk emelkedett koncentrációt és 36 esetben (38,3%) élettani értéket. A szérumban IgG és IgM koncentráció minden betegben normális volt; IgA 2 betegben (2,1%) nem volt kimutatható, a többiben normális volt. A 94 AD-es betegből 41 fiú (43,6%) és 53 lány (56,4%) volt. Az 58 EAD-es betegből 28 fiú (48,3%) és 30 lány (51,7%), a 36 IAD-es betegből 13 fiú (36,1%) és 23 lány (63,9%), a különbség szignifikáns. A klinikai tünetek és azok lokalizációja tekintetében nem volt különbség az EAD-es és IAD-es gyermekek között.

Az AD kezdete, az első bőrtünetek megjelenése tekintetében jelentős különbséget észleltünk a két szubtípus között. Az EAD-ben szenvedők közül 38 betegben (65,6%), míg az IAD-ben szenvedők közül csupán 13 betegben (36,1%) kezdődött 2 éves kor előtt a betegség, a különbség szignifikáns. Az AD-es gyermekek közül 37 (32,9%) szenvedett egyidejűleg valamilyen más atópiás betegségben, az EAD-es betegek között ez 26 (44,7%) esetben fordult elő, az IAD-esek körében pedig 5 esetben (13,9%), a különbség szignifikáns.

Az AD-ben szenvedő gyermekek családi anamnézise atópiás betegségekre nézve 47 beteg (50%) esetében pozitív volt, ebből 31 (53,4%) az EAD-es beteg és 16 (44,4%) az IAD-es, a különbség nem szignifikáns.

Az 58 EAD-es beteg aero allergénekkal végzett prick-teszt eredménye vagy a szérumban allergén-specifikus IgE értéke 47 esetben (81%) pozitív volt, a nutritív allergénekkal végzett prick-teszt eredménye vagy a szérumban allergén-specifikus IgE értéke 42 esetben (72,4%), az aero és a nutritív allergénekkal szemben egyidejűleg 31 esetben (53,3%). Az IAD-ben szenvedő valamennyi beteg aero és nutritív allergénnel végzett prick-teszt eredménye vagy a szérumban allergén-specifikus IgE értéke normális volt.

Az EAD- és IAD-ben szenvedő betegeink epidemiológiai, klinikai és immunológiai jellemzői megegyeznek az idézett irodalmi adatokkal.

## **6. A gyermekkori atópiás dermatitis családra gyakorolt hatása és költség vonzata Magyarországon**

A korszerű testápolóknak, kortikoszteroid és calcineuringátló készítményeknek köszönhetően ugyan lényegesen javultak az AD befolyásolásának lehetőségei, mégis változatlanul jelentős hatást gyakorol a gyermekek életminőségére, a betegségtünetek hosszú ideig fennállnak, gyakran kiújulnak, a betegek az állandó viszketés miatt vakaródzással, alvászavarral küszködnek. Igen jelentősek az AD-ben szenvedő betegek családra gyakorolt pszichológiai, szociális és pénzügyi hatásai, hatalmas szakmai feladatot és anyagi terhet ró az egészségügyi ellátó rendszerre (35-42). 2004-ben Magyarországon elsőként vállalkoztunk arra, hogy felmérjük a különböző súlyosságú AD családra gyakorolt szociális, emocionális és pénzügyi hatásait és viszonyítsuk egy másik atópiás betegség, az asztma családra gyakorolt hatásaihoz.

A kérdőíves felmérést a kórházunk gyermekbőrgyógyászati szakrendelésén gondozott AD-ben szenvedő betegeink, ill. azok szülei körében végeztük. Az AD diagnózisát a *Hanifin és Rajka* (43) által felállított kritérium rendszer, a betegség súlyosságát a SCORAD index alapján határoztuk meg (44). 95 kérdőívből 75 érkezett vissza (78,9%), valamennyit maradéktalanul értékelni tudtuk. A 32 fiú és 43 lány beteg 1-16 éves volt, az átlagéletkor 9,1 év. A 75 AD-es betegből 10 volt a súlyos, 30 a közepesen súlyos és 35 az enyhe csoportba sorolható. A kontroll csoportot képező asztmás (BA) gyermekek a kórházunk pulmonológiai szakrendelésén álltak rendszeres ellenőrzés alatt, a betegség diagnózisát minden esetben pulmonológus szakorvos állapította meg. 95 kérdőívből 77 (81%) érkezett vissza, valamennyit maradéktalanul értékelni tudtuk. A 36 fiú és 41 lány beteg 3-16 éves volt, az átlagéletkor 9,6 év.

Az AD és BA családra gyakorolt hatás felmérését a *Stein és Reissmann* (45) által összeállított kérdőív magyarra fordított változatával végeztük. A kérdőív 4 állítás-csoportot tartalmazott: 4 állítás pénzügyi tényezőkre, 9 állítás a familiáris és szociális tényezőkre, 6 állítás a személyes terhekre, hátrányokra, 5 állítás pedig az előnyökre vonatkozott. Az állítások után a szülők a válaszokat 1-4 közötti pontértékkel jelölve adták meg: az 1-es érték teljes egyetértést, a 2-es többnyire egyetértést, a 3-as részleges egyetértést és a 4-es az egyetértés hiányát jelentette. Mivel az így kapott pontértékek esetében az alacsonyabb érték jelentett volna nagyobb családra gyakorolt hatást, a pontértékeket invertáltuk, hogy a magasabb érték jelentsen nagyobb hatást, az alacsonyabb érték pedig kisebbet. A statisztikai

számításokat Mann-Whitney U-teszt segítségével végeztük, az AD és a BA családra gyakorolt hatást kifejező átlag-pontértékeket egymáshoz viszonyítottuk.

Az AD költséghatásait kérdőíves felméréssel tisztáztuk az alábbi tényezők figyelembe vételével:

- A legutóbbi 6 hónapban felhasznált gyógyszerkészítmények és azok mennyisége
- A legutóbbi 6 hónapban történt orvosi vizitek száma (házi orvos, bőrgyógyász szakorvos, magánorvos, homeopathiás szakember, természetgyógyász megjelöléssel)
- A legutóbbi 6 hónapban a betegség miatt alkalmazott diéta járulékos költségei
- A legutóbbi 6 hónapban a betegséggel összefüggő egyéb kiadások (ruházat, ágynemű, padló csere, stb)
- A legutóbbi 6 hónapban kórházi kezeléssel töltött napok száma
- Indirekt költségek számításához:
  - A legutóbbi 6 hónapban a munkából való kiesés napjainak száma orvosi vizit, kórházi kezelés miatt
  - az AD foglalkozásra gyakorolt hatása
  - napi kezelésre fordított átlagos idő

További kérdésekkel tisztáztuk a szülők iskolai végzettségét, családi állapotát, jövedelmi viszonyait, vagyoni helyzetét, valamint a betegség súlyosságával összefüggésben levő alvászavar, alváskiesés mennyiségét.

### *Családra gyakorolt hatás*

A súlyos AD-es gyermekek csoportjának átlagos pontértéke magasabb a BA-sokénál: 2,38 vs. 2,20, a különbség nem szignifikáns; a középsúlyos AD-es gyermekek csoportjának átlagos pontértéke alacsonyabb a BA-sokénál: 2,05 vs. 2,20, a különbség nem szignifikáns; az enyhe AD-es gyermekek átlagos pontértéke szignifikánsan alacsonyabb a BA-sokénál: 1,78 vs. 2,20 (3. táblázat)

3. táblázat. Az AD és a BA családra gyakorolt hatásának összehasonlítás.

Betegség	Családra gyakorolt hatás	p-érték
Összes AD (n=75)	2,07	<0,02
Súlyos AD (n=10)	2,38	0,27
Közepesen súlyos AD (n=30)	2,05	0,23
Enyhe AD (35)	1,78	<0,02
Összes BA (n=77)	2,20	

A súlyos AD-es gyermek napi átlagos kezelési ideje 60 perc (45-75 perc), a közepesen súlyosé 35 perc (15-50 perc), míg az enyhe AD-es gyermeké 20 perc (10-30 perc). Az átlagos alvaskiesés a súlyos AD-es csoportban 50 perc (30-80 perc), a közepesen súlyos csoportban 30 perc (10-60 perc), míg az enyhe AD-es csoportban 15 perc (0-35 perc). A súlyos AD-es csoportba tartozó gyermekek körében gyakrabban fordult elő, hogy egyedül neveli valamelyik szülő a gyermeket, hogy magasabb iskolai végzettséggel rendelkeznek, hogy magasabbak a jövedelmi viszonyok, jobb körülmények között élnek. Csupán egy szülő említette, hogy gyermekének betegsége lényeges tényező volt a párkapcsolati problémák kialakulásában.

#### *Országos Egészségbiztosítási Pénztár költségei*

Az orvosi vizitek száma a betegség súlyosságától függően változott: betegenként átlag 3,3 vizit az enyhe, 6,1 vizit a közepesen súlyos és 9,1 vizit a súlyos csoportban félév alatt. A vizitek nagyobb hányadát a házi orvosok teljesítik. A bőrgyógyász szakorvost a betegség súlyosságától függően 1-3 alkalommal keresik fel a betegek 6 hónap alatt. Az orvosi vizitek költsége az OEP-t terheli, 990 Ft (750 ponttal és 1,32 Ft pontértékkel) vizitdíjjal számolva az enyhe AD-esek esetében a 6 havi átlagos költség 3.267 Ft, a közepesen súlyos betegeknél 6.039 Ft és a súlyosaknál 9.009 Ft. Csak elvétve keresik fel a magánorvost, a természetgyógyászt, vagy a homeopáthiával foglalkozó szakembert: enyhe betegség esetén nem fordult elő, a közepesen súlyos csoportban átlag 0,6 vizit, a súlyos csoportban 1,1 vizit félévente. Ez a költség (5000 Ft/vizit) viszont a családokat terheli, ezért a költségeket ott vettük figyelembe. Kórházi kezelést az enyhe és közepesen súlyos AD-es betegek csak igen ritkán, többnyire szociális okokból 4-6 napig vettek igénybe (átlagosan 2,7 nap/fő). 4.010 Ft

átlagos napi ápolási költséggel számolva az enyhe AD-esek esetében 1.203 Ft, a közepesen súlyosaknál – sajátos módon - 401 Ft és a súlyosaknál 10.827 Ft költséget jelent. Az OEP-ra háruló költségek tartalmazzák a gyógyszer költségek azon hányadát is, mely bizonyos készítmények megvásárlásakor támogatás formájában jelentkeznek. Az enyhe AD-es csoportba tartozók OEP-ra háruló átlagos 6 havi gyógyszer költség: 9.912 Ft, a közepesen súlyos csoportba tartozóké 15.480 Ft, a súlyos csoportba tartozóké pedig 18.849 Ft. Az OEP-ra háruló féléves össz-költségek átlagosan betegenként: 14.382 Ft, 21.920 Ft és 38.685 Ft.

### *Család költségei*

Az összes költség elsősorban a gyógyszer-készítményekkel, az otthoni környezet átalakításával, és a speciális ruházattal, ágynemű használatával összefüggő költségekből származott, kisebb hányadát képezték a diétával és a munkából való kieséssel összefüggő költségek. A gyógyszer-készítmények költségének kb. felét az OEP fedezi. A 6 havi átlagos gyógyszer költségek: az enyhe AD-esek körében 9.912 Ft, a közepesen súlyosaknál 15.480 Ft és a súlyosaknál 18.849 Ft. Némiképpen talán meglepő, hogy a fennálló betegség miatt diétára relatíve keveset költöttek a családok félév alatt: enyhe AD 342 Ft, közepesen súlyos AD 3.000 Ft, súlyos AD 3.200 Ft. Jelentősnek mondhatók az egyéb költségek, ahova a ruházatra, ágyneműre, speciális tisztítószerekre, lakás-átalakításra kiadott összegeket számítottuk. Az enyhe csoportba tartozóknál a félévi költség 7.664 Ft, a közepesen súlyosaknál 21.200 Ft és a súlyosaknál 33.628 Ft. A szülők munkából való kiesése átlagosan nem mondható jelentősnek, mivel sok esetben az édesanya eleve otthon volt (nem dolgozott), vagy a gyermek felügyeletét másra tudta bízni. Az enyhe AD-esek szüleinél 2,1 nap/fő, a közepesen súlyos betegek szüleinél 3,4 nap/fő és a súlyos AD-esek szüleinél 4,2 nap/fő, ami 10.500 Ft, 17.000 Ft és 21.000 Ft bevétel kiesést jelentett. A családot terhelő átlagos költségek szoros összefüggésben voltak az AD-es gyermek betegségének súlyosságával. Az enyhe AD-es csoportba tartozó betegek családra háruló 6 havi költsége átlagosan: 28.418 Ft, a közepesen súlyos csoportba tartozó betegeké: 59.680 Ft, a súlyos csoportba tartozóké pedig: 82.177 Ft.

Ha az OEP-ra és a betegek családjára háruló költségeket összeadjuk, akkor az enyhe AD-es beteg átlagos költsége félévente: 42.800 Ft, a közepesen súlyosé: 81.600 Ft, a súlyosé pedig: 120.862 Ft.

Az egyes betegségek családra gyakorolt hatását és költségvonzatát kiterjedten az elmúlt évtizedben kezdték vizsgálni világszerte. A legtöbb tanulmányban az AD kezelési költségeit

igen magasnak találták, más betegségekhez viszonyítva is igen jelentősnek (35,37,39,42), azonban előfordultak mérsékeltebb családra gyakorolt hatásról, költség kihatásról beszámoló tanulmányok is (36,38,40,41). Azt hangsúlyozni kell, hogy az egyes tanulmányokban a vizsgált AD-es gyermek populáció súlyosság tekintetében nagyon különböző volt. Abban minden szerző egyetért, hogy súlyosabb AD-es betegek jelentős hatást gyakorolnak a családokra, elsősorban pszichoszociális vonatkozásban, ezen esetekben a kezelés rendkívül költség igényes, mely egyaránt nagy terhet ró a családra és az egészségügyi ellátó rendszerre. Véleményünk szerint hazánkban az AD-es gyermekek kezelése, ellátása során felmerülő költségek magasak, nemzetközi viszonylatban is azok. Éppen ezért törekedni kell a betegek optimális gyógyszeres kezelésére, a készítmények alkalmazása előtt mindig mérlegelni kell a költség és hatékonyság (cost-effectiveness) kérdését. Elő kell segíteni a szülők és betegek számára a helyes kezelési technikák elsajátítását, pszichológiai támogatással a kedvező családi légkör fennmaradását vagy újra kialakulását, a betegek családba, társadalomba való zavartalan beilleszkedését.

## **7. Az asztma prevalenciája Baranya megyei iskolás gyermekekben**

Az elmúlt évtizedekben az asztma prevalenciája világszerte folyamatosan emelkedett. Az USA-ban *Akinbami és Schoendorf* (46) 1980 és 1995 között az asztma prevalencia 3,6%-ról 7,5%-ra történő növekedését észlelte, azt követően 2000-ig az emelkedő tendencia megváltozását, plató kialakulását tapasztalta. Az eddigi megfigyelések szerint a közép- és kelet-európai országokban a gyermekek körében alacsonyabb az asztma előfordulási gyakorisága, mint a fejlett nyugat- és észak-európai államokban (47). Az eddigi különböző metodikával történt magyarországi vizsgálatok 0,7-2,26%-os, folyamatosan növekvő asztma prevalenciát állapítottak meg, azonban ezek az adatok nemzetközi összehasonlításra nem adtak lehetőséget. Hogy a magyar adatok összehasonlíthatók legyenek a többi ország adataival, egy általánosan elfogadott és alkalmazott metodikával történő nagyobb népességre kiterjedő felmérésre volt szükség. Erre vállalkoztunk, amikor kérdőíves módszerrel meghatároztuk az asztma és asztma-tünetek prevalenciáját Baranya megyei iskolás gyermekek körében.

2003. januárjában 15 általános iskolában (6 nagyvárosi, 9 kisvárosi és falusi) 2499 (1228 fiú) 6-7 és 13-14 éves gyermek adatait gyűjtöttük össze és értékeltük. Munkánkhoz az ISAAC (International Study for Asthma and Allergies in Childhood) I. fázisú protokoll magyar

nyelvre fordított kérdőívét használtuk (48). Az adatok statisztikai feldolgozásában az asztma és asztma-tünetek prevalencia arányait  $\chi^2$ -próbával, a különböző demográfiai adatok összefüggésének szorosságát az odds arányokkal fejeztük ki.

A valaha előfordult asztmás nehézlégzés, a legutóbbi 12 hónapban előfordult asztmás nehézlégzés és az orvos által megállapított asztma prevalenciája 19,8%, 6,8% és 8,2% volt. A várakozásnak megfelelően a fiúk és a 6-7 évesek körében nagyobb volt a prevalencia, mint a lányok és a 13-14 évesek körében; meglepetésre a kisebb települések iskoláiban valamivel nagyobb volt a prevalencia, mint a nagyvárosi iskolákban. A statisztikai számítások szerint a különbségek nem voltak szignifikánsak.

Az eredményeket összefoglalva megállapítottuk, hogy Baranya megyében az iskolás gyermekek asztma és asztma-tünetek prevalenciája magasabb az eddig közölt magyarországi adatoknál, hasonló a közép- és kelet-európai országokban észlelt gyakorisághoz és elmarad a fejlett országokban észlelt gyakoriságtól. A tanulmány eredményei alapul szolgálhatnak az asztma prevalencia növekedési ütemének nyomon követéséhez, az asztma kialakulását elősegítő környezeti tényezők és életmódhatások vizsgálatához.

## **8. A gyermekkori allergiás rhinitis prevalenciája Pécsen és Veszprémben**

A gyermekkori allergiás rhinitis (AR) prevalenciája az elmúlt évtizedekben világszerte folyamatosan emelkedett. A legnagyobb előfordulási gyakoriságot a fejlett nyugat- és észak-európai államokban, a legkisebbet pedig a fejlődő országokban figyelték meg (47). 1992 és 2000 között egyes országokban az emelkedő tendencia megállását, plató kialakulását észlelték (49,50). A magyarországi felmérések az elmúlt évtizedben 8%-ról 20%-ra történő növekedést regisztráltak. Hogy a magyar adatok összehasonlíthatók legyenek a többi ország adataival, egy általánosan elfogadott és alkalmazott metodikájú, nagyobb népességre kiterjedő felmérésre volt szükség. Erre vállalkoztunk, amikor kérdőíves módszerrel meghatároztuk a gyermekkori AR prevalenciáját két dunántúli megyeszékhelyen, Pécsen és Veszprémben.

A felmérés során az ISAAC I. fázisú protokoll magyar nyelvű fordított kérdőívét használtuk (48). 3 korcsoport (754 6-7 éves, 1123 13-14 éves és 758 17-18 éves tanuló) adatait dolgoztuk fel és értékeltük. Az adatok statisztikai feldolgozásában az AR prevalencia arányait  $\chi^2$ -próbával, a különböző demográfiai adatok összefüggéseinek szorosságát az odds arányokkal fejeztük ki.

A valaha előfordult szénanáthás tünetek, a legutóbbi 12 hónapban előfordult szénanáthás tünetek és az orvos által megállapított szénanátha prevalenciája 43%, 34% és 14% volt. A várakozásnak megfelelően az AR prevalencia a 6-7 évesek körében volt a legalacsonyabb és a 17-18 évesek körében a legmagasabb; a fiúk körében mindhárom korcsoportban nagyobb volt, mint a lányoknál; a két város viszonylatában szignifikáns különbséget nem tudtunk kimutatni.

Eredményeinket összefoglalva megállapítottuk, hogy a két magyarországi megyeszékhelyen észlelt AR prevalencia értékek nagyobbak az eddig közölt magyarországi adatoknál és megközelítik, vagy el is érik a legmagasabb előfordulási gyakorisággal rendelkező fejlett országok értékeit. Véleményünk szerint a tanulmány eredményei alapul szolgálhatnak az AR prevalencia változásának nyomon követéséhez, az AR kialakulását elősegítő környezeti tényezők és életmódhatások vizsgálatához.



## Irodalom

1. Schultz Larsen F, Hanifi JM. Secular change in the occurrence of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 72: (Suppl. 176), 7-12.
2. Dotterud LK, Kvammen B, Lund E és mtsai. Prevalence and some clinical aspects of atopic dermatitis in the community of Sor-Varenger. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75: 50-53.
3. Dotterud LK, Odland JO, Falk ES. Atopic diseases among schoolchildren in Nikel, Russia, an arctic area with heavy air pollution. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 198-201.
4. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ és mtsai. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 35-39.
5. Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ és mtsai. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 649-655.
6. Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 760-764.
7. Siguara H, Umemoto N, Deguchi H és mtsai. Prevalence of childhood and adolescent atopic dermatitis in a Japanese population: comparison with the disease frequency examined 20 years ago. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998; 78: 293-294.
8. Tay Y-K, Kong K-H, Khoo L és mtsai. The prevalence and descriptive epidemiology of atopic dermatitis in Singapore schoolchildren. *Br J Dermatol* 2002; 146: 101-106.
9. Williams H, Robertson C, Stewart A és mtsai. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allerg Clin Immunol* 1999; 103: 125-138.
10. Yura A, Shimizu T. Trends in the prevalence of atopic dermatitis on school children: longitudinal study in Osaka Prefecture, Japan, from 1985 to 1997. *Br J Dermatol* 2001; 145: 966-973.
11. Harangi F, Hartmann Á, Lőrinczy K et al. Prevalence of atopic dermatitis in school children in Baranya county, Hungary. *Eur J Pediatr Dermatol Proceedings* 2002; 20.
12. Harangi F, Hartmann Á, Lőrinczy K és mtsai. Atópiás dermatitis előfordulási gyakorisága Baranya megyei iskolás gyermekek körében. *Orv Hetil* 2003; 144: 429-433.
13. Kuhnyár Á, Hunyadi J, Kósa L, Szabó I. Az atópiás dermatitis előfordulási gyakoriságának vizsgálata a Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében élő 19 év alatti lakosok körében. *Gyermekgyógyászat* 2005; 56: 419-425.

14. Harris JM, Cullinan P, Williams HC és mtsai. Environmental associations with eczema in early life. *Br J Dermatol* 2001; 144: 795-802.
15. Ruiz RG, Kemeny DM, Price JF. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 719-723.
16. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA és mtsai. The prevalence of and the risk factor birth cohort study. *J Allerg Clin Immunol* 1998; 101: 587-593.
17. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L és mtsai. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *Br Med J* 1997; 314: 999-1003.
18. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ és mtsai. Measles and atopy in GuineaBissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-1796.
19. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989; 299: 1259-1260.
20. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W és mtsai. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358: 1129-1133.
21. Ashida Y, Ogo M, Denda M. Epidermal interleukin-1 alpha generation is amplified at low humidity: implications for the pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol* 2001; 144: 238-243.
22. McNally NJ, Williams HC, Phillips DR. Atopic eczema and the home environment. *Br J Dermatol* 2001; 145: 730-736.
23. Rothe MJ, Grant-Kels JM. Continuing Medical Education. Atopic dermatitis: an update. *J Amer Acad Dermatol* 1996; 35: 1-13.
24. Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1462-1469.
25. Schafer T, Dirschedl P, Kunz B, Überla K. Maternal smoking during pregnancy and lactation increases the risk for atopic eczema in the offspring. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 550-556.
26. Aly R. Bacteriology of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92(Suppl): 16-18.
27. Bunikowski R és mtsai. Evidence for a disease promoting effect of S.aureus-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 814-819.
28. Hauser C és mtsai. Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis. *Dermatologica* 1985; 170: 35-39.

29. Leung DYM. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-876.
30. Miedzobrodzki J és mtsai. Proteolytic activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the colonized skin of patients with acute-phase atopic dermatitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 269-276.
31. Mack D és mtsai. Characterization of transposon mutants of biofilm-producing *Staphylococcus epidermidis* impaired in the accumulative phase of biofilm production: genetic identification of a hexosamine-containing polysaccharide intercellular adhesin. *Infect Immun* 1994; 62: 3244-3253.
32. Klüken H, Wienker T, Bieber T. Atopic eczema/dermatitis syndrome – a genetically complex disease. New advances in discovering the genetic contribution. *Allergy* 2003; 58: 5-12.
33. Schmid(-Grendelmeier) P, Simon D, Simon H-U és mtsai. Epidemiology, clinical features and immunology of the „intrinsic” (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841-849.
34. Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 464-470.
35. Lapidus CS, Schwarz DF, Honig PJ. Atopic dermatitis in children: Who cares? Who pays? *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 699-703.
36. Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JAA. The cost of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1996; 135: 20-23.
37. Su CJ, Kemp AS, Varigos GA és mtsai. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child* 1997; 76: 159-162.
38. Emerson RM, Williams HC, Allen BR. What is the cost of atopic dermatitis in preschool children? *Br J Dermatol* 2001; 143: 514-522.
39. Ellis CN, Drake LA, Prendergarst MM és mtsai. Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 361-370.
40. Verboom P, Hakkaart-van Roijen L, Strukenboom M és mtsai. The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. *Br J Dermatol* 2002; 147: 716-724.
41. Warschburger P, Buchholz HTH, Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life? *Br J Dermatol* 2004; 150: 304-311.

42. Barbeau M, Lalonde H. Burden of atopic dermatitis in Canada. *Int J Dermatol* 2006; 45: 31-36.
43. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92: 44-47.
44. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993; 186: 23-31.
45. Stein REK, Riessman CK. The development of an Impact-on-Family Scale: preliminary findings. *Med Care* 1980; 18: 465-472.
46. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health utilization, and mortality. *Pediatrics* 2002; 110: 315-322.
47. ISAAC. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1988; 351: 1225-1232.
48. Asher MI, Keil U, Anderson HR és mtsai. International of Asthma and Allergies in hildhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Resp J* 1995; 8: 483-491.
49. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L és mtsai. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur Resp J* 2004; 23: 407-413.
50. Nowak D, Suppli Ulrik C, von Mutius E. Asthma and atopy: has peak prevalence been reached? *Eur Resp J* 2004; 23: 359-360.