

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Klinika Neurologii i Udarów Mózgu

Sylwia Janiak

**Ocena zmęczenia, funkcji poznawczych i depresji w korelacji
ze stosowanym leczeniem immunomodulującym w oparciu
o Łódzki Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Głąbiński

Łódź 2022 rok

STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą, przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która dotyczy zwłaszcza młodych ludzi pomiędzy 20 a 40 rokiem życia. Na świecie choruje ponad 2,8 mln osób na SM według Atlasu MS, z czego 1 mln stanowią mieszkańcy Europy. Polska należy do krajów o wysokiej częstości zachorowania. Współczynnik chorobowości wynosi 120/100 000 mieszkańców. W dniu 01 stycznia 2012 roku w Polsce, w województwie świętokrzyskim rozpoczęto systematyczną rejestrację pacjentów z SM. Powstał Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym - RejSM. W roku 2013 został przekształcony w rejestr o zasięgu ogólnopolskim, zmodyfikowany i dostosowany do wymogów europejskich zgodnie z sugestiami EUREMS.

W ramach RejSM do celów niniejszego badania stworzono własną kohortę chorych z SM, którzy zamieszkują województwo łódzkie. Pacjenci z SM, którzy przyjmują terapię modyfikującą przebieg choroby mają rutynowo ocenianą tolerancję na lek, sprawność ruchową oraz są analizowane zobrazowane zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego w OUN. Wiadomo, że są to bardzo istotne elementy monitorowania terapii, ale trzeba również pamiętać o innych aspektach życia codziennego chorych z SM, gdyż 50-86% pacjentów zgłasza zmęczenie, u 40-65% występują zaburzenia poznawcze, a 15-60% chorych cierpi na depresję. Z tego powodu celem niniejszego badania było stwierdzenie czy istnieje zależność między poziomem zaburzeń poznawczych, depresji i zmęczenia a stosowanym u chorych z SM leczeniem immunomodulującym w oparciu o łódzki rejestr chorych- RejSM.

Material i metody:

Materiał badawczy stanowiło 169 pacjentów z rozpoznaniem stwardnieniem rozsianym (zgodnie z kryteriami McDonalda z 2010 roku), z postacią rzutowo-remisyjną, którzy są mieszkańcami województwa łódzkiego. Miejscem badania była Klinika Neurologii i Udarów Mózgu szpitala im. WAM w Łodzi, która zajmuje się diagnostyką i leczeniem chorych na SM.

Badani zostali podzieleni na dwie grupy: grupę badaną (n = 132), czyli chorych z SM w trakcie leczenia immunomodulującego lekami I linii (interferonem beta 1a i 1b, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teriflunomidem, peginterferonem,

natalizumabem i fingolimodem) oraz grupę kontrolną (n=37), czyli chorych z SM, nieleczeni gdyż oczekiwali na kwalifikację w programie leczniczym - SM de novo.

U pacjentów z obu grup wykonano testy (BD-II, MMSE, FFS) w dwóch punktach czasowych: na początku badania (I) oraz po 12 miesiącach (II).

Zastosowano następujące metody: wprowadzenie danych chorych na SM do rejestru przez stronę www.rejsm.pl (ankieta RejSM zawiera pytania dotyczące danych demograficznych oraz diagnostyczno-terapeutycznych); ocena przy użyciu Inwentarza Depresji Becka (Beck Depression Inventory, BD-II); ocena funkcji poznawczych badanych za pomocą Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego (Mini-Mental State Examination, MMSE); ocena jakości życia przy wykorzystaniu skali FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACIT Fatigue Scale, FFS).

Wyniki badań

Badana grupa składała się z 121 kobiet (72,095) i 48 mężczyzn (27,91%). Wskaźnik kobiet do mężczyzn wynosił 2,5. Zakwalifikowani chorzy nie różnili się w istotny sposób ani pod względem EDSS ani ilością dotychczasowych rzutów choroby. Częstość SM w rodzinie również nie różniła się w istotny sposób między grupą badaną a grupą kontrolną. Porównując grupę badaną do kontrolnej względem chorób współistniejących nie stwierdzono istotnie częstszego występowania nadciśnienia tętniczego i padaczki. Jednak stwierdzono istotnie częstsze występowanie chorób tarczycy (16,67% vs 0%, $p=0,01$). Nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania prązków oligoklonalnych między grupą badaną a kontrolną, jak również ich braku. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupą badaną a kontrolną względem częstości nieprawidłowego i prawidłowego wyniku badania wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW). W grupie osób leczonych, w porównaniu do grupy kontrolnej istotnie częściej obserwowano wzmocnienie kontrastowe w obrazie rezonansu magnetycznego po podaniu gadolinu (odpowiednio 67,42% vs 37,84%, $p<0,01$). Osoby leczone immunomodulująco, w porównaniu do osób nieleczonych istotnie częściej stosowały leczenie przeciwbólowe (odpowiednio 25,76% vs 2,7%, $p<0,01$). Nie stwierdzono jednak, aby istotnie częściej leczyły zmęczenie, spastyczność, zaburzenia czynności zwieraczy czy stosowały leczenie przeciwdepresyjne (odpowiednio 31,82% vs 24,32%, $p=0,25$). Nie wykazano istotnych różnic między wynikami punktacji

w skali depresji Becka, FACIT-F, MMSE a płcią, stanem cywilnym, zamieszkania, zatrudnieniem i wykształceniem.

Badanie autorskie wykazało, że u pacjentów u których stosowano terapię DMT doszło do istotnego spadku punktacji w skali depresji Becka między 0. a 12. miesiącem badania (spadek z $8,58 \pm 0,64$ punktu do $6,63 \pm 0,58$ punktu, $p < 0,01$). Zmiana w punktacji dla skali depresji jest istotna statystycznie dla osób leczonych IFN 1b (spadek z $7,30 \pm 1,26$ punktu do $5,43 \pm 1,17$ punktu, $p = 0,03$).

W skali FACIT wystąpił istotny spadek punktacji między 0. a 12. miesiącem badania (spadek z $20,19 \pm 0,73$ punktu do $18,93 \pm 0,77$ punktu, $p < 0,01$) u chorych u których stosowano leczenie DMT. Osoby leczone IFN 1b uzyskali zmianę punktacji w skali FACIT istotnie statystyczną (spadek z $18,49 \pm 1,37$ punktów do $17,03 \pm 1,45$ punktów, $p < 0,01$) oraz octanem glatirameru (spadek z $20,09 \pm 1,41$ punktów do $18,49 \pm 1,49$ punktów, $p < 0,01$).

W badaniu własnym nie uzyskano istotnego wpływu leczenia na poprawę w skali MMSE zarówno w grupie otrzymującej terapię DMT jak i grupie kontrolnej. Ponadto nie wykazano również, aby stosowanie któregośkolwiek leku związane było ze zmianą punktacji w MMSE.

W niniejszym badaniu uzyskano istotny spadek punktacji w skali depresji Becka u kobiet (z $9,16 \pm 8,09$ do $7,17 \pm 7,56$, $p < 0,001$) i u mężczyzn (z $7,18 \pm 6,29$ do $5,29 \pm 5,94$, $p < 0,01$) leczonych immunomodulująco oraz w skali FACIT-F u kobiet (z $20,17 \pm 8,78$ do $18,84 \pm 9,27$, $p < 0,001$) i u mężczyzn (z $20,24 \pm 7,39$ do $19,16 \pm 8,10$, $p < 0,01$) w trakcie terapii DMT. Ponadto stwierdzono istotny spadek punktacji w skali depresji Becka zarówno u leczonych pacjentów z terenów wiejskich (z $8,73 \pm 8,12$ do $6,79 \pm 8,27$, $p < 0,001$) jak i miast (z $8,52 \pm 7,44$ do $6,55 \pm 6,60$, $p < 0,0001$) i dla skali FACIT-F chorych leczonych z terenów wiejskich i miast (odpowiednio z $19,84 \pm 9,09$ do $18,61 \pm 9,22$, $p < 0,0001$; z $20,36 \pm 8,05$ do $19,09 \pm 8,81$, $p < 0,0001$).

WNIOSKI:

1. Stosowanie terapii DMT u chorych z postacią rzutowa SM poprawia jakość ich życia.
2. Pacjenci z SM, zwłaszcza leczeni interferonem beta, prezentowali zmniejszenie objawów depresji po 12 miesiącach leczenia DMT.
3. Chorzy objęci badaniem wykazywali również zmniejszenie objawów zmęczenia w trakcie rocznego leczenia octanem glatirameru oraz interferonem-beta.
4. U badanych chorych funkcje poznawcze podczas terapii DMT nie ulegały istotnym zmianom.
5. Zmniejszenie objawów depresji i zmęczenia podczas stosowania terapii DMT dotyczyło w jednakowym stopniu kobiet i mężczyzn i było niezależne od mieszkania w mieście czy wsi.
6. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że po ustaleniu diagnozy SM chorzy powinni jak najszybciej wdrożyć leczenie modyfikujące przebieg choroby (DMT) celem poprawy swojego stanu klinicznego oraz jakości życia.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is the most common chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system, especially in young people between the ages of 20 and 40.

In the world, over 2.8 million people suffer from MS according to the MS Atlas, of which 1 million are inhabitants of Europe. Poland is one of the countries with a high incidence of the disease. The prevalence rate is 120/100,000 inhabitants. On January 1, 2012 in Poland, in the Świętokrzyskie Voivodeship, systematic registration of patients with MS was started. The Register of Patients with Multiple Sclerosis - RejSM was established. In 2013, it was transformed into a nationwide register, modified and adapted to European requirements in line with EUREMS suggestions.

As part of RejSM, for the purposes of this study, a cohort of MS patients living in the Łódź Province was created. Patients with MS who receive disease-modifying therapy are routinely assessed for drug tolerance and motor performance, and CNS magnetic resonance imaging is analyzed. It is known that these are very important elements of therapy monitoring, but you also need to remember about other aspects of everyday life in MS patients, as 50-86% of patients report fatigue, 40-65% have cognitive impairment, and 15-60% of patients suffer from depression. For this reason, the aim of this study was to find out whether there is a relationship between the level of cognitive impairment, depression and fatigue and the immunomodulating treatment used in MS patients based on the Łódź Patient Registry - RejSM.

Material and methods:

The research material consisted of 169 patients diagnosed with multiple sclerosis (in accordance with the 2010 McDonald criteria), with a relapsing-remitting form, who are residents of the Łódź Province. The place of study was the Department of Neurology and Brain Strokes of the WAM Hospital in Łódź, which deals with the diagnosis and treatment of patients with MS.

The subjects were divided into two groups: the study group (n = 132), i.e. patients with MS undergoing immunomodulatory treatment with first-line drugs (interferon beta 1a and 1b, glatiramer acetate, dimethyl fumarate, teriflunomide, peginterferon, natalizumab

and fingolimod) and the control group (n = 37), i.e. patients with MS, untreated because they awaited qualification in the treatment program - de novo MS.

Patients from both groups underwent tests (BD-II, MMSE, FFS) at two time points: at the beginning of the study (I) and after 12 months (II).

The following methods were used: entering the data of patients with MS into the register via the website www.rejsm.pl (the RejSM questionnaire contains questions about demographic, diagnostic and therapeutic data); Beck Depression Inventory (BD-II) assessment; assessment of the cognitive functions of the subjects using the Mini-Mental State Examination (MMSE); assessment of the quality of life using the FACIT-F scale (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; FACIT Fatigue Scale, FFS).

Findings

The study group consisted of 121 women (72.095) and 48 men (27.91%). The ratio of women to men was 2.5. The enrolled patients did not differ significantly in terms of EDSS or the number of relapses they had experienced so far. The frequency of MS in the family also did not differ significantly between the study group and the control group. Comparing the study group to the control group in terms of comorbidities, hypertension and epilepsy were not found to be significantly more frequent. However, there was a significantly higher incidence of thyroid diseases (16.67% vs 0%, $p = 0.01$). There was no significant difference in the frequency of the occurrence of oligoclonal bands between the study group and the control group, as well as their absence. There were no significant differences between the study and control groups in the frequency of abnormal and normal results of visual evoked potentials. Contrast enhancement in the magnetic resonance image after gadolinium administration was significantly more frequent in the treated group compared to the control group (67.42% vs 37.84%, $p < 0.01$, respectively). Patients treated with immunomodulators, compared to untreated patients, were significantly more likely to use analgesic treatment (25.76% vs 2.7%, respectively, $p < 0.01$). However, it was not found that they treated fatigue, spasticity, sphincter dysfunction or antidepressant treatment significantly more often (31.82% vs 24.32%, respectively, $p = 0.25$). There were no significant differences between the Beck Depression Scale, FACIT-F, MMSE scores and gender, marital status, residence, employment and education.

The author's study showed that in patients treated with DMT there was a significant decrease in Beck Depression Scale scores between 0 and 12 months of the study (a decrease from 8.58 ± 0.64 points to 6.63 ± 0.58 points, $p < 0.01$). The change in the depression score is statistically significant for people treated with IFN 1b (decrease from 7.30 ± 1.26 points to 5.43 ± 1.17 points, $p = 0.03$).

In the FACIT scale, there was a significant decrease in the score between 0 and 12 months of the study (decrease from 20.19 ± 0.73 points to 18.93 ± 0.77 points, $p < 0.01$) in patients treated with DMT . Persons treated with IFN 1b achieved a statistically significant change in the FACIT score (decrease from 18.49 ± 1.37 points to 17.03 ± 1.45 points, $p < 0.01$) and glatiramer acetate (decrease from 20.09 ± 1 points) 41 points to 18.49 ± 1.49 points, $p < 0.01$).

In our own study, no significant effect of the treatment on the improvement of the MMSE scale was obtained, both in the group receiving DMT therapy and in the control group. In addition, neither treatment has been shown to be associated with a change in MMSE scores.

In this study, a significant decrease in the Beck Depression Rating Scale was obtained in women (from 9.16 ± 8.09 to 7.17 ± 7.56 , $p < 0.001$) and in men (from 7.18 ± 6.29 to 5.29 ± 5.94 , $p < 0.01$) treated with immunomodulators and in the FACIT-F scale in women (from 20.17 ± 8.78 to 18.84 ± 9.27 , $p < 0.001$) and in men (from 20.24 ± 7.39 to 19.16 ± 8.10 , $p < 0.01$) on DMT therapy. In addition, a significant decrease in the Beck depression score was found in both treated patients from rural areas (from 8.73 ± 8.12 to 6.79 ± 8.27 , $p < 0.001$) and cities (from 8.52 ± 7.44 to 6.55 ± 6.60 , $p < 0.0001$) and for the FACIT-F scale in patients treated from rural areas and cities (from 19.84 ± 9.09 to 18.61 ± 9.22 , respectively, $p < 0, 0001$; from 20.36 ± 8.05 to 19.09 ± 8.81 , $p < 0.0001$).

Conclusions:

1. The use of DMT therapy in patients with relapsing form of MS improves their quality of life.
2. Patients with MS, especially those treated with interferon beta, showed a reduction in symptoms of depression after 12 months of DMT treatment.
3. Patients included in the study also showed a reduction in fatigue symptoms during one year of treatment with glatiramer acetate and interferon-beta.
4. In the studied patients, cognitive functions did not change significantly during DMT therapy.
5. Reduction of depression and fatigue symptoms during DMT therapy applied equally to women and men and was independent of living in a city or a village.
6. The results of the conducted studies suggest that after the diagnosis of MS has been established, patients should implement Disease Modifying Therapy (DMT) as soon as possible in order to improve their clinical condition and quality of life.