

Hosszú távú immunmoduláns kezelés és életminőség sclerosis multiplexben

PhD Összefoglaló

Dr. Füvesi Judit

Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Neurológiai Klinika

Szeged
2011

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer demyelinizációs megbetegedése, mely főleg fiatal felnőtteket érint életük legproduktívabb szakaszában. Emiatt nagy hatással van a karrier tervezésre, a családi és társas kapcsolatokra. Nőkben kétszer gyakoribb, mint férfiakban. Magyarországon az SM prevalenciája epidemiológiai vizsgálatok alapján 62/100000, azaz kb. 6000 embert érint a betegség.

Az első igazolt hatású gyógyszer a relapszus-remisszió és relapszáló-progresszív kórfarmájú SM betegek kezelésére az interferon beta-1b (IFN β -1b, Betaferon) volt. Egy multi-centrikus, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat korai, 1993-ban publikált eredményei szerint a Betaferon kezelés szignifikánsan csökkentette a betegség aktivitását, valamint az aktív és új MRI léziók számát relapszáló-remittáló SM-ben. A Betaferont Magyarországon 1996-ban törzskönyvezték. Hosszú távú hatásai a betegség természetes lefolyására nyílt vizsgálatok alapján értékelhetők.

Az egészséggel összefüggő életminőség (health related quality of life, HRQoL) egy többdimenziós fogalom, mely magában foglalja a fizikai, mentális és szociális egészséget. A Sclerosis Multiplex Életminőség Kérdőívet (Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument, MSQOL-54) eredetileg angol anyanyelvű betegek részére fejlesztették ki. Két részből áll: 36 általános egészséggel kapcsolatos és 18 SM-specifikus kérdést tartalmaz. Az 54 kérdés 14 skálát alkot: Fizikai egészség, Feladatok korlátozása fizikai problémák miatt, Feladatok korlátozása lelki problémák miatt, Fájdalom, Lelki egészség, Energia, Általános egészségi állapot, Társas kapcsolatok, Kognitív funkció, Aggodalom az egészség miatt, Általános életminőség, Szexuális funkció, Elégedettség a szexuális élettel, Egészségi állapot változása. Az elmúlt években számos nyelvre lefordították és validálták.

Vizsgálataink célkitűzései a következők voltak:

1. Interferon beta-1b kezelés hosszú távú (6 év) hatásainak vizsgálata a relapszus rátára, a progressziós indexre és az EDSS pontszámra relapszus-remisszió kórfarmájú sclerosis multiplexes betegekben;
2. MSQOL-54 kérdőív validálása magyar nyelven;
3. Magyar SM betegek életminőségét befolyásoló tényezők meghatározása (társbetegségek szerepe, melyek a kérdőív legnagyobb hatással bíró változói).

1996-ban 34 relapszus-remisszió és 2 relapszáló-progresszív kórfarmájú SM beteget kezdtünk el kezelni interferon-beta-1b-vel az American Academy of Neurology és a Neurológiai Szakmai Kollégium irányelvei alapján. A 36 betegből 28 részesült folyamatos kezelésben 6 évig. A hosszú távú vizsgálat elsődleges végpontja a 6 éves folyamatos IFN β -1b

kezelés hatása az éves relapszus rátára. Összehasonlítottuk az átlagos relapszus számot a kezelés 6. évében a kezelés előtti két év relapszus átlagával. A másodlagos végpont a progressziós index változása volt a kezelés 6 éve alatt. A progressziós index a beteg EDSS pontszáma elosztva a betegség időtartamával. A vizsgálat harmadlagos végpontja a betegek EDSS pontszámának változása volt az IFN β -1b kezelés alatt.

MSQOL-54 validálása és az életminőséget meghatározó tényezők

A vizsgálatot az SZTE, Neurológiai Klinika SM szakambulanciáján 2003. szeptemberben és októberben egymást követően megjelent sclerosis multiplexes betegek bevonásával végeztük. A vizsgálatához 2004-ben két további SM centrum is csatlakozott: a szombathelyi Markusovszky Kórház Neurológiai Osztálya és a kecskeméti Repülőkórház Neurológiai Osztálya. Az eredeti kérdőívet az IQOLA project módszerének megfelelően fordítottuk le magyarra. A skála pontszámokat 0-100 lehetséges pontszámmá alakítottuk át, ahol a magasabb pontszám jobb életminőséget jelentett. Kiszámítottuk az átlag skála pontszámokat, a minimum és maximum pontot választók arányát (plafon és padló hatás: egyes indexek érvényessége csak bizonyos tartományok között megfelelő). A kérdőív elfogadhatóságát a betegek körében a kérdőív kitöltéséhez szükséges idő és a hiányzó válaszok aránya alapján ítéltük meg. A belső konzisztencián alapuló megbízhatóságot a több kérdésből álló skálák esetén a Cronbach alpha együttható kiszámításával mértük fel. A konstrukciós érvényesség (validitás) értékeléséhez olyan betegcsoportokat hasonlítottunk össze, melyek fontos klinikai és demográfiai változóiban különböztek. Az EDSS, a betegség időtartama, a kórforma, az életkor és az iskolai végzettség által meghatározott betegcsoportok skála pontszámait hasonlítottuk össze.

Hipotéziseink a konstrukciós érvényességhez a következők voltak:

Hipotézis 1: Az alacsonyabb EDSS pontszámú betegeknek magasabb HRQOL skála pontszámuk van minden skálán.

Hipotézis 2: Azoknak, akik hosszabb ideje betegek, rosszabb az életminőségük.

Hipotézis 3: A fiatalabb betegeknek jobb az életminőségük.

Hipotézis 4: A kórforma hatással van az életminőségre: az 1. attackos és a benignus kórformájú betegeknek magasabb skála pontszámok vannak, mint a progresszív kórformájú betegeknek.

Hipotézis 5: Azt feltételeztük, hogy az iskolai végzettség nincs hatással a betegek skála pontszámaira.

Adatainkat összehasonlítottuk az eredeti amerikai tanulmánnyal.

Meghatároztuk, hogy a kérdőíven belül mely skálákon elért pontszámok határozzák meg leginkább az életminőséget ill. azt, hogy a betegek nagyon jónak, vagy nagyon rossznak ítélik meg az életminőségüket. Vizsgáltuk a társbetegségek, ezen belül különösen a depresszió valamint a kognitív funkció hatását az életminőségre.

28 beteget kezeltünk folyamatosan 6 évig. A vizsgálatból kieső 8 beteg közül 2 a terhességük idejére szakította meg a kezelést, majd szülést követően ismét IFN-beta1b kezelésben részesült. Egy beteg SM-mel nem összefüggő ok miatt meghalt (perforált cholecystitis). Egy beteg az állandó mellékhatások miatt hagyta abba a kezelést, két betegnél secunder chronicus progresszív kórforma alakult ki. Két beteg esetében a compliance hiánya miatt függesztettük fel a kezelést. Az átlagos éves relapszus ráta $1,29 \pm 0,32$ volt az IFN β -1b kezelés előtti 2 évben. Hat év kezelés után ez $0,25 \pm 0,44$ -re csökkent. Ez a 80,62%-os csökkenés ($p < 0,001$) jelzi, hogy a betegség aktivitása szignifikánsan csökkent az IFN β -1b kezelés eredményeként. A betegek átlag EDSS pontszáma szignifikánsan nőtt a kezelés ideje alatt ($p = 0,016$). A kezelés kezdetekor az átlag EDSS pontszám $1,77 \pm 1,19$ volt, míg 6 év IFN β -1bkezelést követően $2,21 \pm 1,48$ -ra nőtt. Az átlagos progressziós index (EDSS/ betegség tartam) $0,64 \pm 0,57$ volt a terápia kezdetén, ami a 6 éves utánkövetés végére $0,21 \pm 0,12$ -re csökkent, mely 67,19%-os szignifikáns csökkenés ($p < 0,001$). Tehát az IFN β -1b kezelés lassította a betegség progresszióját.

Az MSQOL-54 kérdőívet összesen 438 beteg töltötte ki a 3 SM centrumban. Az összes betegre vonatkozóan a legalacsonyabb átlag skála pontszámot ($42,47 \pm 23,08$) (átlag \pm SD) az „Általános egészségi állapot”, míg a legmagasabb átlag skála pontszámot ($75,88 \pm 24,75$) a „Kognitív funkció” skálán érték el a betegek. A minimum pontszámot bejelölők aránya a „Feladatok korlátozása fizikai problémák miatt”, a „Feladatok korlátozása lelki problémák miatt” és az „Elégedettség a szexuális élettel” skálákon volt a legmagasabb, a maximum pontszámot bejelölőké pedig a „Szexuális funkció” (összes beteg, férfiak és nők külön), „Feladatok korlátozása fizikai problémák miatt” és a „Feladatok korlátozása lelki problémák miatt” skálákon (plafon és padló hatás).

A Cronbach alpha együttható értéke 0,8 felett volt minden skála esetén, kivéve a „Feladatok korlátozása lelki problémák miatt” skálát (0,794), amely jó belső konzisztencián alapuló megbízhatóságot jelez a csoportok közötti összehasonlításnál. A hiányzó válaszok legmagasabb arányát az „Elégedettség a szexuális élettel”, a „Szexuális funkció” (összes beteg) és „Szexuális funkció” (nők) esetén figyeltük meg. A kérdőív kitöltéséhez szükséges átlagos idő $24,36 \pm 25,32$ perc (SD) és a medián 20,0 perc volt.

Konstrukciós érvényesség (validitás). Szignifikáns különbség volt a különböző EDSS pontszámú csoportok között minden skálán. Minden skálán az alacsonyabb EDSS pontszámú beteg csoportnak van magasabb HRQOL pontszáma (Hipotézis 1). Szignifikáns különbséget találtunk a különböző betegség tartammal rendelkező csoportok között minden skálán, kivéve a „Feladatok korlátozása lelki problémák miatt”, a „Lelki egészség” és a „Kognitív funkció” skálákon. Azoknak, akik hosszabb ideje betegek, rosszabb az életminőségük (Hipotézis 2). A fiatalabb betegeknek jobb az életminőségük (Hipotézis 3). A különböző kórformák összehasonlításakor minden skálán szignifikáns különbséget találtunk. Az első attackos betegeknek jobb az életminősége, mint a benignus és a relapszus-remisszió kórformájú betegeknek. A progresszív kórformák esetén a legrosszabb az életminőség (Hipotézis 4). A különböző iskolai végzettségű betegeknek különböztek a pontszámai az összes skálán, kivéve a „Szexuális funkció” és az „Elégedettség a szexuális élettel” skálát. A magasabb iskolai végzettségű betegeknek jobb az életminősége (Hipotézis 5). Hipotéziseink közül az első négyet sikerült igazolni, az ötödiket nem.

Eredményeinket összehasonlítva az eredeti amerikai tanulmány adataival szignifikáns különbségeket találtunk a két betegcsoport átlagos skála pontszámai között. Az amerikai betegek átlagos skála pontszámai magasabbak voltak a „Fájdalom”, „Lelki egészség” és az „Általános egészségi állapot” skálákon. A magyar betegek átlagos skála pontszámai a „Fizikai egészség”, „Feladatok korlátozása fizikai problémák miatt”, „Energia” és a szexuális funkcióval foglalkozó skálák esetén voltak magasabbak. Nem volt szignifikáns különbség a többi skálán, beleértve az általános életminőséget.

Az MSQOL-54 kérdőívben az életminőségre összességében rákérdező 53. és 54. kérdésre adott válaszokat a többi skálával összevetve a „Társas kapcsolatok”, az „Általános egészségi állapot”, a „Lelki egészség” és a „Szexuális funkció” skála pontszámai befolyásolták leginkább azt, hogy a betegek milyenek ítélték meg az életminőségüket. Azok a skálák, melyek előrejelzik a valószínűségét, hogy egy beteg a legjobb, vagy a legrosszabb életminőségű csoportba tartozik–e a következők voltak: „Lelki egészség”, „Általános egészségi állapot”, „Szexuális funkció” és „Fizikai egészség”.

A sclerosis multiplexen kívül egyéb társbetegséget 272 beteg (62,1%) jelölt meg. A legtöbben 1 vagy 2 ilyen betegséget jelöltek meg, de a legnagyobb szám 8 volt. A 10 leggyakoribb betegség/egészségi állapot, amit bejelöltek a székrekedés, depresszió, magas vérnyomás, lábikragörcs, visszér, ízületi gyulladás, orrdugulás, csípő rendellenesség, nagyothallás és az anaemia voltak.

A **depressziót**, mint társbetegséget 89 beteg, a válaszadók 20,3%-a jelölte be. A depressziós betegek EDSS pontszáma 2-3 volt, 5 vagy annál kevesebb éve betegek, középfokú végzettségűek és relapszus-remisszió kórformájúak. Az életkor nem volt jellemző. A depressziós betegek életminősége szignifikánsan rosszabb volt ($p < 0.0001$) mind az 53., mind az 54. kérdés alapján. Ennek ellenére, amikor a depressziót az összes skála pontszámmal együtt vizsgáltuk, nem maradt azon változók között, amelyek a legfontosabb szerepet játsszák az életminőség meghatározásában.

Szignifikáns összefüggés volt a **kognitív funkció** skála pontszámok és az EDSS, életkor, iskolai végzettség és a kórforma között, de a betegség időtartamával nem. A fiatal betegeknek, az alacsony EDSS pontszámú, valamint a magasabb iskolai végzettségű betegeknek jobb volt a kognitív funkciójuk. A kórformák tekintetében a CIS (klinikailag izolált szindróma) betegeknek sokkal magasabb pontszámok voltak a kognitív funkció skálán, mint a többi betegnek, a relapszus-remisszió és a szekunder progresszív betegeknek kevesebb kognitív problémája volt, mint a benignus és a primer progresszív betegeknek.

Ez az első tanulmány, mely a hosszú távú IFN β -1b kezeléssel összefüggésben értékelte a progressziós index változását. Eredményeink világosan jelzik, hogy az immunmoduláns kezelés csökkenti a betegség aktivitását, befolyásolja az SM progresszióját és ezáltal javítja a betegek életminőségét.

Az MSQOL-54 kérdőív magyar változatát elfogadják a betegek és könnyű alkalmazni. A Cronbach alpha együttható által mért belső konzisztencián alapuló megbízhatósága jóval a minimum követelmény felett van minden skála esetén a csoportok közötti összehasonlításnál és a kérdőív képes megkülönböztetni a klinikailag eltérő csoportokat. Másrészt fontos kihangsúlyozni, hogy a kérdőív nem használható az egyes betegek követésére, mert nem teljesíti az erre az esetre vonatkozó sokkal szigorúbb pszichometriai követelményeket.

A sclerosis multiplexes betegek gondozása nem merülhet ki a fizikai állapot és az EDSS követésében. A depresszió, kognitív funkciók zavarai, szexuális funkciózavarok felismerése és kezelése javíthatja az életminőséget egy adott fizikai állapot esetén is. Az önkitöltős életminőség kérdőívek, mint az MSQOL-54 hasznos eszközök lehetnek a klinikai gyakorlatban olyan tünetek feltérképezésében, amelyek az EDSS-ben nem jelennek meg. Ez a tanulmány több, mint 400 beteg, a magyarországi SM beteg populáció jelentős részére vonatkozó életminőség adatokat eredményezett.