

Új magyar epidemiológiai adatok szklerózis multiplexben

Ph.D. Összefoglaló

Dr. Fricska-Nagy Zsanett

Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Neurológiai Klinika

Szeged
2016

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

- I. **Fricska-Nagy Z**, Bencsik K, Rajda C, Füvesi J, Honti V, Csépany T, Dobos E, Mátyás K, Rózsa C, Komoly S, Vécsei L. Epidemiology of familial multiple sclerosis in Hungary. *Mult Scler* 2007;13(2):260-1.
IF: 3.26
- II. Zsiros V, **Fricska-Nagy Z**, Füvesi J, Kincses ZT, Langane E, Paulik E, Vecsei L, Bencsik K. Prevalence of multiple sclerosis in Csongrad County, Hungary. *Acta Neurol Scand* 2014;130(5):277-82.
IF: 2.395
- III. **Fricska-Nagy Z**, Füvesi J, Rózsa C, Komoly S, Jakab G, Csépany T, Jobbágy Z, Lencsés G, Vécsei L, Bencsik K, Hungarian Multiple Sclerosis Study Group. The effects of fatigue, depression and the level of disability on the health-related quality of life of glatiramer acetate-treated relapsing-remitting patients with multiple sclerosis in Hungary. *Mult Scler Relat Dis* (accepted 6 February 2016)
IF:0.884 (2014)

Egyéb közlemények:

- I. Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, **Fricska-Nagy Z**, Huszka H, Biernacki T, Langdon DW, Langane É, Vécsei L, Bencsik K. The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Dis* 2015;4(6):499-504.
IF:0.884 (2014)
- II. Füvesi J, Bencsik K, Losonczi E, **Fricska-Nagy Z**, Matyas K, Meszaros E, Benedek K, Rajda C, Lencses G, Vecsei L. Factors influencing the health-related quality of life in Hungarian multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2010;293(1-2):59-64.
IF:2.324 (2009)
- III. Losonczi E, Bencsik K, **Fricska Nagy Z**, Honti V, Szalczer E, Rajda C, Illes Z, Matyas K, Rozsa C, Csepany T, Füvesi J, Vecsei L. APOE epsilon status in Hungarian patients with primary progressive multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly* 2010;140:1-5.
IF:1.681
- IV. Losonczi E, Bencsik K, **Fricska-Nagy Z**, Honti V, Szalczer E, Rajda C, Illes Z, Matyas K,

Rózsa C, Csepány T, Füvesi J, Vecsei L. Tumour necrosis factor alpha gene (TNF-alpha)-376 polymorphism in Hungarian patients with primary progressive multiple sclerosis. J Neurolimmunol 2009;208(1-2):115-8.

IF:2.841

- V. Füvesi J, Bencsik K, Benedek K, Mátyás K, Mészáros E, Rajda C, Losonczy E, **Fricska-Nagy Z**, Vecsei L. Cross-cultural adaptation and validation of the "Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument". Mult Scler 2008;14:391-8.

IF:3.312

- VI. Bencsik K, **Fricska-Nagy Z**, Csépany T, Mátyás K, Dobos E, Rózsa C, Semjén J, Rajda C, Füvesi J, Török M, Vecsei L. Effects of interrupted immunomodulant therapy on the neurological state of multiple sclerosis patients. (letter) J Neurol Sci 2007;260:296-7.
- VII. **Fricska-Nagy Z**, Bencsik K, Rajda C, Morvay M, Husz S, Voros E, Rolfs A, Honti V, Dobozy A, Vecsei L. A rare manifestation of Fabry's disease. Swiss Med Wkly 2007;137(7-8):130.

IF: 1.295

- VIII. Bencsik K, Füvesi J, **Fricska-Nagy Z**, Rajda C, Losonczy E, Torok M, Vecsei L. Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 96 patients with IFNbeta-1b: Results of a 6-year follow-up. J Interferon Cytokine Res 2006;26(2):96-100.

IF:2.472

Összesített impakt faktor: 20.464

I. Bevezetés

A szklerózis multiplex (SM) a központi idegrendszer krónikus gyulladásos, neurodegeneratív megbetegedése. A Földön körülbelül 2.5 millió szklerózis multiplexes beteg él. Magyarország az SM prevalenciáját tekintve közepes rizikójú országnak számít. A legutóbbi (2001) vizsgálat adatai alapján Csongrád megyében az SM prevalenciája 62/100,000.

Az SM etiológiája eddig ismeretlen. Kialakulásában genetikai tényezők és környezeti faktorok is szerepet játszanak. Az SM iránti genetikai fogékonyság felderítésére ikerkutatásokat végeznek, valamint a betegség családokban való halmozódását vizsgálják. A Nemzetközi Szklerózis Multiplex Genetikai Konzorcium adatai alapján eddig több mint 100 gént azonosítottak, melyek hajlamosíthatnak a betegségre. Az SM kialakulásában szerepet játszó környezeti faktorok közé egyes vírusfertőzések, a dohányzás, a stressz és a D-vitamin hiány sorolhatók.

Az SM-nek négy klinikai formája ismert: a relapszus-remisszió, a szekunder progresszív, a primer progresszív, és a progresszív-relapszáló kórformák. A betegség tünetei nagyon szerteágazóak. A neurológus által végzett fizikális vizsgálattal megállapítható a beteg fizikai korlátozottságának mértéke, melyet az Expanded Disability Status Scale (EDSS) értékkel fejezzük ki. Azonban az SM bizonyos tünetei nem mérhetők ezzel a mérőszámmal. Ezen tünetek közé tartozik a depresszió, a fájdalom, a szexuális diszfunkció, a kognitív károsodás és kóros fáradékonyság (fatigue). A fatigue alapvetően befolyásolja a betegek mindennapi tevékenységét. Három formája ismert: a fizikális-, a kognitív- és a szociális fatigue. A fatigue felmérésére leginkább kérdőíveket használnak.

Az egészséggel összefüggő életminőség vizsgálata során alapvető kérdés, hogy hogyan változik a beteg fizikális, szociális és érzelmi állapota a betegség, vagy éppen a gyógykezelés következtében. Az elmúlt évtizedekben számos esetben vizsgálták a szklerózis multiplexes betegek egészséggel összefüggő életminőségét. Ezekhez a vizsgálatokhoz leggyakrabban a Multiple Sclerosis Quality of Life Questionnaire (MSQoL-54) kérdőívet használják. Ez egy kombinált kérdőív, mely egyrészt általános, életminőségre vonatkozó kérdéseket (SF-36), másrészt 18 speciálisan SM betegekre vonatkozó kérdést tartalmaz. Az MSQoL-54-et Magyarországon 2008-ban validálták.

II. Célkitűzéseink

Vizsgálatainkban célul tűztük ki, hogy

1. meghatározzuk Csongrád megyében az SM korra és nemre specifikus nyers és standardizált prevalenciáját a McDonald diagnosztikus kritérium-rendszernek megfelelően;
2. meghatározzuk az SM családi halmozódásának prevalenciáját Magyarországon;
3. meghatározzuk a fatigue és a depresszió prevalenciáját a glatiramer acetáttal kezelt magyarországi SM betegek esetében;
4. összehasonlítsuk a fatigue-os és nem fatigue-os SM betegek életminőségét;
5. megvizsgáljuk a fatigue, a depresszió, a fizikális korlátozottság és a betegség időtartamának az SM betegek életminőségére gyakorolt hatását.

III. Betegek és módszerek

III.1. Az SM prevalenciája Csongrád megyében

A Csongrád megyei betegek ellátása az SZTE Neurológiai Klinikán működő SM centrumban történik. A betegek kórtörténetét 1996 óta SM regiszterben rögzítik. Vizsgálatunkban dokumentáltuk a férfi/nő arányt, a különböző klinikai kórformák közti eloszlást, az új betegek számát és a vizsgálat ideje alatt a megyéből elköltöző betegek számát. Rögzítettük a különböző betegség módosító terápiákra vonatkozó adatokat is.

A korra és nemre vonatkoztatott SM prevalencia kiszámításánál az európai standard populációt használtuk referenciaként. A vizsgálatot az SZTE Etikai Bizottsága engedélyezte (etikai engedély száma: 3267) a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően.

III.2. Az SM családi halmozódása Magyarországon

Öt magyarországi SM centrum összefogásával 2004-ben olyan eseteket gyűjtöttünk össze, amelyekben az SM családi halmozódást mutatott. A vizsgálat idején összesen 1500 SM beteget kezeltek az öt centrumban. A vizsgálatban résztvevő betegeket a McDonald diagnosztikus kritériumok alapján diagnosztizálták.

III.3. A fatigue prevalenciája és az életminőségre gyakorolt hatása SM-ben

Vizsgálatunkban 19 magyar SM centrum közreműködésével 428 beteg életminőségre vonatkozó adatát gyűjtöttük össze. A betegek mind relapszus-remisszió kórformájúak voltak, és glatiramer acetát kezelésben részesültek. A betegek az MSQoL-54, a Fatigue Impact Scale (FIS) és a Beck Depression Inventory (BDI) kérdőíveket töltötték ki az életminőség, a fatigue és a depresszió felmérése céljából. A statisztikai számításokat az SPSS 19.0 statisztikai szoftver segítségével végeztük el. Minden résztvevő szóbeli és írásbeli tájékoztatást kapott a vizsgálat részleteiről, majd írásbeli beleegyezésüket adták, hogy adataikat elemezhessek. A vizsgálat etikai engedélye a következő: 3462-0/2010-1018EKU (197/PI/10), mely teljes egészében megfelel a Helsinkai Nyilatkozatnak.

IV. Eredmények

IV.1. Az SM prevalenciája Csongrád megyében

A Magyar Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján 2013-ban 421,827 ember élt Csongrád megyében (199,388 férfi, 222,439 nő). A prevalencia meghatározásának napján, 2013. január 1-én, 379 beteg szerepelt az SM regiszterünkben. Ezen adatok alapján, az SM nyers prevalenciája 89.8/100,000 (46.6/100,000 férfiaknál és 128.6/100,000 nőknél). A standardizált prevalencia 83.7/100,000 (42.3/100,000 férfiaknál és 122.6/100,000 nőknél). A nő/férfi arány 3.08.

Az egyes klinikai kórformák közötti megoszlás a következőképpen alakult: klinikailag izolált szindróma (CIS): 11% (n=44), relapszus-remisszió kórforma: 69% (n=260), szekunder progresszív kórforma: 14% (n=52) és primer progresszív kórforma: 6% (n=23). A relapszus-remisszió kórformájú betegek 91.9%-nak (n=239) EDSS értéke 0 és 4 között volt. Megállapítottuk, hogy a betegek 73.1%-a részesült betegség módosító terápiában.

IV.2. Az SM családi halmozódása Magyarországon

Az öt magyar SM centrum 1500 betege között 2006-ban 15 olyan családot találtunk, amelyben az SM családi halmozódást mutatott. A 15 családban összesen 33 beteget írtunk le. Adataink alapján, melyek a magyarországi SM betegek 25%-át reprezentálják, az SM családi halmozódása 2% volt.

IV.3. A fatigue prevalenciája és az életminőségre gyakorolt hatása SM-ben

A FIS kérdőív kitöltéséből származó adataink alapján a fatigue prevalenciája 62.4% (n=251) volt. A BDI adatok alapján betegeink 13.4%-a volt depressziós (n=51). A fatigue-os és nem fatigue-os betegek egészséggel összefüggő életminőségét összehasonlítva azt találtuk, hogy a nem fatigue-os betegek életminősége minden tekintetben szignifikánsan jobb, mint a fatigue-os betegeké.

Vizsgálatunk során felmértük, hogy a betegek EDSS értéke, a depresszió, a fatigue három formája, valamint a betegség időtartama hogyan befolyásolja az egészséggel összefüggő életminőséget. Azt találtuk, hogy a depresszió és a három fatigue forma az életminőséget szignifikánsan rontja. A fizikális korlátozottság a kognitív funkciók kivételével az életminőség minden aspektusát negatívan befolyásolja. A betegség időtartama nem befolyásolja szignifikánsan a mentális egészségre, a kognitív funkcióra és a szexuális működéssel való elégedettségre vonatkozó életminőséget.

Regresszióanalízissel igazoltuk, hogy az általános életminőséget az EDSS érték, a depresszió és a szociális fatigue szignifikánsan mértékben előrejelzi. Eredményeik szerint a depressziós betegeknél kizárólag a szociális fatigue prediktálja az életminőséget. A kognitív és a szexuális életminőségre a depresszió és a kognitív fatigue gyakorolt szignifikáns hatást.

V. Diszkusszió

Bencsik és munkatársai 1999-ben végzett epidemiológiai vizsgálatuk során megállapították, hogy Csongrád megyében az SM nyers prevalenciája 62/100,000. Ez a vizsgálat még a Poser-féle diagnosztikus kritériumrendszeren alapult. A McDonald-féle új diagnosztikus kritériumokat és ezeknek Polman által közölt átdolgozásait 2001-ben, 2005-ben és 2011-ben vezették be. Prevalencia vizsgálatunkban már ezt az új diagnosztikus kritériumrendszert alkalmaztuk. Csongrád megyében a nyers SM prevalencia 89.8/100,000, a standardizált SM prevalencia 83.7/100,000 volt. Eredményeink illeszkednek azon prevalencia vizsgálatok eredményeihez, melyek során szintén a McDonald kritériumok alapján diagnosztizálták az SM betegeket. Ezekben a vizsgálatokban az eredményeket az európai standard populációhoz igazították.

A 2001-ben közölt Csongrád megyei prevalencia vizsgálatban a férfi/nő arány 1:2.75 volt. Jelen vizsgálatunkban ez az arány 1:3.08. Tőlünk független irodalmi adatok szintén alátámasztják, hogy az SM gyakoribb a nőknél, és hogy ez az arány növekvő tendenciát mutat.

Megvizsgáltuk a betegek kórformák szerinti megoszlását is. A betegek 68.6% -a relapszus-remisszió kórformájú. Magyarországon 1996-ban vezették be a betegség módosító terápiákat. A

relapszus-remisszió kórformájú betegek 73.1% -a részesül ilyen típusú kezelésben. Vizsgálatunk igazolta, hogy a kezelt relapszus-remisszió kórformájú betegek 91.9% -ának nincs tünete vagy csak enyhe tünetei vannak.

A primer progresszív kórformájú betegek arányát alacsonyabbnak találtuk (6.1%), a 2001-ben mérthez (11%) képest. Ezt a csökkenést valószínűleg a súlyos állapotban lévő, idősebb betegek elvesztése okozhatta.

Magyarország az SM előfordulását tekintve közepes rizikójú területnek számít. A magas rizikójú területeken, az első ági rokonok között a családi halmozódás relatív kockázata 5-10%. A családi halmozódás vizsgálatakor a vizsgálatba bevont 1500 beteg a magyar SM betegek 25% -a volt. A családi halmozódás arányát 2% -nak találtuk, ami szignifikánsan alacsonyabb, mint az irodalomban közölt adatok. Ez a különbség az SM ezen területre jellemző alacsonyabb prevalenciájával magyarázható. Az alacsony betegszám miatt a rokonsági fokozatok alapján nem tudtunk további alcsoport analízist végezni.

Az elmúlt tíz évben a kutatók nagy figyelmet szentelnek az SM láthatatlan tüneteinek- a fatigue-nak és a depresszióknak - az életminőségre gyakorolt hatásainak vizsgálatára. Magyarországon 2012-ben elkezdtünk egy multicentrikus vizsgálatot annak megállapítására, hogy milyen gyakori a fatigue és a depresszió a relapszus-remisszió kórformájú betegeink körében, valamint hogy ezek hogyan befolyásolják betegeink életminőségét. Glatiramer acetát (GA) kezelt betegeket választottunk a vizsgálatához, mert GA kezelés esetén lényegesen ritkább a másodlagos fatigue és a depresszió kialakulása, mint interferon beta kezelés esetén.

Az általunk mért fatigue prevalencia illeszkedik az irodalmi adatokhoz. Meglepő módon azonban a depresszió prevalenciáját lényegesen alacsonyabbnak találtuk (13.4%), mint a korábbi vizsgálatok. Ennek több oka is lehet. A válaszadók többsége családban él, gyermekeik vannak. Magyarországon az SM betegek bármikor ingyenesen hívhatják az erre kijelölt nővéreket, ha bármilyen kérdésük van a betegséggel kapcsolatban. Ez a lehetőség - a rendszeres neurológiai vizsgálattal együtt, - jól működő, betegközpontú egészségügyi ellátást jelent a betegek számára. A depresszió alacsonyabb prevalenciájának további oka lehet, hogy a vizsgálat résztvevőinek minimális volt a fizikális korlátozottsága.

A depresszió diagnosztizálása és hatékony kezelése elengedhetetlen, hiszen a depresszió nemcsak rontja a betegek életminőségét, hanem meg is változtatja a többi tünetet, mint a fatigue, fizikális korlátozottság és betegség időtartam életminőségre gyakorolt hatását. A depresszió következtében csökken a betegek compliance-e is, ami a betegség módosító kezelés felfüggesztéséhez vezethet.

Vizsgálatunkban - újítként - a fatigue három formájának hatását külön-külön elemeztük.

Valószínűleg ennek köszönhető, hogy azt a meglepő - és a korábbi eredményekhez képest kissé ellentmondásos - eredményt kaptuk, hogy a fizikális fatigue nem prediktálja az SM betegek egészséggel összefüggő életminőségét, a szociális- és a kognitív fatigue viszont szignifikánsan előrejelzi az életminőség romlását. Eredményeinket azért tartjuk fontosnak, mert ezeket a tüneteket nem tudjuk neurológiai vizsgálattal igazolni, ugyanakkor a betegek nem biztos, hogy fontosnak tartják, hogy az esetleges szociális és kognitív nehézségeikről beszámoljanak. Úgy gondoljuk, hogy a szociális és kognitív fáradékonyság csökkentésével nagymértékben javíthatjuk a betegek életminőségét.

VI. Következtetések

Vizsgálatainkban meghatároztuk az SM prevalenciáját Csongrád megyében, valamint az SM családi halmozódásának arányát Magyarországon. Megállapítottuk a fatigue és a depresszió magyarországi prevalenciáját, valamint vizsgáltuk ezen tényezők életminőségre gyakorolt hatását is.

Magyarországon a miénk volt az első olyan prevalencia vizsgálat, amely a McDonald kritériumokon alapult. Az SM standardizált prevalenciáját 83.7/100,000-nak találtuk, mely adat alátámasztja, hogy Magyarország SM szempontjából közepes rizikójú területnek számít.

A családi halmozódás arányát 2%-nak állapítottuk meg. A közepes rizikójú régióban vizsgálatunk volt az első, mely a családi halmozódás kockázatát vizsgálta.

A vizsgálatunk során talált 62.4%-os fatigue prevalencia illeszkedik a nemzetközi irodalom adataihoz. A depresszió prevalenciáját alacsonyabbnak találtuk (13.4%), mint a korábbi vizsgálatok. Kimutattuk, hogy a nem fatigue-os SM betegek egészséggel összefüggő életminősége jobb, mint a fatigue-os betegeké. Megállapítottuk, hogy a depresszió fokozza a többi tényező életminőségre gyakorolt negatív hatását. Vizsgálatunk felhívta a figyelmet a szociális- és a kognitív fatigue jelentőségére, melyek elsikkadhatnak egy átlagos neurológiai vizsgálat során, pedig a fizikai korlátozottság mellett ezek azok a faktorok, melyek jelentősen ronthatják betegeink egészséggel összefüggő életminőségét.

Társszerzői lemondó nyilatkozat

Alulírott Dr Bencsik Krisztina Ph.D. kijelentem, hogy dr. Fricska-Nagy Zsanett (jelölt) Ph.D. értekezésének tézispontjaiban bemutatott - közösen publikált - tudományos eredmények elérésében a pályázónak meghatározó szerepe volt, ezért ezeket a téziseket más a Ph.D. fokozat megszerzését célzó minősítési eljárásban nem használta fel, illetve nem kívánja felhasználni.

Szeged, 2016.04.28.

Dr. Bencsik Krisztina Ph.D.