

**Tárgy: Dr. Bencsik Krisztina „Pszichopatológiai és epidemiológiai vizsgálatok Sclerosis Multiplexes betegekben Magyarországon” című MTA Doktori értekezésének bírálata**

Bíráló: Dr. Arányi Zsuzsanna, egyetemi tanár, MTA Doktora

Dr. Bencsik Krisztina neurológus szakmai tevékenységének jelentős részét a sclerosis multiplexben (SM) szenvedő betegek ellátásával és a betegséggel kapcsolatos klinikai kutatással töltötte, létrehozta a Szegedi SM Regisztert, továbbá a betegséggel foglalkozó hazai szakmai szervezet, a Magyar Neuroimmunológiai Társaság évtizedek óta aktív és véleményformáló tagja. A doktori értekezés eddigi szakmai életútjának összegzése.

Az értekezés összesen 203 oldal hosszú, amelynek érdemi, a tudományos eredményeket bemutató része 80 oldal. Általános formai kritikus megjegyzéseim közé tartozik az oldalszámozás, valamint az értekezés végén az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények összesített jegyzékének és szcientometriai adatainak (impakt faktor és citáció) hiánya. Az egyéb észrevételeket az egyes fejezetek tárgyalásánál említem.

**A bevezetés** egy rövid összefoglalót ad a betegség patológiai hátteréről, az időben változó diagnosztikus kritériumrendszerekről és a kezelésről, majd a dolgozat témájához szorosabban kapcsolódó SM specifikus psychopathológiai tüneteket és az epidemiológiai vonatkozásokat tárgyalja.

Az SM betegségmódosító terápiáit (DMT) tartalmazó összesítő 3. táblázatban a kezelések első, második és harmadik vonalbeli csoportokra vannak felosztva. Szerencsésebb lett volna a jelenleg elterjedt felosztás szerint mérsékelt hatékonyságú és magas hatékonyságú készítmények szerint besorolni a terápiákat. A terápiás algoritmust bemutató 6. ábra forrása hiányzik, továbbá nem egyértelmű, hogy milyen indokkal (áttörő betegség? egyéb?) történik az eszkaláció.

**Az értekezés tudományos része** két elemre bontható: 1. a sclerosis multiplex betegségterhének egyes doménjeit, így az életminőséget, a kóros fáradékonyságot (fatigue) és a kognitív tüneteket vizsgáló angol nyelvű psychometriai betegkérdőívek

magyar nyelvre történő fordítása és magyarországi viszonyokra való adaptálása, validálása. 2. a validált kérdőívek, valamint a Szegedi SM regiszter és a KSH adatbázisának felhasználásával végzett epidemiológiai kutatások eredményei. Vitathatatlan, hogy a betegek által közölt adatokon alapuló, jó minőségű epidemiológiai kutatásokat csak a vizsgált populáció nyelvi és kulturális sajátosságaira adaptált és validált kérdőívekkel lehet végezni. Mindazonáltal kérdéses, hogy a kérdőívek validálásának folyamata önmagában tudományos tevékenységnek tekinthető-e vagy inkább a kutatás egyik tárgyi feltételének megteremtése.

*SM betegek életminőségét vizsgáló MSQoL-54 kérdőív validálása magyar nyelvre, a magyar SM páciensek egészséggel összefüggő életminőségét befolyásoló tényezők feltárása*

Az MSQoL-54 életminőség kérdőívet annak lefordítása után több centrumban gondozott SM betegek töltötték ki és a válaszokat tudományosan elemezték. Számomra itt a kérdőív validálásának folyamata és a betegek válaszain alapuló epidemiológiai kutatás összemosódik, hisz a validitásra vonatkozó felvetések azonosak egy az SM betegek életminőségét kutató vizsgálat hipotéziseivel.

A kérdőív alkalmazásánál 0-6.5 EDSS pontértékű betegeket választottak be, annak érdekében, hogy a 7 pont feletti, állapotuk súlyossága miatt feltehetően kognitív károsodásban szenvedő betegeket kizárják. Felmerült-e a beválasztásnál, hogy az alacsonyabb EDSS (4,5-6,5) pontértékű betegeknek is lehet kognitív károsodása, főként, ha hosszabb ideje zajlik a betegsége? Figyelembe vették-e a betegségtartamot a beválasztás során?

A módszerek leírásában nincsen részletezve, hogy milyen statisztikai elemzéseket végeztek.

A kérdőív a dolgozat végén teljes egészében megtekinthető (itt a fejlécből hiányzik a kérdőív pontos neve), de a pontozás folyamatáról nincsen információ. Pl. mi a lehetséges ponttartomány, hogyan jönnek ki a feltüntetett pontszámok? A kérdőívben nem jártas olvasó számára így nehezen értelmezhetőek az eredmények.

A táblázatok és ábrák is több magyarázatot, pontosabban címkézést igényelnek. Pl. a 9-10. ábránál mit takar az X tengely? Betegszámot? A 12-15. ábránál milyen mértékegység az X tengely 0-120 skálája, a magasabb vagy az alacsonyabb szám jelent kognitív

károsodást? (A kérdőívben összesen 24 pontot lehet ebben a doménben elérni, ha nincs károsodás, kevesebbet, ha van). A 7-8. táblázatban nincs feltüntetve, hogy a beírt adatok skála pontszámok, ill. hogy a  $p$  érték milyen statisztikai elemzést takar. Hasonlóan a 10-11. táblázatnál nincsen magyarázat a beírt értékekre ( $\beta$ ,  $t$ ,  $p$ , Exp (B)).

#### *A Fatigue Impact Scale (FIS) kérdőív validálása magyar nyelvre*

Ebben a fejezetben az SM egyik jellemző tünetét az ún. fatigue állapotát vizsgálják, amelynek nincsen pontos magyar fordítása, jobb híján kóros fáradékonyságot alkalmaznak. Az értékezésben később röviden a *fáradtság* szó szerepel többször a helyes, a fáradt állapotot jelző *fáradtság* helyett. A kérdőívben magában már a *fáradtság* szó szerepel.

A reteszt során az SM betegek 89% és az kontroll csoport 93%-a töltötte ki a kérdőívet. Az alacsonyabb elemszám okáról a szerző nem ír, csak lemorzsolódás vagy egyéb ok is szerepet játszik-e? Pl. az SM csoportban volt-e relapszus, ill. a relapszus kizáró tényező volt-e?

Itt is szerencsés lett volna egy rövid magyarázat a pontozásról, a lehetséges ponttartományról.

#### *A „Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)” kérdőív validálása magyar nyelvre*

A BICAMS kérdőívvel RRSM kórformájú, remisszióban levő betegek kognitív képességeit vizsgálták kontroll csoporttal összehasonlítva. A betegek 52%-ánál találtak valamilyen kognitív károsodást. Vizsgálták-e, hogy a BICAMS eredmények korreláltak-e a betegség súlyosságával (EDSS)?

#### *Epidemiológiai vizsgálatok magyar SM betegekre vonatkozóan*

##### *Prevalencia*

Dr. Bencsik Krisztina és kutatócsoportja 1993-ban létrehozta a Szegedi SM Regisztert a Csongrád (vár)megyei SM betegek nyilvántartása céljából. A regiszter, hasonlóan a validált kérdőívekhez, epidemiológiai kutatásokra alkalmazható. Az értekezés ezen fejezetének első része a regiszter felépítéséről és a felvitt adatokról szól. Ezt követően a regiszter segítségével meghatározták a megye SM prevalenciáját és egyéb demográfiai

és betegségsspecifikus adatokat 1996-1999-ben, majd a diagnosztikai kritériumok változása után 2013-ban. A prevalencia a két elemzés között növekedést mutat, amely részben betudható az időközben megváltozott diagnosztikai kritériumoknak, de ismeretes, hogy a betegség prevalenciája világszerte növekedést mutat. A disszertáció végén az összefoglalóban derül ki, hogy a munkacsoport elvégzett egy harmadik, 2020-ban megjelent elemzést is, amely még további növekedést igazol a prevalenciában. Ezt a vizsgálatot miért nem tárgyalja a 2022-ben megírt disszertációban? Mi lehet az oka az SM prevalencia növekedésének?

### *Halálozás*

A prevalencia mellett, a Szegedi SM Regiszter és a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adataiból meghatározták az SM betegek halálozási és élettartam kockázatát. A fejezet elején feltüntetett, a vizsgálatra alapuló közlemény címében van egy zavaró elírás, amely szerint a vizsgálat a 1993 és 2003 közötti időtartamot foglalja magában. A későbbi szövegben kiderül, hogy valójában a 1993 és 2013 közötti időszakot vizsgálták. Megállapították, hogy a mortalitási kockázat SM-ben az átlagpopulációhoz képest 2,5-szeres, amely döntően SM-mel összefüggő halálokokkal magyarázható. Egy módszertani kérdésem lenne ezzel kapcsolatban. A mortalitási kockázat, az ún. standardizált halálozási együttható (SMR) kiszámolásához a KSH-ból nyert általános halálozási adatokra és halálokokra is szükség van. A 25-26. táblázatban szerepel az „SM-mel összefüggő várható halálozás” érték, amely szükséges annak igazolásához, hogy az SM betegek magasabb halálozása SM-mel összefüggő okokra vezethető vissza. Hogyan sikerült a KSH általános halálozási adatbázisából az „SM-el összefüggő várható halálozást” kinyerni? Feltételezem, hogy ilyen nyilvántartott kategória nincsen. A megbeszélés utolsó mondata szerint *„Vizsgálati eredményeink is megerősítik, hogy az DMT kezelések nem csak a betegek életminőségét változtatják meg, hanem csökkentik a SM betegséggel összefüggésbe hozható halálozási kockázatát, növelik a páciensek túlélési idejét”*. A DMT kezelés mortalitásra kifejtett hatását hogyan vizsgálták? Erre vonatkozó statisztikai elemzést nem láttam az eredmények ismertetésekor.

### *Kognitív funkciók*

A szegedi és még két magyarországi SM centrum bevonásával a szerző és munkacsoportja vizsgálta az RRSM vagy CIS típusú SM betegek kognitív funkcióit az általuk validált BICAMS kérdőív segítségével. Megállapították, hogy a magyar SM betegek 57,1%-ánál mutatható ki kognitív károsodás. Ez elég magasnak tűnik, bár a kevés rendelkezésre álló nemzetközi adatokkal összhangban van. A betegeket leíró módszertani részből kiderül, hogy a bevásztott 553 beteg közül 90 nem kapott, ill. 481 pedig mérsékelt hatékonyságú DMT kezelést kapott, és csak 97 beteg részesült magas hatékonyságú kezelésben. Lehetséges-e a szerző szerint, hogy a magas hatékonyságú kezelés alacsony aránya összefüggésben van a nagyarányú kognitív károsodással? A szerző a módszertanban leírta, hogy vizsgálták a DMT szerepét (DMT megléte vagy hiánya? vagy külön-külön az egyes kezeléseket?) mint lehetséges prediktív faktort, de az eredményekben erről már nem esik szó.

Továbbá, lehetséges-e, hogy a vizsgálatba bekerültek szekunder progresszív SM betegek is, amely befolyásolhatta az eredményt? A bevásztási kritériumok között van egy ellentmondás (ahogy az első BICAMS vizsgálatnál is), miszerint csak RRSM és CIS betegek választhatók be, ugyanakkor az EDSS maximális értékét 6,5-nál húzták meg. Ahogy az összefoglalásban a szerző is említi, nemzetközi ajánlás szerint 4 és 9 közötti EDSS érték esetén már szekunder progresszív csoportba sorolják a betegeket. A vizsgálat is igazolta, hogy a magas EDSS érték a kognitív diszfunkció egyik prediktora. Ezen multicentrikus vizsgálat eredményei hogyan viszonyulnak a dolgozat első felében ismertetett kisebb elemszámú, hasonló betegcsoporton végzett BICAMS vizsgálat eredményeihez? Megfelelőnek találja-e a szerző a kérdőív eredményeinek reprodukálhatóságát?

**Összefoglalva** dr. Bencsik Krisztina doktori disszertációja magyarországi SM betegeken végzett több évtizedes klinikai kutató munkájának szintézise.

Új tudományos eredménynek fogadom el az alábbiakat:

- Az SM betegek életminősége függ a fizikai fogyatékoság mértékétől (EDSS pontszám és betegség kórformája), a betegségtartamtól és az életkortól. Az életminőség doméneken belül a mentális egészségnek, az általános

egészségnek, a szexuális elégedettségnek és a fizikális állapotnak van a legnagyobb hatása az általános életminőségre.

- A kóros fáradékonyság (fatigue) szignifikánsan magasabb arányban fordul elő SM betegeknél és szignifikáns összefüggést mutat az EDSS értékkel
- SM betegek jelentős részénél, 57,1%-ánál mutatható ki kognitív károsodás. A kognitív károsodás prediktorai a férfi nem, a magas EDSS pontszám és az alacsony iskolai végzettség
- Az SM prevalenciája Magyarországon az elmúlt 25-30 évben folyamatos emelkedést mutat
- Az SM betegek mortalitása az átlagpopulációhoz képest 2,5-szeres, amely döntően SM-mel összefüggő halálokokkal magyarázható. A halálozás és a túlélési idő függ a betegség kórformájától (PPSM-ben kedvezőtlenebb, mint RRSM/SPSM-ben)

Dr. Bencsik Krisztina kutatása rávilágít az SM betegség kevésbé tárgyalt aspektusaira, különös tekintettel a kognitív diszfunkcióra, amely egyben a magyarországi SM beteggondozás holisztikus szemléletét erősíti. Tudományos eredményei és a munkacsoportja által magyar viszonyokra validált, az SM betegek különböző funkcióit vizsgáló kérdőívek jelentős segítséget nyújtanak jövőbeni klinikai kutatásokban, beleértve a gyógyszervizsgálatokat, valamint a hazai orvosszakmai hatóságnak az SM gondozás és kezelés finansziális hátterének megtervezéséhez. A doktori disszertációt nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Budapest, 2024. október 4.



Dr. Arányi Zsuzsanna