

Sclerosis multiplex - Új adatok a sclerosis multiplex epidemiológiájában, pszichopatológiai tünetek hatása a sclerosis multiplexes betegek életminőségére

Ph.D. tézisfüzet

Dr. Biernacki Tamás István

Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Klinikai és Kísérletes Idegtudomány Szegedi
Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Témavezető: Dr. med. habil. Bencsik Krisztina, Ph.D

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Neurológiai Klinika

2020. 10. 13.

Bevezetés

Annak ellenére, hogy ritka betegségnek számít a sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszert érintő leggyakoribb autoimmun betegség, mely demyelinizációval jár. Az SM legfőbb ismérvei a folyamatos, központi idegrendszert érintő gyulladás, demyelinizáció, remyelinizáció, axon és vér-agy gát károsodás, mely folyamatok a betegség során állandóan jelen vannak, azonban arányuk és intenzitásuk a kórlefolyás során változik. A XX. Század elején, amikor az átlag népesség várható élettartama nem haladta meg egy SM beteg várható élettartamát úgy gondolták, hogy az SM csak a betegek életminőségét rontja, de nem befolyásolja a mortalitást. Ez a nézőpont egészen az 1980-as évekig tartotta magát, ekkor jelent meg az első tudományos közlemény Skóciából, amely rávilágított arra, hogy az SM betegek közel a fele az SM következményének tartható okok miatt hal meg. Az elkövetkező években több, az SM betegek halálának okaival foglalkozó tanulmány is hasonló eredményre jutott, sőt bizonyítást nyert az a tény is, hogy az SM nem csak a betegek halálának okát befolyásolja, hanem a páciensek várható élettartamát is jelentősen lerövidíti. Ezen változtatott a betegségmódosító kezelések (BMK) megjelenése, melyek bevezetését követően az SM betegek várható élettartama folyamatosan emelkedett, végül meghaladta az átlagpopuláció várható életkorát. Az egyre több és hatékonyabb BMK-k alkalmazásával párhuzamosan az SM betegek körében már nem csak a várható élettartamnak volt kiemelt jelentősége, hanem a minőségi életek is rendkívüli jelentőséget kaptak. Az egészséges populáció és más autoimmun betegségben szenvedő páciensek életminőségével összehasonlítva az SM betegek életminőségét találta több tanulmány is a legrosszabbnak. A legelső tanulmányok, melyek ezzel a kérdéssel foglalkoztak, csak a fizikai állapotot érintő életminőségre gyakorolt negatív hatását vizsgálták és igazolták. Az elmúlt években azonban további vizsgálatok igazolták, hogy nem csak a betegek fizikai állapota, hanem az SM-ben megjelenő pszichopatológiai tünetek is súlyosan rontják a betegek életminőségét, az életminőség romlásának mértéke nincs korrelációban a beteg fizikai állapotával. Ezen kutatásokból kiindulva a közelmúltban egyre több, korábban egyáltalán nem, vagy csak kevéssé vizsgált tünetről derült ki, hogy befolyásolják az SM betegek életminőségét. Azt azonban, hogy ezen tünetek milyen mértékben, egymástól függetlenül, vagy éppen egymással összefüggően befolyásolják-e a páciensek életminőségét. Illetve, hogy van-e bármiféle különbség a férfiak és nők életminőségét befolyásoló tényezők között mindeztáig alig vizsgálták. Az elmúlt években nem csak az SM pszichopatológiai tüneteivel és azok és életminőségre gyakorolt hatásaival kapcsolatban jelentek meg új eredmények az irodalomban, hanem a McDonald-féle diagnosztikus

kritériumok 2017-es revíziója, egy új, fenotípuson alapuló klasszifikációs rendszer és az első, nemzetközi terápiás ajánlás is mind publikálásra kerültek a szakirodalomban. Az új diagnosztikus kritériumok minden eddiginél gyorsabb diagnózist tesznek lehetővé a korábbihoz hasonló, magas specificitás mellett. Az újonnan megjelent terápiás irányelv szakít a korábbi eszkalációs terápiás stratégiával, minden SM beteg kezelésének mihamarabbi megkezdését javasolja a páciens betegségaktivitásának megfelelő hatékonyságú BMK-sel. Hasonló alapelveket követ az új, fenotípus-szerinti klasszifikáció is; a korábbi, SM természetes lefolyásán alapuló kórforma besorolással ellentétben az új klasszifikáció a betegség aktivitására és a progressziójára fektet nagyobb hangsúlyt, ez alapján osztja kórformákra és altípusokra az SM-et.

Célkitűzések

Első tanulmányunkban egy, már korábban vizsgált földrajzi régió SM betegeiről kívántunk friss epidemiológiai adatokat szolgáltatni az új diagnosztikus kritériumok és fenotípus klasszifikáció alapján, valamint az új betegségmódosító terápiák és az új terápiás ajánlás betegségaktivitásra valamint terápiás státuszra gyakorolt hatását vizsgáltuk meg. Második tanulmányunkban különböző szociodemográfiai, klinikai és pszichopatológiai változók SM betegek életminőségére gyakorolt hatását elemeztük, valamint ezen változók férfiak és nők életminőségére gyakorolt hatása közötti esetleges különbségeket jelenlétét vizsgáltuk.

Betegek és módszerek

Epidemiológiai vizsgálatunkba Csongrád-Csanád megye összes ismert, a szegedi Neurológiai Klinika által gondozott SM betege beválogatásra került (összesen 420 páciens). A betegek összes adatát a szegedi Neurológiai Klinikán vezetett elektronikus SM regiszterből nyertük ki, minden felhasznált adat a páciensek prevalencia napi (2019. január 1.) állapotát tükrözte. Az összes páciens esetén a mindenkori nemzetközi diagnosztikus protokollrendszer szerint történt az SM diagnosztizálása. A protokollok minden nemzetközi revízióját követően az összes beteg diagnózisa is felülvizsgálatra került. A képalkotó diagnosztikában a MAGNIMS irányelveket követtük. Az SM diagnózisának felállítását követően minden relapszáló-remittáló kórformával (RR) diagnosztizált beteg kezelési státusztól függetlenül, illetve minden betegségmódosító kezelésben részesülő, progresszív kórformával diagnosztizált páciens legalább háromhavonta kontroll neurológiai vizsgálaton esett át. Minden, ezen kategóriába nem sorolható páciens

esetben legalább évente egy kontroll neurológiai vizsgálat történt. Minden klinikailag izolált szindrómával (CIS) diagnosztizált páciens számára javasolt volt legalább az évente egyszeri kontroll neurológiai vizsgálat egészen addig, amíg a beteg tüneteit magyarázó egyéb diagnózis nem született, vagy betegségaktivitás nem jelentkezett, melyet követően a standard háromhavonta történő kontroll vizsgálat volt javasolt ezen betegeknek is. Relapszus esetén minden páciens számára biztosított volt a soron kívüli, azonnali kontroll vizsgálat lehetősége. Amennyiben a beteg panaszait valódi relapszus okozta, úgy minden esetben kontroll kontrasztos MRI vizsgálat készült a megadózisú steroid terápiát megelőzően. CIS-el diagnosztizált betegek esetén a diagnózist követően 3, illetve 6 hónappal készült kontroll MRI vizsgálat, amennyiben ezeken nem igazolódott radiológiai progresszió, úgy a továbbiakban évente készült kontroll képalkotó vizsgálat. Minden RR kórformájú páciens kórformája felülvizsgálatra került minden rutin kontroll neurológiai vizsgálat alkalmával. A szekunder progresszív kórforma megállapításához Lorscheider és munkatársai által meghatározott objektív kritériumrendszert, a fenotípus szerinti klasszifikációhoz Lublin és munkatársai által javasolt kritériumokat használtuk. A prevalencia értékek standardizálásához a 2013-as európai standard populációt használtuk.

A második vizsgálatunkba 322 CIS/RR kórformájú, legfeljebb 6.5-ös EDSS pontszámmal rendelkező beteg került beálogatásra a szegedi Neurológiai Klinika, a dél-pesti Jahn Ferenc Kórház és az egri Markhot Ferenc Oktató Kórház beteganyagából. Az egri és budapesti páciensek adatait az illetékes intézetekben kezelt páciensek gondozó orvosai biztosították, a szegedi betegek esetében az adatokat a szegedi Neurológiai Klinikán vezetett SM regiszterből nyertük ki. A betegek fizikai állapotának megítélésére az EDSS skálát használtuk, a kognitív deficit, fatigue (kóros fáradékonyság), depresszió megállapítására a BICAMS, FIS és BDI tesztek alkalmaztuk. A páciensek életminőségének felmérésére az MSQoL-54 kérdőívet használtuk. Az egyes változók a betegek életminőségére gyakorolt hatásának megállapítására a partial least squares regressziós (PLS) statisztikai módszert használtuk. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően egy változó akkor minősült szignifikáns befolyásoló tényezőnek egy alsókálán, ha a hozzá tartozó variance importance in projection (VIP) pontszám legalább 1 volt. A VIP szám egy non-lineáris változó, minél nagyobb az értéke, az adott változó annál nagyobb befolyással bír a modellben. A csoportok klinikai és szociodemográfiai adatainak az összehasonlítására ANOVA és Fisher tesztet használtunk. Mindkét vizsgálatunkban az SPSS statisztikai szoftver 22.0-s verzióját használtuk.

Eredmények

Az általunk vizsgált területről legutoljára 2011-ben közöltek epidemiológiai adatokat, azóta 30 páciens hunyt el, 28-an elköltöztek a vizsgált földrajzi területről, valamint 108 új páciensnél került SM diagnosztizálásra. A nyers összprevalencia 105,3/100.000 főnek, férfiak esetében 56,5/100.000 főnek, míg nők esetében 149,3/100.000 főnek bizonyult. A standardizált prevalencia 101,8/100.000 fő volt. Életkorra és nemre standardizált prevalencia férfiak esetében 53,9/100.000, nők esetében 144,8/100.000 fő volt. A klasszikus kórforma klasszifikáció alapján a populációban 12 CIS (2,86%), 32 primer progresszív (7,14%), 102 szekunder progresszív (24,29%) és 276 relapszáló-remittáló (65,71%) kórformájú beteg volt. Az új, fenotípus szerinti klasszifikáció alapján RR fenotípus 288 (68,57%), míg progresszív fenotípus 132 páciens (31,43%) esetében volt felállítható. Tovább bontva a csoportokat az RR fenotípusú páciensek közül 28 betegnél (9,82%) volt kimutatható betegségaktivitás gyógyszeres kezelés ellenére, 15 páciensünk (5,20%) pedig nem részesült betegségmódosító kezelésben annak ellenére, hogy betegségük aktív volt. Az RR fenotípusú páciensek jelentős részében (202 fő, 70,13%) nem volt kimutatható klinikai vagy radiológiai betegségaktivitás gyógyszeres kezelés mellett, továbbá 43 páciens (14,93%) esetében gyógyszeres terápia nélkül sem volt kimutatható betegségaktivitás. Ebből a 43 betegből 20 páciens kórtörténetében csak izolált opticus neuritis szerepelt, azonban a legújabb diagnosztikus kritériumok alapján az SM diagnózisa felállítható volt. Progresszív fenotípusú pácienseink közül 31 betegnél volt kimutatható betegségaktivitás, 23 betegünkönél (17,42%) progresszió, valamint radiológiai és/vagy klinikai aktivitás is észlelhető volt, míg 8 páciens esetében (6,06%) progresszió nem, csak betegségaktivitás volt jelen. Összesen 53 (40,15%) progresszív fenotípusú betegünkönél nem volt észlelhető sem progresszió, sem betegségaktivitás, 48-uknál (36,36%) viszont progresszió volt észlelhető betegségaktivitás nélkül. Beteganyagunk túlnyomó része (341 fő, 81,19%) valamikor a betegségé során részesült immunmoduláns kezelésben. A prevalencia napon összesen 312 (74,28%); 230 (79,86%) RR-, illetve 72 (54,54%) progresszív fenotípusú betegünk részesült BMK-ben. A betegek nagyobb aránya használt platform terápiákat (178 fő), mint hatékony BMK-t (134 fő). Összesen 307 páciens kezdte meg gyógyszeres kezelését platform terápiával, míg 34-en egyből hatékony BMK-sel kezdték meg terápiájukat. Az RR fenotípusú betegek között nagyobb volt a platform terápiát használó betegek aránya (134 fő platform terápián vs. 68 fő hatékony BMK-en), mint a progresszív fenotípusú pácienseknél (34 fő platform terápián vs. 48 fő hatékony BMK-en). A kezelt betegeink közül 134-en (31,9%) a prevalencia napon az első választandó gyógyszerükkel voltak kezelve, 103 páciensnél egyszer, 50-nél kétszer, 23-

náln pedig háromszor kellett terápiát váltani. Négy, valamint öt gyógyszerváltás mindösszesen 1-1 beteg esetében volt szükséges.

Második vizsgálatunkba összesen 322 beteget (102 férfit – 31,6% és 220 nőt – 68,4%) vontunk be. A két nem klinikai és szociodemográfiai adataiban nem volt különbség, kivéve a kognitív deficit prevalenciáját, mely férfiak körében szignifikánsan gyakoribb volt ($p=0.002$). A betegpopulációnkat egészében elemezve a vizsgált változók közül csak a depresszió és a fatigue (vizsgálatunkban csak a fizikális, szociális és kognitív fatigue-ot elemeztük) fejtett ki szignifikáns negatív hatást a egészséggel összefüggő életminőségének (HRQoL) összes vizsgált aspektusára. A többi vizsgált változó a betegek HRQoL-jának csupán kevesebb alskáláját befolyásolta negatívan, valamint a kifejtett hatás is gyengébb volt, mint depresszió és fatigue esetén. A betegek életkora, EDSS pontszáma csak 3, illetve 2 alskálát befolyásolt, a betegség tartam, az edukáció, valamint a kognitív károsodás egyetlen alskálát sem befolyásolt szignifikáns mértékben az összpuláció tekintetében. Nemek szerinti csoportra bontás után a HRQoL összesen 10 alskáláján volt különbség a két nemből. Az értékelte változók közül jelen esetben is csak a depresszió és fatigue befolyásolta mindkét nemből a HRQoL minden alskáláját. Az összes többi vizsgált változó együttesen a férfiak esetében mindössze 9, míg nőknél a HRQoL-nak csak 2 két alskáláját befolyásolta.

Diszkusszió

A vizsgált populációban a „klasszikus” kórformák aránya megfelelt a nemzetközi irodalomban az elmúlt években alacsony és magas prevalenciájú országokból közölt, nagy betegszámú regiszterek alapján közölt adatoknak. Az általunk vizsgált régióból korábban közölt adatokkal összehasonlítva eredményeinket magasabb prevalenciát és emelkedő női – férfi arányt igazoltunk, melyek megfelelnek a magyar és nemzetközi irodalomban napjainkban publikált eredményeknek. Az emelkedő prevalencia és nemek közötti arány eltolódásának magyarázatára a nemzetközi irodalomban több teória is született (melyek legtöbbször Magyarországra is igaz), egyértelmű okot azonban mindeztáig nem sikerült azonosítani. Lehetséges okként felmerült többek között az SM diagnosztikai protokolljainak és gyógyszeres terápiájának fejlődése, melyek gyorsabb diagnózishoz és jobb túléléshez vezettek, ezáltal növelve a prevalenciát, illetve az incidenciát is. Az emelkedő prevalencia ellenére eredményeink alapján nemzetközi viszonylatban Magyarország SM szempontjából továbbra is közepes rizikójú országnak számít. A kezelésben részesülő betegeink magas aránya (CIS/RR fenotípusú betegek 83,33%-a,

valamint a progresszív fenotípusú betegek 62,1%-a), valamint a betegségaktivitást mutató pácienseink aránya is hasonló a nemzetközi irodalomban limitáltan fellelhető adatokhoz. Az RR fenotípusú pácienseink túlnyomó többsége a prevalencia napon sikeresen volt kezelve mivel gyógyszeres terápiájuk mellett betegségük inaktív volt, legtöbbjüknél (93%) legfeljebb kétszer volt szükség gyógyszer váltásra a stabilitás eléréséhez. Progresszív fenotípusú betegek közül RR pácienseinkhez képest arányaiban többen kezdték meg kezelésüket platform szerekkel (87,4% vs. 75,34%), ugyanakkor a prevalencia napon a hatékony BMK-t használó betegek aránya nagyobb volt a progresszív fenotípusú betegek között. A közeljövőben további csökkenés várható a platform szerekkel kezelt betegek számában, mivel a jelenleg RR és progresszív kórformájú SM kezelésére szolgáló, engedélyezésre váró BMK-ek mind a hatékony szernek minősülnek.

Korábbi, a nemzetközi irodalomban megjelent tanulmányokhoz hasonlóan az általunk alkalmazott PLS analízis alapján is a vizsgált változók közül az MSQoL-54 kérdőív minden alskáláját csak a depresszió és a fatigue befolyásolta szignifikáns mértékben, az összes többi változó csak egy pár alskálát befolyásolt, azt is kisebb intenzitással, mint a fatigue és depresszió. Ezen felül eredményeink alapján a férfiak és nők életminőségét különböző tényezők határozzák meg; 10 doménben találtunk különbséget a nemek között, a fatigueon és depresszióon kívül a férfiaknál különböző tényezők 9 alskálát befolyásoltak, míg nőknél csak kettőt. Rendkívül kevés adat található az irodalomban arra vonatkozóan, hogy van-e különbség női és férfi SM betegek életminőségében. Azon publikációk, melyek ezzel a kérdéssel foglalkoztak azt találták, hogy a férfiak több aspektusban (fizikális állapot, szociális funkció, állóképesség) is rosszabbul élik meg az életminőségüket a nőkhöz képest. Azt azonban korábban nem vizsgálta senki, hogy vajon van-e különbség nők és férfiak között az életminőséget meghatározó tényezőkben. A mi tanulmányunk az első, mely ezt a kérdést feltette, különbséget talált nem csak a nemek életminőségét befolyásoló tényezőkben, hanem azok életminőségre gyakorolt hatásának erősségében is.

Konklúzió

Tanulmányunk az első az irodalomban, ami a legfrissebb diagnosztikus kritériumok és fenotípus szerinti klasszifikáció alapján ad meg epidemiológiai adatokat. Eredményeink mind az emelkedő prevalenciáról, mind a stabil incidenciáról és a nők felé tovább tolódó férfi – nő arányról megfelelnek a nemzetközi irodalomban publikált adatoknak. Egy finn tanulmányt

követően a miénk a második vizsgálat, mely nem csak az SM prevalenciájáról, hanem a kórformák megoszlásáról is szolgáltat adatot. Azonban a mi tanulmányunk az első az irodalomban, amely mind ezek mellett részletes adatokat közöl a betegek fizikális és terápiás státuszáról továbbá a kórforma klasszifikációhoz a legújabb, fenotípus szerinti klasszifikációs ajánlásokat illetve a legfrissebb diagnosztikus kritériumokat használja. Annak ellenére, hogy nemzetközi viszonylatban (különösen az északi országokból publikált tanulmányokhoz képest) az általunk vizsgált populáció elemszáma alacsony, az eredményeink a kórformák megoszlása tekintetében hasonlóak a közelmúltban megjelent finn tanulmány adataival. Közép-Európából az elmúlt időszakban nemigen jelent meg epidemiológiai tanulmány, a legfrissebb diagnosztikus kritériumokat és klasszifikációt használó vizsgálat pedig egyáltalán nem jelent meg a régióból, ezért vizsgálatunk hiánypótló jelentőségű.

Második vizsgálatunkat megelőzően a korábban megjelent tanulmányok mindösszesen csak egy, vagy legfeljebb 2-3 változó hatását vizsgálták a betegek HRQoL-jára. A tanulmányunk az első, mely egyszerre elemezte több változó HRQoL-ra kifejtett hatását SM betegekben. A korábbiakhoz képest vizsgálatunk abban is kiemelkedik, hogy a többi, életminőséget vizsgáló tanulmányhoz képest mi egy nagy elemszámú, homogén (férfiak és nők között a kognitív deficit prevalenciáján kívül nem volt semmilyen vizsgált paraméterben különbség), fiatal, a viszonylag hosszú átlagos betegségtartam ellenére jó fizikális állapotú populációval dolgoztunk. Mindezek alapján eredményeink nem tulajdoníthatók rossz fizikális állapot, kognitív zavar, vagy pszichopatológiai tünetek következményének. A depresszió és fatigue életminőségre gyakorolt hatásával kapcsolatos eredményeink az irodalmi adatokhoz hasonlóak; az általunk vizsgált betegek életminőségét legjobban meghatározó két tényező a fatigue és a depresszió voltak évekkal a betegség diagnózisa után is, nem csak a diagnózis megszületését követő időszakban, mint azt ahogy korábbi vizsgálatok eredményei alapján gondoltuk. Igazoltuk továbbá, hogy a fatigue-on és depresszióon kívül több vizsgált tényező is érdemben befolyásolja a páciensek életminőségét, valamint hogy férfiak és nők életminőségét különböző tényezők, eltérő mértékben határozzák meg.

Eredményeink tovább erősítik azt az újonnan teret nyitó nézetet, hogy a hagyományos felfogással szemben az SM betegek életminőségét leginkább nem a fizikális állapotuk, hanem a sokkal kevésbé vizsgált és számon tartott pszichopatológiai tünetek (legfőképpen a fatigue és depresszió) befolyásolják. Mindezek alapján rendkívül fontos az SM betegek szakszerű ellátásában a pszichológusok, pszichiáterek közreműködése és az interdiszciplináris

csapatmunka, mivel a betegek életminőségét legjobban befolyásoló és rontó tényezők nem csak gyógyszeresen, hanem pszichoterápiás és egyéb módoszerekkel is kezelhetőek, javíthatóak.