

CLINICAL NEUROSCIENCE

70. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2017. NOVEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

A pegilált interferon- β -1a helye a sclerosis multiplex kezelésében (Hungarian)

Simó Magdolna, Iljicsov Anna

Alemtuzumabterápia, 2017 (Hungarian)

Biernacki Tamás, Bencsik Krisztina, Sandi Dániel, Vécsei László

Terápiás algoritmus változása sclerosis multiplexben két esettanulmány alapján (Hungarian)

Biernacki Tamás, Bencsik Krisztina, Kincses Zsigmond Tamás,

Sandi Dániel, Fricska-Nagy Zsanett, Faragó Péter, Vécsei László

Tenziós típusú fejfájás és colitis ulcerosa (Hungarian)

Tajti Jr. János, Látos Melinda, Ábrahám Szabolcs, Simonka Zsolt,

Paszt Attila, Lázár György

A Carlson-féle munkahely-család konfliktus skála magyar nyelvű változatának validálása (English)

Ádám Szilvia, Konkoly Thege Barna

Idegvezetési vizsgálat és a gastrocnemius izom H-reflex-válasza

rheumatoid arthritisben (English)

Ufuk Emre, Özgür Ortancil, Aysun Unal, Sibel Kiran, Perihan Sapmaz,

H. Tugrul Atasoy

Az anyai migrén hatása a gyermekek alvásminőségére (English)

Belma Güngen, Ahmet Yildirim, Yeşim Guzey Aras,

Bilgehan Atılgan Acar, Aysel Tekeşin, Ayşe Burcu Ayaz

Reverzibilis posterior encephalopathy szindróma mint a szisztémás

lupus erythematosus kezdeti megjelenése (English)

Zeynep Özözen Ayas, Ruhsen Öncel Öcal, Aslı Aksoy Gündoğdu

Metronidazol kiváltotta reverzibilis neurotoxicitáset

(English)

Fulya Eren, Mehmet Ali Aldan, Vasfiye Burcu Dogan, Günay Gül,

Hakan Hatem Selcuk, Aysun Soysal

Role of peginterferon- β -1a in the therapy of multiplex sclerosis (Hungarian)

Magdolna Simó, Anna Iljicsov

Alemtuzumab therapy 2017 (Hungarian)

Tamás Biernacki, Krisztina Bencsik, Dániel Sandi, László Vécsei

Change of therapeutic algorithm in sclerosis multiplex based on two case reports (Hungarian)

Tamás Biernacki, Krisztina Bencsik, Zsigmond Tamás Kincses,

Dániel Sandi, Zsanett Fricska-Nagy, Péter Faragó, László Vécsei

Tension-type headache in ulcerative colitis (Hungarian)

János Tajti Jr., Melinda Látos, Szabolcs Ábrahám, Zsolt Simonka,

Attila Paszt, György Lázár

Validation of the Hungarian version of Carlson's Work-Family Conflict Scale (English)

Szilvia Ádám, Barna Konkoly Thege

Nerve conduction study and gastrocnemius H reflex response in

rheumatoid arthritis (English)

Ufuk Emre, Özgür Ortancil, Aysun Unal, Sibel Kiran, Perihan Sapmaz,

H. Tugrul Atasoy

Effect of maternal migraine on children's quality of sleep (English)

Belma Güngen, Ahmet Yildirim, Yeşim Guzey Aras,

Bilgehan Atılgan Acar, Aysel Tekeşin, Ayşe Burcu Ayaz

Posterior reversible encephalopathy syndrome as an initial

manifestation of systemic lupus erythematosus (English)

Zeynep Özözen Ayas, Ruhsen Öncel Öcal, Aslı Aksoy Gündoğdu

A case with reversible neurotoxicity induced by metronidazole

(English)

Fulya Eren, Mehmet Ali Aldan, Vasfiye Burcu Dogan, Günay Gül,

Hakan Hatem Selcuk, Aysun Soysal

CLINICAL NEUROSCIENCE

70. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2017. NOVEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

Hungarian Neurological Society,
Hungarian Neurosurgical Society,
Hungarian Society of Clinical Neurophysiology,
Hungarian Society of Child Neurology,
Hungarian Society of Neuroradiology,
Hungarian Epilepsy League,
Horányi Béla Clinical Neuroscience Society,
Hungarian Stroke Society
and Hungarian Neuroscience Society

•

A Magyar Neurológiai Társaság,
a Magyar Idegsebészeti Társaság,
a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság,
Magyar Gyermeckneurológiai Társaság,
a Magyar Neuroradiológiai Társaság,
a Magyar Epilepszia Liga,
a Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság,
a Magyar Stroke Társaság
és a Magyar Idegtudományi Társaság
HIVATALOS LAPJA

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

Bodosi Mihály Szeged
Janka Zoltán Szeged
Vécsei László Szeged

Ivan Bodis-Wollner New York
György Buzsáki Newark
Balázs Gulyás Stockholm
László Solymosi Würzburg

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság

Banczerowski Péter Budapest
Bereczki Dániel Budapest
Csiba László Debrecen
Csibri Éva Budapest
Deák György Budapest
Dóczi Tamás Pécs
Elekes Károly Tihany
Folyovich András Budapest
Freund Tamás Budapest
György Ilona Debrecen
Halász Péter Budapest
Kenéz József Budapest
Klauber András Budapest
Komoly Sámuel Pécs
Mechler Ferenc Debrecen
Nagy Zoltán Budapest
Nyáry István Budapest
Palkovits Miklós Budapest
Szirmai Imre Budapest
Takáts Annamária Budapest
Tringer László Budapest

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

Alexander A. Borbély Zürich
Maurice Choux Marseilles
Karl Ekblom Stockholm
Franz Gerstenbrand Wien
Georg Gosztonyi Berlin
Andrew Kertesz London, Ontario
Carl Hermann Lücking Freiburg
Fritz Magerl St. Gallen
Jerzy Majkowski Warsaw
Joseph B. Martin Boston
Hans-Jürgen Möller München
Frank Clifford Rose London
Hermann Stefan Erlangen
Arthur D. Steffee Cleveland
Karsten Voigt Tübingen

Regional Editors •
Regionális szerkesztők

Csépány Tünde Debrecen
Janszky József Pécs
Kamondi Anita Budapest
Szok Délia Szeged

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
Impakt faktor: 0,322 (2016)
ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6.
Telefon: (36-62) 545-355; fax: (36-62) 545-597,
e-mail: tajti.janos@med.u-szeged.hu

A Literatura Medica Kiadó az Ideggyógyászati
Szemlében közölt hirdetések tartalmáért nem vállal
felelősséget.

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft+áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft+áfa/év

Csak online előfizetés:
Intézményi 9000 Ft+áfa/év
Egyéni bruttó 6000 Ft/év

A lap egy példánya bruttó 2000 Ft
Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú
bankszámlára utalja át az előfizetési díjat.

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



Kiadja és terjeszti: **LITERATURA MEDICA**
ANNO 1990

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Húvösvölgyi út 75/A
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató
A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: Brys Zoltán
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Kellermann József
Nyomdai munkák:
Vareg Hungary Kft.
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.
1138 Budapest, Dunavirág utca 2-6.

www.eLitMed.hu

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A pegilált interferon- β -1a helye a sclerosis multiplex kezelésében (Hungarian)365
Simó Magdolna, Iljicsov Anna

Alemtuzumabterápia, 2017 (Hungarian)371
Biernacki Tamás, Bencsik Krisztina, Sandi Dániel, Vécsei László

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Terápiás algoritmus változása sclerosis multiplexben két esettanulmány alapján (Hungarian)381
Biernacki Tamás, Bencsik Krisztina, Kincses Zsigmond Tamás, Sandi Dániel, Fricska-Nagy Zsanett, Faragó Péter, Vécsei László

Tenziós típusú fejfájás és colitis ulcerosa (Hungarian) ... 389
Tajti Jr. János, Látos Melinda, Ábrahám Szabolcs, Simonka Zsolt, Paszt Attila, Lázár György

A Carlsón-féle munkahely-család konfliktus skála magyar nyelvű változatának validálása (English)395
Ádám Szilvia, Konkoly Thege Barna

Idegvezetési vizsgálat és a gastrocnemius izom H-reflex-válasza rheumatoid arthritisben (English)409
Ufuk Emre, Özgür Ortancil, Aysun Unal, Sibel Kiran, Perihan Sapmaz, H. Tugrul Atasoy

Az anyai migrén hatása a gyermekek alvásminőségére (English)417
Belma Güngen, Ahmet Yildirim, Yeşim Guzey Aras, Bilgehan Atılğan Acar, Aysel Tekeşin, Ayşe Burcu Ayaz

ESETISMERTETÉSEK

Reverzibilis posterior encephalopathia szindróma mint a szisztémás lupus erythematosus kezdeti megjelenése (English)425
Zeynep Özözen Ayas, Ruhsen Öncel Öcal, Aslı Aksoy Gündoğdu

Metronidazol kiváltotta reverzibilis neurotoxiciásetet (English)429
Fulya Eren, Mehmet Ali Aldan, Vasfiye Burcu Dogan, Günay Gül, Hakan Hatem Selcuk, Aysun Soysal

REVIEW ARTICLES

Role of peginterferon- β -1a in the therapy of multiplex sclerosis (Hungarian)365
Magdolna Simó, Anna Iljicsov

Alemtuzumab therapy 2017 (Hungarian)371
Tamás Biernacki, Krisztina Bencsik, Dániel Sandi, László Vécsei

ORIGINAL ARTICLES

Change of therapeutic algorithm in sclerosis multiplex based on two case reports (Hungarian)381
Tamás Biernacki, Krisztina Bencsik, Zsigmond Tamás Kincses, Dániel Sandi, Zsanett Fricska-Nagy, Péter Faragó, László Vécsei

Tension-type headache in ulcerative colitis (Hungarian) .. 389
János Tajti Jr., Melinda Látos, Szabolcs Ábrahám, Zsolt Simonka, Attila Paszt, György Lázár

Validation of the Hungarian version of Carlson's Work-Family Conflict Scale (English)395
Szilvia Ádám, Barna Konkoly Thege

Nerve conduction study and gastrocnemius H reflex response in rheumatoid arthritis (English)409
Ufuk Emre, Özgür Ortancil, Aysun Unal, Sibel Kiran, Perihan Sapmaz, H. Tugrul Atasoy

Effect of maternal migraine on children's quality of sleep (English)417
Belma Güngen, Ahmet Yildirim, Yeşim Guzey Aras, Bilgehan Atılğan Acar, Aysel Tekeşin, Ayşe Burcu Ayaz

CASE REPORTS

Posterior reversible encephalopathy syndrome as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus (English)425
Zeynep Özözen Ayas, Ruhsen Öncel Öcal, Aslı Aksoy Gündoğdu

A case with reversible neurotoxicity induced by metronidazole (English)429
Fulya Eren, Mehmet Ali Aldan, Vasfiye Burcu Dogan, Günay Gül, Hakan Hatem Selcuk, Aysun Soysal



A folyóirat tartalma a
www.eLitMed.hu portálon érhető el.



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia
támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Biogen Hungary Kft. (364. oldal), Würwag Pharma Kft. (369. oldal és 408. oldal), UCB Magyarország Kft. (388. oldal), Sanofi-Aventis Magyarország Zrt. (394. oldal), CSL Behring Kft. (416. oldal), Magyar Nemzeti Galéria (424. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (2. borítóoldal), Magyar Nemzeti Galéria (3. borítóoldal), Porsche Hungária Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

A folyóirat a következő adatbázisokban szerepel/journal indexed and abstracted in:
Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Neuroscience Citation Index®, Journal Citation Report/Science Edition, ISI Web of Science, MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar

A PEGILÁLT INTERFERON- β -1A HELYE A SCLEROSIS MULTIPLEX KEZELÉSÉBEN

SIMÓ Magdolna, ILJICSOV Anna

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0365> | www.elitmed.hu

ROLE OF PEGINTERFERON- β -1A IN THE THERAPY OF MULTIPLEX SCLEROSIS

Simó M, MD; Iljicsov A, MD

Ideggyogy Sz 2017;70(11–12):365–368.

A pegilált interferon- β -1a a legújabban bevezetett interferonkészítmény a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex (RRSM-) betegek kezelésében. A pegiláció révén a nem pegilált IFN- β -1a-hoz képest javul a farmakodinámiája és a farmakokinetikája, így nő a biohasznosulás, illetve megnyúlik a féléletidő. A készítmény hatásosságát placebóval szemben a kétéves, III. fázisú, multicentrikus, kettős vak, az első év során placebokontrollált, a két-, illetve négyhetente adott peginterferon hatékonyságát és biztonságosságát vizsgáló ADVANCE vizsgálat igazolta. A vizsgálat megállapította, hogy a peginterferon- β -1a hatékonysága két éven keresztül fennmaradt, a kéthetente alkalmazott injekció hatékonyabbnak bizonyult a négyhetente adottnál. A peginterferon szignifikánsan csökkentette a relapszáló vagy progrediáló betegek arányát azokhoz képest, akik egy évvel később kezdték a kezelést. Peginterferon mellett szignifikánsan alacsonyabb volt az új/növekvő MR-laesiók száma a később indított kezeléshez képest. A peginterferon biztonságossági profilja megfelelt az SM-kezelésben már alkalmazott β -interferonok ismert jellemzőinek, a leggyakoribb nemkívánatos, az injekciózással összefüggő hatások a lokális erythema, az influenzaszerű tünetek voltak. A peginterferon- β -1a kéthetenkénti adagolása, ezáltal a lehetséges influenzaszerű mellékhatások ritkább előfordulása miatt javulhat a betegek compliance-e és adherenciája. A pegilált interferon- β -1a bevezetésével egy hatékony, jó mellékhatásprofilal rendelkező készítménnyel bővült a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex betegek számára elérhető terápiás választék.

Kulcsszavak: relapszáló-remittáló sclerosis multiplex, pegilált interferon- β -1a

The subcutaneous peginterferon- β -1a is recently introduced in the therapy of relapsing-remitting multiplex sclerosis (RRMS) patients. Pegylation of IFN β -1a improved pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, resulting in, increased biologic activity and a longer half-life. The efficacy of peginterferon- β -1a was proved by the ADVANCE study – a 2-year Phase 3, multicenter, randomized, double-blind study with a 1-year placebocontrolled period evaluating the efficacy and safety of subcutaneous peginterferon- β -1a administered every 2 or 4 weeks in patients with RRMS. Peginterferon- β -1a efficacy was maintained during the two years, with greater effects observed with every 2 week versus every 4 week dosing. Annualized relapse rate and confirmed disability progression was reduced comparing with patients on delayed treatment. Patients treated with continuous peginterferon- β -1a had fewer new or newly enlarging T2 lesions over 2 years than patients in the delayed treatment group. Adverse events were consistent with the known profiles of IFN β therapies in MS. The most commonly reported adverse events were injection site erythema, influenza-like illness. The less frequent administration is associated with fewer flu-like adverse events, which may improve patients' compliance and adherence. Peginterferon- β -1a could be an effective and safe treatment option for RRMS patients.

Keywords: relapsing-remitting multiplex sclerosis, subcutaneous peginterferon- β -1a

Levelező szerző (correspondent): Dr. SIMÓ Magdolna, Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, 1083 Budapest, Balassa u.6. Telefon: (06-1) 210-0330, e-mail: Simo.magdolna@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2017. április 9. Elfogadva: 2017. július 8.

A relapszáló-remittáló sclerosis multiplex (RRSM) kezelésében az első betegségelfolyást módosító, immunmoduláns készítmény már több mint 20 évvel ezelőtt bevezetésre került¹. Az ezt követő időszakban többféle interferon, illetve a glatiramer-acetát megjelenésével bővült az injekciós formában elérhető terápiás választék.

A Magyarországon forgalomban lévő *első vonalbeli injekciós* interferonkészítmények: subcutan (sc.) interferon- β -1b (Betaferon, Extavia), sc. interferon- β -1a (Rebif), intramuscularis (im.) interferon- β -1a (Avonex). A finanszírozási protokoll szerint relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben az interferon- β indításának feltételei: a. az utóbbi két vagy három éven (a gyógyszer alkalmazási előírásának megfelelően) belül legalább két jelentős klinikai relapszus volt. b. A beteg állapota a Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skála szerint legfeljebb 5,5 (EDSS \leq 5,5, azaz a járástávolság segítség nélkül legalább 100 m)².

Az interferon- β (IFN) -készítmények hatékonyságát, illetve biztonságosságát a RRSM kezelésében nemcsak a randomizált gyógyszervizsgálatok, hanem a bevezetésük óta eltelt több mint 20 év klinikai gyakorlata is igazolta.

Mindkét tulajdonságuk indokolja az injekciós készítmények létjogosultságát a per os adható immunmoduláns gyógyszerek térhódítása idején is.

Az interferon- β kisméretű fehérje, gyorsan ürül a vesén keresztül, emiatt gyakran kell adagolni. A beadás frekvenciája (másnaponta vagy hetente 3 \times sc., illetve hetente 1 \times im.) ronthatja az adherenciát, hasonlóan az injekciós mellékhatásokhoz (elsősorban lokális bőrreakciók)³.

Az interferonok palettáján a legújabb készítmény a pegilált interferon- β -1a⁴. A pegiláció során egy polietilén-glikol-oldalláncot „illesztenek” az alapmolekulához, ezáltal a nem pegilált IFN- β -1a-hoz képest javul a farmakodinámiája és a farmakokinetikája, így nő a biohasznosulás, illetve megnyúlik a féléletidő⁵⁻⁷.

Az ADVANCE vizsgálat

A III. fázisú, kétéves, multicentrikus, randomizált, kettős vak, az első év során placebokontrollált ADVANCE vizsgálat^{8, 9} igazolta a peginterferon (PEG-IFN) hatékonyságát és biztonságosságát a sclerosis multiplex kezelésében.

A vizsgálatban az első év során a betegek placebót vagy peginterferon- β -1a (125 μ g sc.) kezelést kaptak két- vagy négyhetente. A betegeket 2009. június és 2011. november között választották be a vizsgálatba. Összesen 1512 beteget randomi-

záltak: 500-an placebót, 512-en kéthetente peginterferont, 500-an négyhetente peginterferont kaptak. A beválasztási kritériumok a következők voltak: 18–65 éves kor, RRSM-kórlefordulás, 0–5,0 EDSS-érték, a beválasztás előtti három évben legalább két klinikai esemény, ebből legalább egy megelőző év során. A betegek 88%-a (1332 beteg) fejezte be a 48 hetes kezelési periódust.

A vizsgálat elsődleges végpontja az éves relapszusráta alakulása volt a 48. héten. Másodlagos végpont volt az új vagy növekvő T2-laesiók száma (a kiindulási koponya-MR-hez viszonyítva), a relapszáló, továbbá a progresszióval jellemezhető betegek aránya. Ezenkívül elemezték a biztonságosságot, a tolerabilitást, a neutralizáló antitestek kialakulását, az életminőséget és a farmakokinetikát/farmakodinámiát is.

Eredmények: A korrigált éves relapszusráta 0,397 (95% CI 0,328–0,481) volt a placebocsoportban, míg szignifikánsan alacsonyabb, 0,256 (0,206–0,318) a kéthetente, illetve 0,288 (0,234–0,355) a négyhetente terápiát kapó csoportban. A 12 hét után megerősített progresszióval jellemezhető betegek aránya a 48. héten 0,105 (standard error, SE 0,0142) volt a placebo- és 0,068 (0,0119) mindkét, terápiában részesülő csoportban.

Az első éves eredmények alapján⁸ a peginterferont kapó betegek csoportjában a klinikai és MR-vizsgálatok eredményei szignifikánsan jobbak voltak a placebocsoportéhoz képest: csökkent az éves relapszusráta (ARR), a relapszusok és a progresszió rizikója, valamint az új, illetve növekvő T2-laesiók száma. Az első év során a kétheti adagolású peginterferon mellett mind a relapszusok, mind az MR-végpontok tekintetében jobb eredmény igazolódott a négyhetente adott injekcióval szemben. A PEG-IFN biztonságossága nem különbözött a piacon már elérhető interferonokétól.

Nemkívánatos hatások: A placebót kapó betegek 83%-ánál, míg a két-, illetve négyhetente PEG-IFN-kezelésben részesülők 94%-ánál jelentettek nemkívánatos hatást, beleértve a relapszusokat is. A leggyakoribb, injekciózással összefüggő nemkívánatos hatás az injekció helyén fellépő bőrreakció, az influenzaszerű tünetek, a láz és a fejfájás volt. A placebót kapó betegek 15%-a, míg a PEG-IFN-nal kezeltéknél a kétheti adagolásnál a betegek 11%-a, valamint a négyheti adagolásnál 14%-a esetében jelentkezett súlyos nemkívánatos esemény, úgymint relapszus, pneumonia, illetve uroinfekció. Emellett enyhe májenzim-emelkedés és fehérvérsejtszám-csökkenés fordult elő a terápiát kapó csoportokban.

Egyéves kezelést követően a placebokaron levő betegeket újrarandomizálták kéthetente, illetve

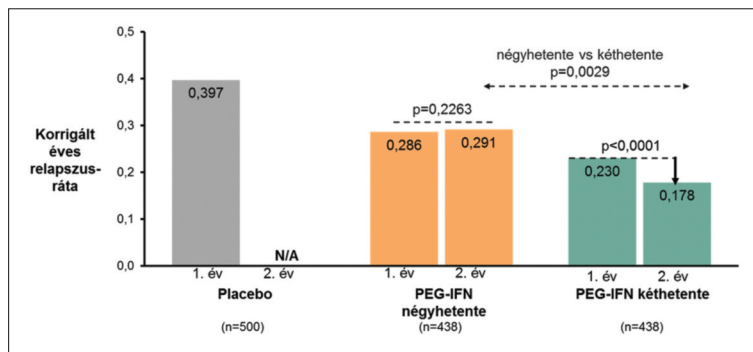
négyhetente adott peginterferon- β -1a-terápiára, az eredetileg hatóanyagot kapó betegek továbbra is a korábbi frekvenciával alkalmazták az injekciót újabb egy éven át.

A második év eredményei alapján⁹ a peginterferon- β -1a klinikai és neuroradiológiai hatékonysága az egyéves kezelést követően is fennmaradt. Az első évhez képest a kéthetente terápiát kapók csoportjában az éves relapszusráta tovább csökkent, míg a négyhetente kezelt körében megegyezett az első évben tapasztalttal (1. ábra). A 12 hét után megerősített progresszió előfordulása kisebb volt a peginterferonnal kezelt csoportokban, mint a korábban placebót kapók esetében. Az új, illetve növekvő T2-laesiók száma az első évhez képest tovább csökkent a 2. évben a kezdettől terápiában részesülők körében; ez a javulás kifejezettebb volt a kétheti alkalmazás mellett (2. ábra).

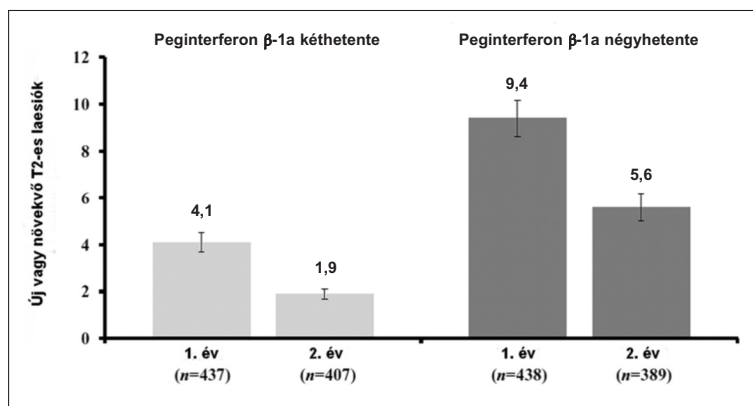
A PEG-IFN biztonságossága, valamint a nemkívánatos hatások előfordulása a második év során megegyezett az első évben tapasztalttal. A leggyakoribb nemkívánatos hatások a 2. évben is ugyanazok voltak: az injekció helyén jelentkező erythema, influenzaszerű tünetek, láz, fejfájás.

Összefoglalva, az ADVANCE vizsgálat eredményeiből megállapítható volt, hogy a peginterferon- β -1a hatékonysága két éven keresztül fennmaradt, ezen idő alatt szignifikánsan csökkentette a relapszáló vagy progrediáló betegek arányát azokhoz képest, akik egy évvel később kezdték a kezelést. Peginterferon mellett továbbá szignifikánsan alacsonyabb az új/növekvő MR-laesiók száma a később indított kezeléshez képest. A peginterferon biztonságossági profilja megfelelt az SM-kezelésben már alkalmazott β -interferonok ismert jellemzőinek.

Az ALLOW, IIIb fázisú, az USA-ban végzett multicentrikus open-label vizsgálat során¹⁰ az influenzaszerű tünetek, illetve egyéb nemkívánatos hatások előfordulását vizsgálták olyan RRSM-betegekben, akik nem pegilált interferonkészítményekről váltottak pegilált interferon- β -1a-ra. A közölt eredmények szerint a betegek 90%-a nem panaszolt új vagy kifejezettebb influenzaszerű tünetet a korábbi kezeléshez képest. Az influenzaszerű tünetek, valamint a helyi injekciós reakciók enyhék vagy mérsékelt intenzitásúak voltak. Az influenzaszerű tünetek átlagosan 12-13 órával az injekció



1. ábra. A korrigált éves relapszusráta az ADVANCE vizsgálat első és második évében. (Forrás: Kieseier, Bernd C, et al, 2018, CC BY-NC 3.0)



2. ábra. Az új, illetve növekvő T2-laesiók száma az ADVANCE vizsgálat első, illetve második évében. (Forrás: Kieseier, Bernd C, et al, 2018, CC BY-NC 3.0)

beadása után léptek fel, és átlagosan 17 órán át tartottak.

A peginterferon- β -1a alkalmazása során a leggyakoribb injekciós helyi reakció az erythema kialakulása, emellett lokális fájdalom, illetve viszketés jelentkezhet. A bőrpír késleltetve, általában az injekció beadását követően 1–4 nappal lép fel. Az ALLOW vizsgálat úgynevezett Delphi-analízise során¹¹ a vizsgálok véleménye szerint az erythema a betegek napi aktivitására minimális hatással bír, mindazonáltal fontos a betegek felvilágosítása a várható helyi bőrreakciókról, azok kezeléséről.

Az injekciós formában adható interferon- β -készítmények a sclerosis multiplex kezelésében, az úgynevezett első vonalbeli szerek közé tartoznak. Hatékonyságuk tekintetében nincs szignifikáns különbség¹². Biztonságosságukat a sclerosis multiplexes betegek kezelése során nemcsak a randomizált gyógyszervizsgálatok, hanem a bevezetésük óta eltelt több mint 20 év klinikai gyakorlata is igazolta.

A peginterferon- β -1a bevezetésével a korábban alkalmazott interferonokhoz képest egy ritkábban (kéthetente 1 sc. injekció), kényelmesen adagolható szerrel bővült az öninjekciós formában adható immunmoduláns készítmények sora. A klinikai vizsgálatok igazolták a készítmény hatásosságát placebohoz képest. Az irodalmi adatok elemzéséből, illetve network metaanalízisből nyert eredmények alapján¹³ a peginterferon a nem pegilált formákkal, illetve a glatiramer-acetáttal összemérhető hatékonysággal rendelkezik. Az injekciózáshoz köthető nemkívánatos hatások megegyeznek a többi interferon alkalmazása során tapasztaltakkal.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy az injekció helyén fellépő erythema, illetve az influenzaszerű tünetek az injekció beadását követően nem azonnal, hanem hosszabb latenciával jelentkezhetnek. A peginterferon- β -1a kisebb frekvenciájú adagolása, ezáltal a lehetséges mellékhatások ritkább előfordulása miatt javulhat a betegek compliance-e és adherenciája.

Mindezek alapján megállapítható, hogy egy hatékony, jó mellékhatásprofilal rendelkező készítménnyel bővült a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexes betegek számára elérhető terápiás választék.

IRODALOM

1. *The IFNB Multiple Sclerosis Study Group*. Interferon- β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43(4):655-61. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.655>
2. <http://site.oep.hu/prot2/23> A sclerosis multiplex diagnosztikája és kezelése. Finanszírozási protokoll. (letöltés ideje: 2017. április 5.)
3. *Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW*. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2013;19:S24-40. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.s1.S24>
4. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140718129034/anx_129034_hu.pdf Alkalmazási előírás (letöltés ideje: 2017. április 5.)
5. *Hu X, Miller L, Richman S, et al*. A novel PEGylated interferon- β -1a for multiple sclerosis: Safety, pharmacology, and biology. *J Clin Pharmacol* 2012;52:798-808. <https://doi.org/10.1177/0091270011407068>
6. *Caliceti P, Veronese FM*. Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)protein conjugates. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:1261-77. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(03\)00108-X](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(03)00108-X)
7. *Kieseier BC, Calabresi PA*. PEGylation of interferon- β -1a: A promising strategy in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2012;26:205-14. <https://doi.org/10.2165/11596970-000000000-00000>
8. *Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al*. Pegylated interferon- β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from ADVANCE, a randomized, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13:657-65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7)
9. *Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko AA, Pelletier J, Liu S, et al*. Peginterferon- β -1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Multiple Sclerosis Journal* 2015;21(8):1025-35. <https://doi.org/10.1177/1352458514557986>
10. *Naismith RT, Hendin B, Wray S, Huang D, You X, Werneburg B*. Low Risk of New Flu-like Symptoms in Patients Transitioning from Non-pegylated to Pegylated Interferon- β -1a and Mitigation with Scheduled Naproxen. Consortium of Multiple Sclerosis Centers 2016 Annual Meeting Jun 1-Jun 4, 2016 National Harbor, MD. Poster: SX12
11. *Hendin B, Huang DR, Wray S, Naismith RT, Rosenblatt S, Zambrano, et al*. Subcutaneous peginterferon β -1a injection-site reaction experience and mitigation: Delphi analysis of the ALLOW study. *Neurodegener Dis Manag* 2017; 7(1):39-47. <https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0032>
12. *Limmroth V, Putzki N, Kachuck NJ*. The interferon- β therapies for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: are they equally efficacious? A comparative review of open-label studies evaluating the efficacy, safety, or dosing of different interferon- β formulations alone or in combination. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4(5):281-96. <https://doi.org/10.1177/1756285611413825>
13. *Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, et al*. A Network meta-analysis of efficacy and evaluation of safety of subcutaneous pegylated interferon- β -1a versus other injectable therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS ONE* 10(6): e0127960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127960>

ALEMTUZUMABTERÁPIA, 2017

BIERNACKI Tamás¹, BENCSIK Krisztina¹, SANDI Dániel¹, VÉCSEI László^{1, 2}

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

²MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0371>

www.elitmed.hu

ALEMTUZUMAB THERAPY 2017

Biernacki T, MD; Bencsik K, MD; Sandi D, MD;
Vécsei L, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2017;70(11–12):371–380.

A sclerosis multiplex (SM) krónikus, központi idegrendszeri gyulladással és demyelinisatióval járó autoimmun, neurodegeneratív megbetegedés. Az SM betegség természetes lefolyását tekintve heterogén. Változatos tünettanának köszönhetően megjósolhatatlan formában és mértékben befolyásolja a betegek fizikai és kognitív állapotát. Az SM új fenotípus-klasszifikációja szerint két fő csoportot különítünk el. A relapszáló-remittáló (RR) és a progresszív kórformát. Az RR-csoporton belül elkülönítünk aktív, valamint inaktív betegséget. A betegség aktivitását klinikailag és radiológiailag lehet bizonyítani. Inaktívnak tekintjük egy páciens betegségét akkor, ha teljesíti a „no evidence of disease activity” (NEDA) 3-ban foglalt kritériumokat; azaz MRI-n vizsgált paraméterekben nem látható progresszió, a beteg relapszusmentes, valamint a beteg fizikai állapota stabil. Az SM terápiájában napjainkban zajlik egy paradigmaváltás, melynek célja egy személyre szabott, az adott beteg betegségaktivitásának megfelelő, korai, leghatásosabb terápia alkalmazása. A magas betegségaktivitást mutató betegek esetén korai és eskalációs terápiaként is egy új lehetőség az alemtuzumabkezelés. Az alemtuzumab hatásosságát két fázis III-as (CARE-MS I–II) vizsgálat igazolta, melyekben hetente háromszor subcutan adott interferon- β -1a-val hasonlították össze. Ezekben mind a relapszusráta (CARE-MS I–II), mind a progresszió (CARE-MS II) szempontjából, mind a vizsgált MR-paraméterekben (CARE-MS I–II) szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult, mint az interferonkészítmény. Az alemtuzumabbal kezelt betegek 32, illetve 39%-ánál sikerült elérni a NEDA3 állapotot a CARE-MS II, illetve I első két évében. A két vizsgálat négyéves kiterjesztése végén ez az érték a CARE-MS I esetében 39%-ról 60%-ra, míg CARE-MS II esetében 32%-ról 55%-ra emelkedett. Jelen munkánk célja, hogy javaslatot terjesszünk a neurológusok elé az SM-betegek egyénre szabott kezelésére egy, a

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, immune-mediated disease of the central nervous system comprising of inflammation, demyelination and neurodegeneration. The natural history of MS is heterogenous. Owing to the vast range and severity of the symptoms MS can cause the effect of the disease on one's cognitive and physical status is unpredictable. According to the new, phenotype based classification two subgroups can be distinguished; relapsing-remitting (RR) and progressive MS. Relapsing-remitting MS can be further divided into active and inactive disease. The activity of the disease can be proven either clinically and/or by radiological means. A patient's disease is considered inactive, if it fulfills the criteriae set in the “no evidence of disease activity-3” (NEDA-3) concept, meaning that no progression can be seen on the MRI scans, the patient is relapse free and there is no worsening on any disability scale. Nowadays a paradigm shift can be seen in the treatment of MS. The aim of this shift is to provide each and every patient with the most potent medication best suiting his/her illness as soon as possible. Alemtuzumab offers a great option as either a first line treatment or as escalation therapy for patients with a highly active disease. The efficacy of alemtuzumab was proven in two phase III trials (CARE-MS I, II), where it was compared to subcutaneous interferon β -1a, administered three times weekly. In both studies alemtuzumab was superior to subcutaneous interferon β -1a in terms of relapse rate reduction, in all scouted MRI parameters. In the CARE-MS II trial it was found superior in terms of progression slowing. In the studies' first 2 years 32% and 39% of the alemtuzumab treated patients managed to achieve the NEDA-3 state (data from CARE-MS II and I respectively). At the end of the 4 year extension of both studies these numbers have increased to 60% and 55% respectively. The aim of our synopsis is to suggest neurologists an evi-

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. VÉCSEI László, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. E-mail: vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2017. április 27. Elfogadva: 2017. július 14.

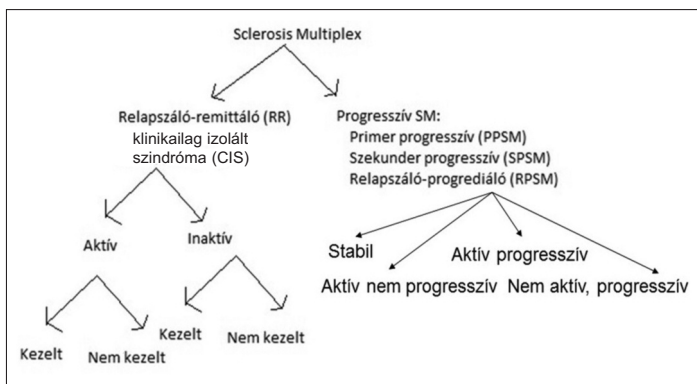
legfrissebb evidenciákon alapuló terápiás algoritmus alapján, továbbá, hogy ebbe az algoritmusba elhelyezzük az SM terápiájába a közelmúltban bevezetett alemtuzumabot.

Kulcsszavak: sclerosis multiplex, alemtuzumab, terápiás ajánlás, gyógyszerismertető, klinikai hatékonyság, NEDA-3

A sclerosis multiplex (SM) krónikus, központi idegrendszeri gyulladással és demyelinisatióval járó autoimmun, neurodegeneratív megbetegedés. A fiatal felnőttkorban a traumát követően a leggyakoribb rokkantságot okozó kórkép. Az összpoptulációt tekintve ritka megbetegedésnek számít, 2013-ban Csongrád megyében a standardizált prevalenciája 83,7/100 000 volt¹.

Az SM a betegség természetes lefolyását tekintve heterogén. Rendkívül változatos tünettanának köszönhetően megjósolhatatlan formában és mértékben befolyásolja a betegek fizikai és kognitív állapotát, emocionális státuszát, mindennapi életvitelüket és az egészséggel összefüggő életminőségüket.

Az első, fenotípusra vonatkozó klasszifikáció 1996-ban jelent meg², ez alapján relapszó-remittáló, relapszó-progresszív, szekunder progresszív és primer progresszív kórfomát különböztetünk meg. Ezt a kórforma szerinti beosztást elsősorban klinikai vizsgálati protokollnak szánták, de rövid idő alatt a napi gyakorlat részévé vált. Ekkor még nem állt rendelkezésünkre sem MR-, sem egyéb biomarker, amellyel elkülöníthetők volna az egyes fenotípusokat. Az elmúlt húsz évben az SM természetes kórlefordulásáról³ és patomechanizmusáról szerzett ismereteink alapján szükségessé vált egy új fenotípusra vonatkozó terminológia.



1. ábra. A sclerosis multiplex fenotípus szerinti klasszifikációja

dence based guideline, a therapeutic algorithm to be used when they give their MS patients the very best, personalised treatment, and also to appoint the recently introduced alemtuzumab to its proper place in the algorithm.

Keywords: multiple sclerosis, alemtuzumab, therapeutic guideline, drug review, clinical efficacy, NEDA-3

Ennek létrejötté az International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis of the European Committee for Treatment and Research in MS (ECTRIMS) és a United States National Multiple Sclerosis Society (NMSS), valamint az Americas Committee for Treatment and Research in MS (ACTRIMS), és a Multiple Sclerosis International Federation (MSIF), illetve a Multiple Sclerosis Society of Canada (MSSC) konszenzusa alapján történt⁴.

Az új klasszifikáció az SM két fő fenotípusát különíti el. Az egyik a relapszó-remittáló (RRSM), a másik a progresszív kórforma. Az SM első klinikai megjelenését klinikailag izolált szindrómának (CIS) tartjuk, amit az RRSM spektrumába sorolunk. A progresszív kórfomák spektrumába tartozik a primer progresszív SM (PPSM), a szekunder progresszív SM (SPSM), valamint a relapszó-progresszív SM (RPSM)^{5,6}.

Az RRSM-csoporton belül elkülönítünk aktív, valamint inaktív betegséget. A betegség aktivitását klinikailag és radiológiailag lehet bizonyítani. A klinikai aktivitás kimondásához bizonyított relapszusnak kell bekövetkeznie, és/vagy EDSS-progresszióknak kell jelentkeznie. A radiológiai aktivitás bizonyításához MRI-felvételen legalább egy új gadolíniumhalmozó T1-laesiónak és/vagy új T2-laesiónak és/vagy a már meglévő T2-laesió(k) növekedésének kell jelentkeznie⁵.

Inaktívnak tekintjük egy beteg betegségét akkor, ha az teljesíti a NEDA-3-ban (No Evidence of Disease Activity) foglalt kritériumokat, azaz MRI-n vizsgált paraméterekben nem látható progresszió, a beteg relapszusmentes, valamint a beteg fizikai állapota stabil, a különböző rokkantsági skálákon nem észlelhető romlás⁵ (1. ábra).

Jelenlegi terápiás stratégia

Az SM terápiájában napjainkban zajlik egy, a reumatológiában az elmúlt évtizedben látotthoz hasonló paradigmaváltás. Mostanáig egy sokkal unifor-

mabb, kevésbé személyre szabott eszkalációs terápiás séma alapján történt a betegek gyógyszerének kiválasztása. Eddig az adott egyén betegségének aktivitását figyelmen kívül hagyva az elérhető terápiák mellékhatásprofilja, esetleges előző farmakonok hatástalansága, gyógyszer-intolerancia alapján került beállításra egy adott terápia. A kezelés minden esetben egy első vonalbeli farmakkal indult, hatástalanság, vagy intolerancia esetén lehetett váltani másik első vonalbeli gyógyszerre, vagy másodvonalbeli terápiára. Első vonalba tartoztak a legjobb mellékhatásprofilal, ugyanakkor a betegek egy részénél kisebb terápiás hatásossággal, alacsonyabb relapsusráta-csökkentő hatással rendelkező, a fizikai állapotromlást kevésbé lassító gyógyszerek; a β 1a-b interferonok⁷⁻¹¹, a glatiramer-acetát^{12, 13}, a dimetil-fumarát¹⁴⁻¹⁷, valamint a teriflunomid^{18, 19}. A β -interferon-1b volt az első, RISM kezelésére törzskönyvezett gyógyszer. A potensebb, azonban súlyosabb mellékhatásokkal rendelkező újabb farmakonokhoz képest jobban tolerálható. Munkacsoportunk kimutatta, hogy a napi gyakorlatban a betegek egy részénél a farmakon a relapsusrátát 80%-kal, a progressziót pedig 67%-kal csökkenti²⁰. Amennyiben egy első vonalbeli gyógyszer mellett a betegnek áttörő betegsége alakult ki (terápia mellett betegségaktivitás észlehető), vagy mellékhatások miatt nem tolerálta az adott farmakont, úgy lehetett váltani másik első vonalbeli gyógyszerre, vagy az aktivitás alapján „eszkalálni” egy kedvezőtlenebb mellékhatásprofilal rendelkező, azonban potensebb másodvonalbeli kezelésre. A másodvonalbeli farmakonok közé a fingolimod^{21, 22} és a natalizumab²³⁻²⁵ tartoznak.

Az elmúlt években az SM patomechanizmusát és természetes kórlefolyását vizsgáló kutatások igazolták, hogy azok a betegek, akiknek betegségük első két évében csak egy relapszusuk volt, több mint 20 évvel élnek tovább, mint azok, akik három, vagy annál több relapszust szenvedtek el ezen idő alatt. Bizonyítást nyert továbbá, hogy EDSS 3 pont elérése után – ami az axonkárosodás irreverzibilisé válását jelenti, de a beteg még enyhe neurológiai deficitűnetekkel rendelkezik –, a megelőző betegségaktivitástól függetlenül, minden esetben közel azonos sebességgel progrediál a kórkép³. A betegek állapotának stabilizálására, az SM progressziójának megfékezésére és a későbbi rokkantság kialakulásának megelőzésére leginkább tehát az EDSS 0 és 3 pont közötti stádiumban, a betegség elején van lehetőségünk³. Megkérdőjelezhetővé vált az eddigi gyakorlat, miszerint még bizonyítottan nagyon aktív betegség esetén is első vonalbeli kezelést alkalmaztunk, majd csak újabb relapszus, vagy progresszió esetén váltottunk hatásosabb, a beteg

ség aktivitásának megfelelő kezelésre, félve az esetleges súlyosabb mellékhatásoktól. Szükségessé vált tehát szemléletmódunk megváltoztatása, a régi gyógyszerelési sémát felváltani látszik egy új, alapjaiban más megközelítést alkalmazó kezelési stratégia.

A jelenleg körvonalazódó terápiás stratégia központjában a beteg és betegségének aktivitása áll. Minden esetben fel kell mérni az adott beteg betegségének súlyosságát radiológiai eredményei, relapszusai, betegségének progressziója alapján, és a várható, maradandó egészségkárosodás megelőzése érdekében választjuk ki a betegségaktivitásnak legmegfelelőbb terápiát. A legfrissebb, 2016-os európai (ECTRIMS) ajánlás a neurológus kezébe adja a választás jogát, hogy a rendelkezésére álló összes információ alapján minden esetben személyre szabja a kezelést, a betegségaktivitáshoz és a beteg adherenciájához, compliance-éhez igazítsa a terápiát⁴.

Jelenlegi kezelési stratégiánk célja tehát a magas betegségaktivitással rendelkező betegek mihamarabbi, megfelelő hatásosságú farmakkal történő kezelése, az aktivitásmentesség elérése és fenntartása. Enyhébb betegségaktivitás esetén továbbra is megkezdhetjük a terápiát a „rég” első vonalbeli szerekkel, majd szükség szerint eszkalálhatunk. Nagyon aktív, várhatóan rossz prognózisú betegség esetén a beteg terápiáját az első vonalbelieknél potensebb gyógyszerrel is indíthatjuk a betegségaktivitás megszüntetése, valamint a beteg számára jobb prognózis elérése érdekében. Az első nagyhatékonyságú monoklonális antitest, a natalizumab bevezetésekor munkacsoportunk javaslatot fogalmazott meg az új farmakon sclerosis multiplex terápiában történő alkalmazására^{26, 27}. Jelen munkánk célja, hogy az SM-betegek egyénre szabott kezelésére ismételten egy, a legfrissebb evidenciákon alapuló terápiás algoritmust adjunk a neurológusok kezébe, továbbá, hogy ebbe az algoritmusba elhelyezzük az SM terápiájába a közelmúltban bevezetett alemtuzumabot²⁸.

Alemtuzumab

HATÁSMECHANIZMUS

Az alemtuzumab a CD52-es polipeptid antigénellenes humanizált monoklonális ellenanyag. A CD52 nagy mennyiségben található meg az érett B- és T-lymphocytákon, sokkal kisebb mennyiségben az NK-sejteken, valamint az összes többi sejten, amik a veleszületett immunitásban játszanak szerepet. Alemtuzumabkezelést követően így az adaptív

immunrendszer sejtjei szelektíven depletálódnak, miközben a természetes immunitás nem sérül, ezáltal csökken a sclerosis multiplex következtében kialakult gyulladás. A kezelést követő 3–12 hónap alatt következik be B- és T-sejtek újratermelődése. A B-sejtek repopulációjához körülbelül három hónapra, a CD4⁺ sejtekére körülbelül 30 hónapra, míg a CD8⁺ sejtekére pedig átlagosan 61 hónapra van szükség^{2–31}. Ez a lassú újratermelődés az oka az alemtuzumab egyedi adagolásának, valamint ezért 1-2 évvel a kezelést követően emelkedik meg az autoimmun megbetegedések kockázata.

KLINIKAI HATÉKONYSÁG

Három nagy klinikai tanulmány vizsgálta az alemtuzumab hatékonyságát (**1. táblázat**), mindhárom vizsgálatban 44 µg subcutan β-1a-interferonnal hasonlították össze. A CAMMS223^{32, 33}-as vizsgálatban az alemtuzumabkaron 112, a kontrollkaron 111 beteg volt, a CARE-MS I³⁴ tanulmányban pedig 376, illetve 187 beteg volt. Mindkét vizsgálatba korábban betegségmódosító terápiával nem kezelt betegek kerültek felvételre. A CARE-MS II³⁵ vizsgálatba olyan 426 beteg került beválasztásra, akiknek áttörő betegségük volt, a kontrollkaron itt 44 µg β-1a-interferont használó 202 beteg volt. A CARE-MS I³⁶ négyéves utánkövetési periódusát 349 beteg, míg a CARE-MS II szintén négyéves utánkövetési periódusát^{37, 38} 393 beteg fejezte be. Az alemtuzumabot a betegek ciklusokban kapják, az első évben öt egymást követő napon naponta 12 mg kerül beadásra. Az első ciklust követően évente egyszer lehet ismét kezelni a beteget, ekkor már 36 mg-os dózisban három napra egyenlően elosztva. A CARE-MS I vizsgálat kiterjesztésében részt vevő betegek 73%-a csak az alap két ciklus, 21%-a három ciklus, míg 5%-uk összesen négy ciklus terápiában részesült³⁶. A CARE-MS II négyéves utánkövetésében a 393 résztvevő beteg 67,7%-a részesült az alap két dózis kezelésben, 24,2%-uk kapott még egy további ciklus farmakont, míg 7,4%-uk kapott összesen négy ciklus alemtuzumabot^{37, 38}.

Az alemtuzumab infúziókénti 12 mg-os dózisban 44 µg β-1a-interferonhoz képest 49–66%-kal csökkentette a relapszusrátát, valamint a vizsgált 2–6 éves periódusban a betegek 68–87%-a volt relapszusmentes, ez 19–32%-kal több, mint β-1a-interferon esetében^{32–35}. A CARE-MS I és II vizsgálat négyéves kiterjesztése végén az alapvizsgálat-hoz képest a relapszusmentes betegek száma kilenc, illetve 14%-kal emelkedett, tovább bizonyítva az alemtuzumab hosszú távú hatékonyságát^{36–38}.

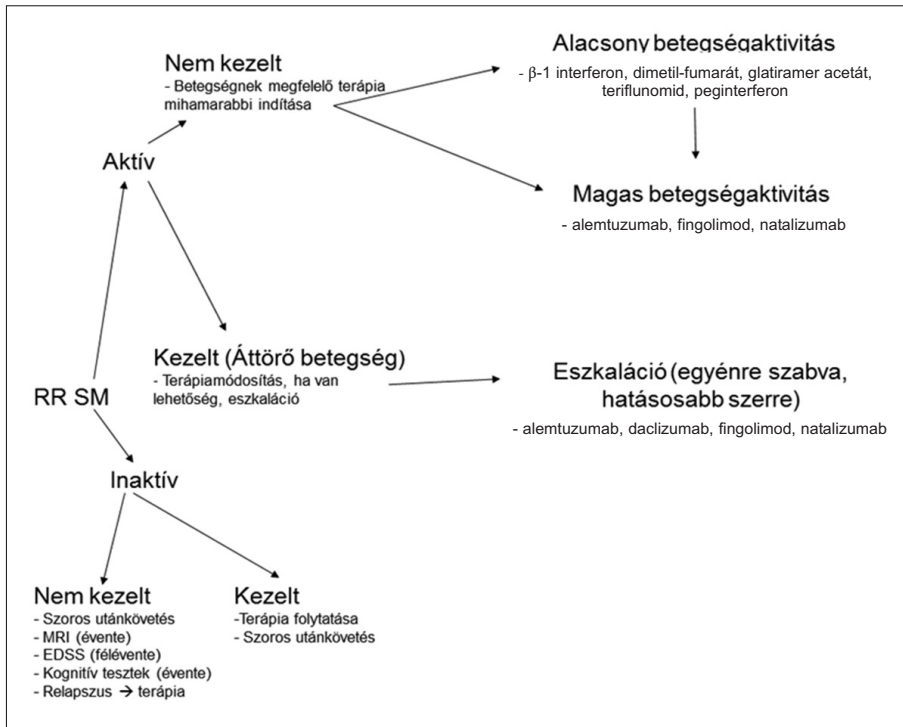
Az interferonhoz képest a klinikailag definitív

rokkantsági állapotban bekövetkező romlást a CARE-MS I vizsgálatban 30%-kal, a CARE-MS II-ben 42%-kal, míg a CAMMS223-ban 69%-kal csökkentette az alemtuzumab^{32–35}. Az EDSS-skálán a vizsgálat előtti állapothoz képest alemtuzumabkezelést követően vagy nem történt állapotváltozás, vagy javulás következett be^{32–35}. A CAMMS223-as vizsgálat két éve alatt β-1a-interferont használó betegek EDSS-pontszáma átlagosan 0,46 pontot emelkedett, míg az alemtuzumabkezelést kapó betegeknél 0,15 pontot csökkent^{32, 33}. A CARE-MS I két éve alatt a mindkét vizsgált karon átlagosan 0,14 pontot csökkent a betegek EDSS-pontszáma³⁴, a CARE-MS II vizsgálat első két évében az interferont használó betegeknél 0,24 pontos növekedés, az alemtuzumabbal kezelték között pedig átlagosan 0,17 pontos csökkenés következett be az EDSS-pontszámában³³. A CARE-MS I és II négyéves kiterjesztésében az EDSS-pontszámcsökkenés mérséklődött, a CARE-MS I első két évében látott 0,14 pontról 0,09 pontra mérséklődött a csökkenés, a CARE-MS II-ben pedig 0,17 pontról 0 pontra mérséklődött a változás mértéke az EDSS-skálán^{36–38}. Az alemtuzumabbal kezelt betegek éves agyi atrófiájának a mértéke a CARE-MS I vizsgálatban 42%-kal³⁹, míg a CARE-MS II-ben 24%-kal⁴⁰ volt alacsonyabb a kontrollpopulációhoz viszonyítva. Az alemtuzumab az összes vizsgált MR-paraméter alapján hatékonyabb az interferonhoz képest, a betegek átlagosan 70-77%-ának volt radiológiailag inaktív a betegsége, az interferonnal kezelt betegeknél látott 47–59%-hoz képest^{39–43}. Az alemtuzumabbal kezelt betegek 32, illetve 39%-ánál sikerült elérni a NEDA3 állapotot a CARE-MS II, illetve I első két évében^{34, 35}. A két vizsgálat négyéves kiterjesztése végén ez az érték a CARE-MS I esetében 39%-ról 60%-ra, míg CARE-MS II esetében 32%-ról 55%-ra emelkedett^{36–38}.

A CARE-MS II vizsgálat eredményei alapján subcutan β-1a-interferonnal összehasonlítva az alemtuzumab az összes vizsgált rokkantsági skálán (EDSS, MSFC, SLCLA) hatékonyabbnak bizonyult^{44, 45}. Szintén a CARE-MS II vizsgálat során nyert adatok alapján igazolódott, hogy az alemtuzumab rokkantságot csökkentő hatása nem a relapszusráta csökkenésével függ össze, mint a β-1a-interferonnal kezelt betegek esetén. Feltehetőleg az alemtuzumab gyulladásgátló hatása mellett a kezelést követően termelődő, központi idegrendszerbe bejutó immunsejtek is szerepet játszanak benne, mivel több fajta neuroprotektív, neurotrophikus faktort termelnek, melyek elősegítik a remyelinistiót. A pontos hatásmechanizmus azonban jelenleg nem teljesen tisztázott⁴⁶.

1. táblázat. Alemtuzumabvizsgálatok összefoglaló eredményei

	CAMMS223 kiterjesztés öt év utánkövetés		CARE-MS I kétéves vizsgálat		CARE-MS I kiterjesztés		CARE-MS II kétéves vizsgálat		CARE-MS II kiterjesztés	
	SC β-1a IFN 44 µg	12 mg alemtuzumab	SC β-1a IFN 44 µg	12 mg alemtuzumab	négy év utánkövetés	12 mg alemtuzumab	SC β-1a IFN 44 µg	12 mg alemtuzumab	négy év utánkövetés	12 mg alemtuzumab
Betegszám	111	112	187	376	349	202	426	393		
Éves relapsusráta (ARR)	0,35	0,12	0,39	0,18	0,14	0,52	0,26	0,23		
Relatív ARR-csökkenés (β-1a interferonhoz képest)		(p>0,0001) 66%	(p<0,0001) 55%		49%					
Relapsusmentes betegek	41%	68%	59%	78%	87%	47%	65%	79%		
				(p<0,0001) 8%	17%	21%	13%	24%		
Betegek legalább hat hónapig tartó fizikai állapotromlással (CDW)	38%	16%	11%	8%						
Relatív CDW-rizikó-csökkenés (β-1a interferonhoz képest)		69%	30%			42%				
Betegek legalább hat hónapig tartó fizikai állapotjavulással (CDI)	-	(p=0,0005)	27%	23%	30%	13%	29%	41%		
				(p=0,5192)			(p=0,0084)			
EDSS-pont-változás	0,46	-0,15	-0,14	-0,14	-0,09	0,24	-0,17	0		
		(p=0,0056)		(p=0,97)			(p<0,0001)			
Gd-halmozódó-laesio-mentes betegek	-	-	81%	93%	87%	78%	91%	89%		
Új/növekvő T2-laesio-mentes betegek	-	-	60%	78%	71%	48%	76%	70%		
Új T1-hipointenzív-laesio-mentes betegek	-	-	82%	93%	85%	74%	93%	86%		
MRI-vel aktivitásmentes betegek	-	-	59%	77%	70%	47%	76%	70%		
				(p<0,0001)			(p<0,0001)			
Évenkénti agyállományvesztés (medián)	-	-	-1,49%	(p<0,0001) -0,87%	-1,134%	-0,81%	(p<0,0001) -0,62%	-0,882%		
Relatív agyi atrófiacsökkenés (β-1a interferonhoz képest)	-	-	-	(p<0,0001) 42%	-	-	24%	-		
Betegségaktivitástól mentes betegek (NEDA-4)	-	-	27%	39%	60%	14%	32%	55%		
Új ciklus terápia szükségessége	-	6%	-	-	26%	-	-	32%		



2. ábra. Terápiás algoritmus RRSMBetegek kezeléséhez

BIZTONSÁG MELLÉKHATÁSOK, TOLERABILITÁS

Az alemtuzumabnak többnyire jól kiszámítható és kezelhető mellékhatásprofilja van. A farmakon legfontosabb mellékhatása a hatásmechanizmusából adódóan gyakoribb szekunder autoimmun megbetegedések. A kezelés mellékhatásai három nagy csoportra bonthatóak: infúziós szövödményekre, fertőzőes megbetegedésekre és autoimmun megbetegedésekre.

A leggyakoribb mellékhatás, az infúzióval kapcsolatos reakció, a három legnagyobb vizsgálat összesített adatai alapján a betegek 91%-ában fordult elő (837 az összesen vizsgált 919 betegből)^{47, 48}. A leggyakoribb infúzióval kapcsolatos reakció: hiperszenzitivitás, citokinfelszabadulás. Ezek kivédése, illetve enyhítése céljából minden betegnek premedikációban kell részesülnie⁴⁹⁻⁵¹.

A kezelés megkezdése előtti este minden beteg 100 mg methylprednisolon-, 500 mg paracetamol, 20 mg pantoprazol- (vagy 20 mg famotidin), 5 mg levocetirizin-, 200 mg acyclovir per os előkezelésben kell, hogy részesüljön. A terápia első három napján az infúzió beadása előtt a betegnek 1000 mg, a 4-5. napon 500 mg methylprednisolont adunk intravénásan. Premedikációként minden terápiás napon 2x500 mg paracetamol per os, 2x5 mg levocetirizin, 2x20 mg pantoprazol (vagy famotidin), 2x200 mg acyclovir kerül beadásra a betegeknek.

Az alemtuzumabkezelés befejezte utáni héten az antihisztamin és antipyreticum adása mérlegelendő. Az acyclovirkezelés a terápiát követően még egy hónapig szükséges, de az első hónapot követően további adása a fehérvérsejtszám és lymphocytaszám ismeretében mérlegelendő^{50, 51}.

Fertőzések legnagyobb számban az első infúzió beadását követő első hónapban fordultak elő, majd az idő előrehaladtával egyre ritkábbá váltak⁵²⁻⁵⁴. Az esetek többségében nem súlyos húgyúti (18,1%) és felső légúti (19,1%) infekció alakul ki. A kontrollpopulációhoz képest gyakrabban fordultak elő herpeses zoster, valamint orális herpesz megbetegedések is, ennek kivédése érdekében a kezelés alatt, valamint azt követően minimum egy hónapig napi 2x200 mg acyclovir szedése szükséges^{33, 35, 52-54}.

Egy átlagosan hét évig (33-144 hónap) tartó utánkövetéses vizsgálat során a betegek 47,7%-ánál jelentkezett valamilyen kései kezdetű autoimmun megbetegedés⁵⁵. Az autoimmun megbetegedések esélyét, jelenleg is zajló kutatások szerint, feltételezhetően növeli a kezelés előtti magas IL-21-szérumkoncentráció⁵⁶. Az autoimmun betegségek közül leggyakrabban pajzsmirigy megbetegedések – hypo- és hyperthyreoidismus egyaránt – fordultak elő. A CAMMS223-as vizsgálat négyéves utánkövetése alatt a betegek 30%-ánál^{32, 33}, a CARE-MSI és II vizsgálatok négyéves utánkövetése során pedig a betegek 36%-ánál fordult elő, a kezelést követő 12-48 hónapon belül, legtöbbször 24-36 hónappal az utolsó infúziót követően³⁶⁻³⁸. Az alemtuzumab következtében kialakult hyperthyreosisok 36,7%-a spontán szűnt, 40,1%-a gyógyszeres kezelés hatására gyógyult, 33,2%-a pedig műtétet és/vagy radiojód-ablációt igényelt⁵⁷. A potenciálisan kialakuló pajzsmirigy megbetegések felismerése céljából háromhavi rendszerességgel szükséges a laboratóriumi vizsgálatokban a pajzsmirigyfunkciók ellenőrzése⁵⁷⁻⁵⁹. Immuntrombocytopeniás purpura (ITP) a kezelés alatt álló betegek mintegy 2,3%-ában fordult elő. A CAMMS223-as vizsgálatban hat betegnél³², a CARE-MSI-ben három esetben³⁴, a CARE-MSII-ben pedig hét betegnél diagnosztizáltak ITP-t³⁵ 1-16 hónappal az utolsó infúziót követően. Egy esetet leszámítva, ami intracranialis vérzés miatt

halállal végződött, az ITP vagy spontán, vagy a standard kezelés hatására gyógyult. A CARE-MS I és II, valamint a CAMMS223-as vizsgálatok négyéves kiterjesztése során összesen 20 alkalommal írtak le ITP-t, 4–44 hónappal az utolsó infúziót követően. Egy esetben spontán, 19 esetben konzervatív terápia hatására az összes beteg meggyógyult^{33, 36–38}. Az ITP felfedezésében nagyon fontos szerepe van a betegek felvilágosításának, fel kell hívni az alemtuzumabbal kezelt betegek figyelmét az ITP klinikai tüneteire, úgymint a spontán jelentkező petechiás vérzések, a szokásosnál tovább vérző sérülések, valamint a szokatlanul nagy kiterjedésű haematomák fontosságára, valamint arra, hogyha ilyen tapasztalnak, mihamarabb keressék fel kezelőorvosukat. Az esetlegesen kialakuló ITP időbeni felismerése miatt havi rendszerességgel szükséges a kvantitatív vérkép ellenőrzése. Immun-nephropathiák a klinikai vizsgálatok, valamint négyéves kiterjesztésük során a betegek 0,3%-ában fordultak elő^{32–38}. A potenciálisan életveszélyes megbetegedések mihamarabbi felismerése érdekében havi rendszerességgel kell vizeletvizsgálatot végezni, laboratóriumi vizsgálattal ellenőrizni a vesefunkciókat^{58, 59}. Az autoimmun vese-, pajzsmirigybetegek, valamint az ITP mellett egy 34 éves beteg esetében 1-es típusú diabetes mellitus és a korábban kapott alemtuzumabkezelés között derült fény ok-okozati kapcsolatra⁶⁰. Szintén egy esetben jelentkezett progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML). A beteg, akinél PML-t diagnosztizáltak alemtuzumabot megelőzően natalizumabkezelésben részesült, valamint a betegről készült MR-felvételek retrospektív elemzése alapján a PML már az alemtuzumabkezelés előtt elkezdődött. A szakirodalomban jelenleg nincs adat, mely ok-okozati összefüggést állítana fel a PML és az alemtuzumabterápia között⁶¹.

ADAGOLÁS

Az alemtuzumabot a többi jelenleg elérhető terápiától eltérően összesen két, kivételes esetben három ciklusban kell adni. Első alkalommal öt, egymást követő napon alkalmanként 12 mg, összesen 60 mg alemtuzumab kerül intravénásan beadásra. Ezt követi egy évvel később a második ciklus, amikor három egymást követő napon napi 12 mg alemtuzumabot

adunk be a betegnek. Egyéni mérlegelés alapján az utolsó infúziót követően 12 hónappal lehetőség van a kezelés ismétlésére, ekkor újból napi 12 mg kerül beadásra három egymást követő napon. Minden adag gyógyszer intravénás perfúzorral kerül beadásra négy óra alatt, minden infúziós napon a fentebb leírt premedikáció elvégzése kötelező⁵¹.

KIEGÉSZÍTŐ VIZSGÁLATOK

Az SM-betegek szokásos rutin vizsgálatain felül a kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a beteg védettségét tuberculosissal, hepatitis B-vel, valamint varicella-zosterrel szemben. Amennyiben a beteg nem védett, úgy vakinációra van szükség a terápia indítása előtt. A beteg laboratóriumi eredményében ellenőrizni kell a pajzsmirigy- és vesefunkciókat, kvantitatív vérképet, valamint vizeletvizsgálatot kell elvégezni. Fogamzóképes korú nők esetén terhességi teszt elvégzése is kötelező. Alemtuzumabkezelés megkezdése előtt minden esetben baseline megállapítás céljából koponya-MR-felvétel elkészítése kötelező, a vizsgálat évente megismétlése szükséges^{51, 62, 63}.

Az utolsó ciklus terápia után négy éven keresztül fokozottan kell figyelni a fertőzőes megbetegedéseket, havi rendszerességgel ellenőrizni kell a kvantitatív vérképet, vesefunkciót, vizeletvizsgálatot kell végezni. Szintén négy éven keresztül, háromhavonta kell ellenőrizni a pajzsmirigy-funkciókat. Nőknek a kezelést követő négy hónapon belül feltétlen kerülni kell a teherbe esést^{51, 58, 59}.

JAVALLATOK

Jelenleg az alemtuzumab javasolt első választandó terápiás lehetőségként azon aktív betegséggel rendelkező RRSM-betegeknek, akiknek a kezelést megelőző két évben kettő súlyos relapszusa volt, MR-vizsgálata aktivitást igazolt, valamint olyan, már kezelt SM-betegeknek, akiknek a megelőző jelenleg első és/vagy másodvonalbeli kezelés mellett klinikailag és/vagy MRI-vel betegségaktivitás igazolódott⁵¹.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*A kézirat nem gyógyszercélg támogatásával készült.
Támogató: GINOP-2.3.2-15-2016-00034.*

IRODALOM

1. Zsiros V, Fricska-Nagy Z, Füvesi J, Kincses ZT, Langane É, Paulik E, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Csongrád County, Hungary. *Acta Neurologica Scandinavica* 2014;130(5):277-82. <https://doi.org/10.1111/ane.12219>
2. Lublin FD, Reingold SC Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46(4):907-11.
3. Scafari A, Neuhaus A, DeLuca GC, Muraro PA, Ebers GC. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013;70(2):214-22. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.599>
- 4.ECTRIMS and EAN join forces to formulate the first European MS treatment guidelines 17 September 2016, London: The 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (MS).
5. Ntranos A, Lublin F Diagnostic Criteria, Classification and Treatment Goals in Multiple Sclerosis: The Chronicles of Time and Space. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:90. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0688-8>
6. Lublin et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83:278-86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
7. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). A phase III trial of intramuscular recombinant interferon β as treatment for exacerbating-relapsing multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. *Mult Scler* 1995; 1(2):118-35. <https://doi.org/10.1177/135245859500100210>
8. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon β -1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39(3):285-94. <https://doi.org/10.1002/ana.410390304>
9. Simon JH, Jacobs LD, Champion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, et al. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon β -1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43(1):79-87. <https://doi.org/10.1002/ana.410430114>
10. Simon JH, Lull J, Jacobs LD, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, et al. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon β -1a. *Neurology* 2000;55(2):185-92.
11. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon β -1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-relapsing multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8(10):889-97. Epub 2009 Sep 2. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70226-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70226-1)
12. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-relapsing multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45(7):1268-76. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.7.1268>
13. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998;50(3):701-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.3.701>
14. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al; DEFINE study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1098-107.
15. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol* 2013;260(9):2286-96. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6968-1>
16. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol* 2013; 260(9):2297-305. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6954-7>
17. Arnold DL, Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study. *J Neurol* 2014;261(9):1794-802. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7412-x>
18. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al, TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365(14):1293-303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014656>
19. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP, et al; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(11):1625-32. <https://doi.org/10.1177/1352458512450354>
20. Bencsik K, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Rajda C, Losonczy E, Török M, Vécsei L. Short communication: treatment of relapsing-relapsing multiple sclerosis 96 patients with IFN- β -1b: results of a 6-year follow-up. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26(2):96-100. PMID:16487029. <https://doi.org/10.1089/jir.2006.26.96>
21. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387-401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>
22. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, et al; TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon β -1a in relapsing-relapsing multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011;10(6): 520-9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70099-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70099-0)
23. Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, et al; AFFIRM Investigators. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007;68(17):1390-401.
24. O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9): 899-910.
25. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8(3):254-60. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70021-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70021-3)

26. Rajda C, Bencsik K, Vécsei L, et al. A natalizumab alkal-mazása sclerosis multiplexben. *Ideggyogy Sz* 2008;61(5-6):204-8.
27. Karácsony M, Bencsik K, Vécsei L. Natalizumabterápia, 2013. *Ideggyogy Sz* 2014;67(7-8):220-8, PMID:25509362
28. Illés Z, Sejbaek T, Csepány T. Alemtuzumab: egy új terápia előnyei és kihívásai sclerosis multiplexben. *Ideggyogy Sz* 2015;68(5-6):155-64.
<http://dx.doi.org/10.18071/68.0155>
29. Hu Y, Turner MJ, Shields J, et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology* 2009;128(2):260-70. Recommendations for Alemtuzumab Use in Clinical Practice 47
30. Turner MJ, Lamorte MJ, Chretien N, et al. Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice. *J Neuroimmunol* 2013;261(1-2):29-36.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.04.018>
31. Klotz L, Meuth SG, Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis: a focus on alemtuzumab. *Clin Immunol* 2012;142(1):25-30.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.04.006>
32. Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012;78(14):1069-78.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824e8ee7>
33. Boyko AN, on behalf of the CaMMS223 Study Group. Alemtuzumab's durable efficacy in multiple sclerosis four years after last treatment cycle. ECTRIMS Meeting. 19–22 Oct 2011; Amsterdam, the Netherlands; P931.
34. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon β 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819-28.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)
35. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1829-39.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
36. Compston A, Giovannoni G, Arnold D, et al. Durable effect of alemtuzumab on clinical outcomes in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 4-year follow-up of CAREMS I. In: 67th annual meeting of the American Academy of Neurology; 18–25 Apr 2015; Washington, DC: S4.007.
37. Havrdova E, Giovannoni G, Arnold D, et al. Durable effect of alemtuzumab on clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who relapsed on prior therapy: 4-year follow-up of CARE-MS II. In: 67th annual meeting of the American Academy of Neurology; 18–25 Apr 2015; Washington, DC: P7.276.
38. Traboulsee A, Coles A, Cohen J, et al. Durable effect of alemtuzumab on MRI outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who relapsed on prior therapy: 4-year follow-up of CARE-MS II. In: 67th annual meeting of the American Academy of Neurology; 18–25 Apr 2015; Washington, DC: 2015: P7.249.
39. Arnold D, Brinar V, Cohen J, et al. Effect of alemtuzumab vs. Rebif on brain MRI measurements: results of CARE-MS I, a phase 3 study. In: 64th annual meeting of the American Academy of Neurology; 21–24 Apr 2012; New Orleans (LO):S11.006.
40. Arnold D, Cohen J, Coles A, et al. Effect of alemtuzumab vs. Rebif on brain MRI measurements: results of CARE-MS II. ECTRIMS Meeting; 10–13 Oct 2012; Lyon, France; P877.
41. Coles A, Arnold D, Cohen J, et al. Alemtuzumab slows brain volume loss over 4 years despite most relapsing-remitting multiple sclerosis patients not receiving treatment for 3 years. In: 67th annual meeting of the American Academy of Neurology; 18–25 Apr 2015; Washington, DC: P7.263.
42. Arnold D, Traboulsee A, Coles A, et al. Durable effect of alemtuzumab on MRI activity in treatment-naive active relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 4-year follow-up of CARE-MS I. In: 67th annual meeting of the American Academy of Neurology; 18–25 Apr 2015; Washington, DC: P7.246.
43. Traboulsee A, Coles A, Cohen J, et al. Durable effect of alemtuzumab on MRI outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who relapsed on prior therapy: 4-year follow-up of CARE-MS II. In: 67th annual meeting of the American Academy of Neurology; 18–25 Apr 2015; Washington, DC: 2015: P7.249.
44. Fox EJ, Wynn D, Coles AJ, Palmer J, Margolin DH, Investigators C. Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2016;363:188–94.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.025>
45. Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology* 2016;87(19):1985-92.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003319>
46. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis Multiple Sclerosis Journal 2014;21(1):22-3.
<https://doi.org/10.1177/1352458514549398>
47. Mayer L, Casady L, Clayton G, et al. Management of infusion-associated reactions in alemtuzumab-treated relapsing-remitting multiple sclerosis patients. ACTRIMS-ECTRIMS Meeting; 10–13 Sept 2014; Boston, MA, USA; P880.
48. Caon C, Namey M, Meyer C, et al. Prevention and management of infusion-associated reactions in the comparison of alemtuzumab and rebif efficacy in multiple sclerosis (CARE-MS) program. *Int J MS Care* 2015;17(4):191-8.
<https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-030>
49. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12(5):601-9.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-601>
50. McEwan L, Caon C, Chieffe C, et al. Best practices in alemtuzumab administration: practical recommendations for infusion in patients with multiple sclerosis. *J Infusion Nursing* 2016;39(2):93-104.
<https://doi.org/10.1097/NAN.000000000000127>
51. EMA. Lemtrada (alemtuzumab): EU summary of product characteristics. 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf. Accessed Oct 2015.
52. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon β -1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359(17):1786-801.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802670>
53. ClinicalTrials.gov. An extension protocol for multiple sclerosis patients who participated in Genzyme sponsored studies of alemtuzumab. 2009. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930553>. Accessed Oct 2015.
54. Havrdova E, Arnold D, Hartung H, et al. Infection risk with alemtuzumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: pooled results from the CARE-MS I and II trials. ECTRIMS Meeting; 2–5 Oct 2013; Copenhagen, Denmark; P603.
55. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Har-

- ding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014 May 21:jnnp-2014.
56. Jones JL, Chia-Ling P, Cox AL, Thompson SA, Ban M, Shawcross J et al. Coles. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). *J Clin Invest* 2009;119(7):2052-61. <https://doi.org/10.1172/JCI37878>
 57. Mahzari M, Arnaout A, Freedman MS. Alemtuzumab induced thyroid disease in multiple sclerosis: a review and approach to management. *Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 2015;42(05):284-91.
 58. Sanofi Genzyme. Lemtrada (alemtuzumab): REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) program. 2016. Available from: <https://www.lemtradarems.com/>. Accessed 3 Aug 2016.
 59. US FDA. Lemtrada (alemtuzumab): risk evaluation and mitigation strategy (REMS). 2014:1-82. <http://www.fda.gov>. Accessed Nov 2014.
 60. Malmeström C, Andersson BA, Lycke J. First reported case of diabetes mellitus type 1 as a possible secondary autoimmune disease following alemtuzumab treatment in MS. *J Neurol* 2014;261(10):2016-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s00415-014-7448-y>. Epub 2014 Aug 1. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7448-y>
 61. Berger B, Elovaara I, Fredrikson S, McGuigan C, Moiola L, Myhr K, et al. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from european multiple sclerosis experts. *CNS Drugs* 2017;31:33-50. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0394-8>
 62. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, et al. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81(10):872-6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a35215>
 63. EMA. Lemtrada assessment report. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf. Accessed 28 Oct 2015.

TERÁPIÁS ALGORITMUS VÁLTOZÁSA SCLEROSIS MULTIPLEXBEN KÉT ESETTANULMÁNY ALAPJÁN

BIERNACKI Tamás¹, BENCSIK Krisztina¹, KINCSES Zsigmond Tamás¹, SANDI Dániel¹, FRICSKA-NAGY Zsanett¹, FARAGÓ Péter¹, VÉCSEI László^{1,2}

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

²MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0381> | www.elitmed.hu

CHANGE OF THERAPEUTIC ALGORITHM IN SCLEROSIS MULTIPLEX BASED ON TWO CASE REPORTS

Biernacki T, MD; Bencsik K, MD; Kincses ZT, MD; Sandi D, MD; Friczka-Nagy Z, MD; Faragó P, MD; Vécsei L, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2017;70(11–12):381–387.

Esetismertéseinkben két betegünk kórtörténetén keresztül szeretnénk bemutatni az alemtuzumab használatát, legyen az első vonalbeli terápiaként, vagy eszkalációs stratégia során másodvonalon alkalmazva. Két páciensünk kórlefordulása markánsan eltér egymástól. Az első páciensünk betegsége kezdetben benignusnak tűnt, majd klinikailag és MRI-vel is magas aktivitást mutatott, eszkalációs stratégia részeként került sor alemtuzumabkezelésére. Második páciensünk betegsége ezzel szemben már kezdetektől fogva magas aktivitást mutatott mind klinikailag, mind radiológiailag. Rossz prognózisú kórlefordulást előrevetítve, az ő esetében már igen hamar, betegsége korai fázisában alemtuzumabterápiára került sor.

Kulcsszavak: esettanulmány, sclerosis multiplex, terápiás ajánlás, alemtuzumab, benignus SM

The aim of our case reports is to demonstrate the therapeutic use and possibilities one has with alemtuzumab, should it be used either as a first or second line therapy. Our first patient's disease in the beginning seemed to be benign. It was not the case however, over several years the disease showed high activity both radiologically and clinically, she was treated with alemtuzumab as part of an escalation-based therapeutic strategy. The second patient's disease on the other hand showed formidable activity since the very beginning both radiologically and clinically. Therefore we were facing a very disastrous prognosis on the long run, accordingly he received alemtuzumab treatment very early into his illness.

Keywords: case report, sclerosis multiplex, therapeutic guideline, alemtuzumab, benign MS

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. VÉCSEI László, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Telefon: +36-62-545-348, +36-62-545-351, fax: +36-62-545-597. E-mail: vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2017. április 27. Elfogadva: 2017. július 14.

Az alábbi két esetismertetés célja bemutatni az alemtuzumabterápia indikációját a betegségaktivitási spektrum két szélén elhelyezkedő eseteken keresztül. Az első beteg kórlefordulása hosszú éveken keresztül „benignusnak” tűnt, majd magas betegségaktivitást mutatott. A második beteg kezdetektől

mind klinikailag, mind MRI-vel magas aktivitású volt. A két eset kapcsán bemutatjuk terápiás szemléletmódunk folyamatos revíziójának szükségességét az egyre bővülő kezelési lehetőségeink, valamint a rendelkezésünkre álló egyre fejlettebb vizsgáló- és utánkövetési módszerek miatt.

Esetismertetés I. 49 éves nőbeteg

A beteg anamnézise 1989-ben kezdődött, 21 éves korában jelentkezett mindkét alsó végtag zsibbadása, mely spontán szűnt. Három évvel később, 1992-ben jelentkezett bal oldali neuritis optica, ekkor koponya-CT-vizsgálat történt, MR-vizsgálati lehetőség hiányában, az illetékes területi ellátási kötelezettséggel rendelkező kórházban, ami kórosat nem igazolt. Ezt követően hat évig tünet- és panaszmentes volt, 1998-ban zajlott ismételt mindkét alsó végtag zsibbadásával járó relapszusa. Klinikákra kivizsgálás és gondozásbavétel céljából 2000. 03. 10-én került, újból jelentkező alsó végtagi zsibbadás, merevségérzés miatt. A beteg anamnézise alapján felmerülő SM diagnózist az elvégzett vizsgálatok támogatták. A beteg VEP-vizsgálata jobb nervus opticuson megnyúlt latenciát, kifejezett oldalkülönbséget mutatott. A liquor mennyiségi analízise emelkedett IgG-indexet, izoelektromos fókuszálás pedig oligoclonalis gammopathiát igazolt. Az ekkor elkészült koponya-MR- (1 Tesla készülék) felvételeken több, T2-szekvencián hiperintenzív laesio ábrázolódt. Az akkori Poser¹ diagnosztikus kritériumok alapján az SM diagnózisa bizonyított volt, a 11 év kórtörténet alatti négy, szenzoros relapszus benignus SM gyanúját keltette². Benignus SM-nek nevezhető a kórkép akkor, ha a beteg EDSS-pontszáma 10 év alatt nem érte el a 2,5, vagy 15 év alatt a 3 pontot. Munkacsoportunk adatai alapján 2001-ben a benignus SM prevalenciája Csongrád megyében 15% volt³. A betegnek 2001 és 2002-ben is volt 1-1 szenzoros relapszusa, azonban ezek egyike sem igényelt hospitalizációt, szteroidterápiát, így a benignus SM diagnózisa továbbra is fennállt. Immunmoduláns terápia nem került beállításra az akkori terápiás protokollnak megfelelően, a beteg EDSS-pontszáma 0 volt.

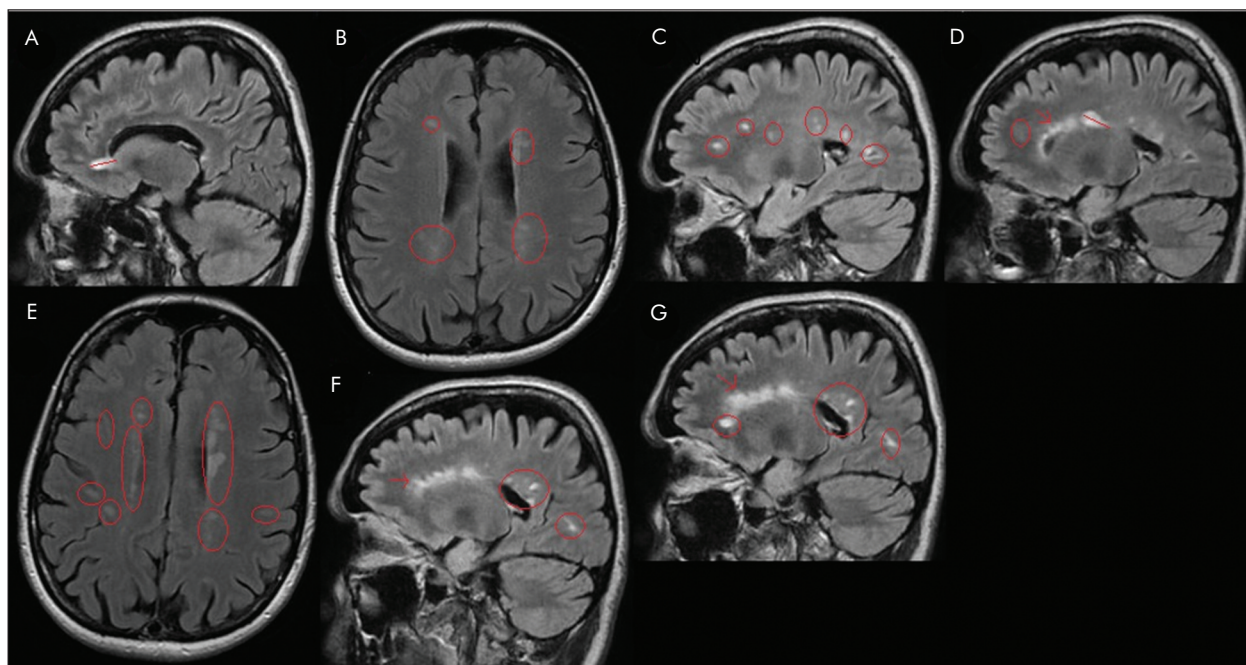
A beteg a következő hat évben tünet- és panaszmentes volt, 2006-ban elkészült kontroll-koponya-MR-felvételeken periventricularisan és subcorticalisan is 6-8 mm nagyságú, T2- és FLAIR-szekvenciákon hiperintenzív laesiók ábrázolódtak kontraszthalmozás nélkül. A korábbi felvételhez viszonyítva több laesiót észleltünk, de a kontrollvizsgálat jobb felbontóképességű MR-készülékkel készült, így a progresszió nem volt bizonyított, a beteg klinikailag relapszusmentes volt, ezért betegségmódosító kezelés nem jött szóba. A beteg következő relapszusa 2008 októberében jelentkezett. Neurológiai státuszában ekkor bal oldali hemiparesis (4/5-ös izomerő), bal oldali végtagokban ataxia, bal oldalon Babinski-reflex volt észlelhető. EDSS-pontszáma 3,5 pont volt. Megadózisú szteroidterápiában részesült (3 g intravénás methylprednisolon

kapott, melyet napi 64 mg követett 10 napig per os). Az alkalmazott terápia hatására a beteg állapota javult (EDSS-pontszáma 0-ra csökkent), immunmoduláns kezelés beállítására még ekkor sem került sor, mivel csak két igazolt relapszusa volt nyolc év alatt.

A következő relapszus 2009. augusztus 8-án jelentkezett, alsó végtagi gyengeség, ataxia formájában, ekkor az EDSS 2,5 pont volt. Ismételt megadózisú szteroidkezelésben részesült, mely hatására állapota javult, de nem vált tünetmentessé, EDSS-értéke 2 pont volt egy hónappal a szteroidkezelést követően. Mivel a betegnek egy éven belül kettő szteroidkezelést igénylő relapszusa zajlott, ezért a benignus SM diagnózist elvetettük, betegséget relapszáló-remittáló, aktív SM-nek vélelmeztük⁴, glatiramer acetát került beállításra subcutan adagolásban napi 20 mg. A betegségmódosító kezelés megkezdése előtt kontroll-koponya-MR-felvétel készült (**1.A ábra**).

A beteg állapota fél évig stabil volt, a beteg 2010. március 16-án került ismételt felvételre osztályunkra mind a négy végtagjára kiterjedő zsibbadás, tetraparesis miatt, EDSS-pontszáma ekkor 5 pont volt. Panaszai kezdetét infekció, lázas állapot nem előzte meg. Ismételt parenteralis methylprednisolon-kezelésre került sor, összesen 5 grammot kapott intravénásan, majd 10 napig per os 64 mg-ot. A kezelést követően a beteg piramispályatünetei szanálódtak, de cerebellaris maradványtünetei rögzültek. A relapszust követően EDSS-pontszáma 2,5-re javult. A kontroll-MRI (**1.B ábra**) jelentős progressziót igazolt. A felvételeken összesen több mint 40 intracranialis laesio ábrázolódt, ezért 2010. május 25-én natalizumabterápia indult. Natalizumabkezelés mellett a betegnek relapszusa, EDSS- és MR-progressziója nem volt. A beteg JC-vírus-pozitivitás, progresszív multifokális encephalopathia (PML) kockázata miatt a natalizumabterápia leállítását kérte. A kezelést 2012 májusában a 25. infúziót követően, hatásossága ellenére, felfüggesztettük.

Alternatív másodvonalbeli terápiaként a natalizumab kimosási periódusa után fingolimod került beállításra. A beteg az új farmakonnal is relapszusmentes, stabil állapotban volt, azonban a kezelés mellékhatásaként 11 hónap után összlymphocytaszáma 0,11 G/liter értékre csökkent, ezért a kezelést leállítottuk. A beteg lymphocytaszáma hat hónap alatt normalizálódott, ezen időszak végén 2014 decemberében súlyos piramispályatünetekkel járó relapszusa jelentkezett, EDSS-pontszáma 5,5 pont volt. A gravis klinikai romlás mellett kontroll-koponya-MRI radiológiai progressziót (**1.C és D ábra**) nem igazolt. Egyéb terápiás lehetőség hi-



1. ábra. Első betegünk MR-felvételei. **A:** Baseline felvétel immunmoduláns beállítás előtt. **B:** Jelentős progresszió, összesen több mint 40 intracranialis laesio, natalizumabkezelés előtti állapot. **C, D:** Súlyos fizikai tünetek ellenére radiológiai progresszió nem volt igazolható, natalizumab utáni, fingolimodkezelés alatti állapot. **E:** Fingolimodterápia leállítását utáni állapot, minimális progresszió. **F és G:** Utolsó relapszus utáni, alemtuzumab előtti (baseline) állapot

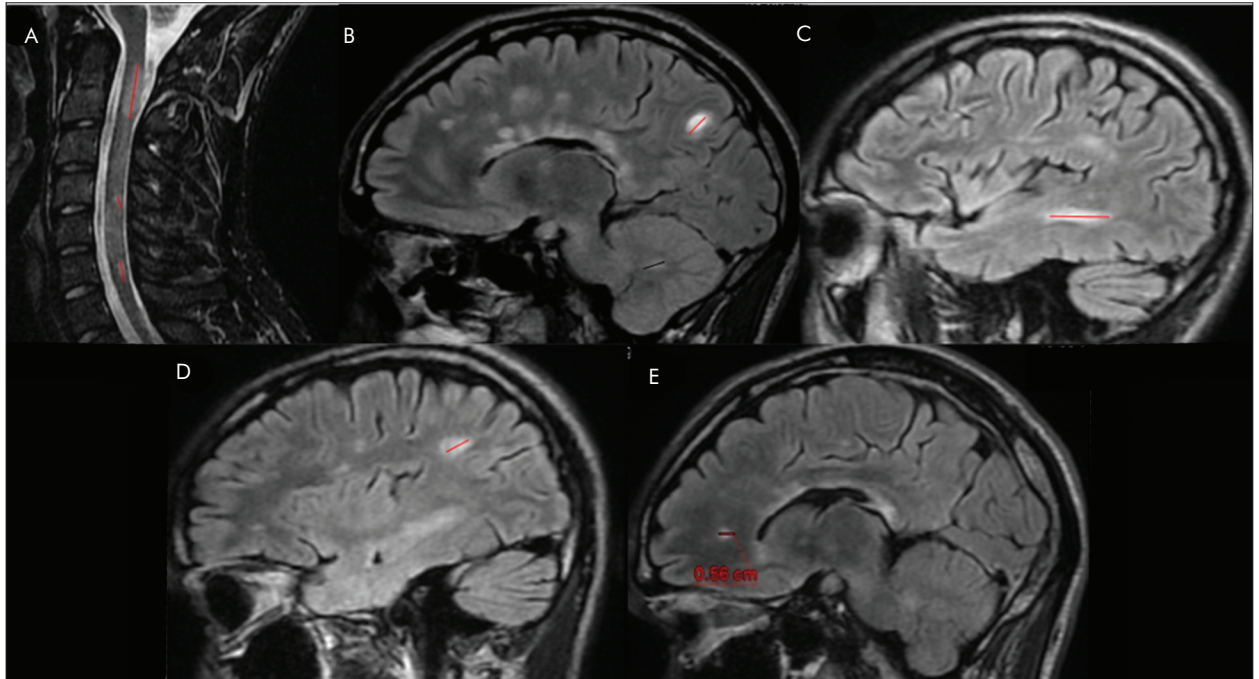
nyában 2015. január 13-án újra fingolimodkezelés mellett döntöttünk.

A fingolimodterápiát 2016. január 18-án ismételt fel kellett függesztenünk, mivel a beteg összfehérvérsejtszáma 3,2 G/literre, összlymphocytaszáma 0,17 G/literre csökkent, többszöri kontrollal megerősítve. A terápia leállítását követően ismét kontroll-koponya-MRI készült (**1.E ábra**), ezen kontraszthalmazás nem, azonban az előző felvételekkel összehasonlítva minimális progresszió volt látható. Betegünk a fingolimodkezelés második fel-függesztését követően, terápiamentesen öt hónapig volt relapszusmentes. Újbóli hospitalizációjára 2016. június 21-én került sor hirtelen kialakult homályos látás, bal oldali 3/5-ös hemiparesis miatt, EDSS-értéke 5,5 pont volt. Kontroll-koponya MR-felvételeken frontálisan két új laesio ábrázolódott (**1.F és G ábra**), melyből az egyik aktív, gadolínium-kontrasztanyagot halmozó laesio volt. Ismételt szteroidkezelést követően EDSS-pontszáma 3,5-re javult.

Mivel a natalizumabkezelést a beteg PML-kockázat miatt nem vállalta, a fingolimodot mellékhatása miatt nem tolerálta, ugyanakkor betegség aktivitása klinikailag és MRI-vel is igazolt volt, egyetlen terápiás alternatívaként alemtuzumab jöhetett szóba. A beteg az alkalmazási előíratnak megfelelő

premedikációt követően 2016. október 10. és 14. között 60 mg összdózisú alemtuzumabkezelésben részesült. A kezelés során infúziós szövődmenyt nem észleltünk.

A betegnél 2016. november 3-án rutin mamográfiai szűrés alkalmával derült fény jobb emlője belső-alsó kvadránsában egy 8 mm-es spiculált árnyékot adó képletre. Két héttel később, az alemtuzumabkezelés miatt rendszeresen levett laborjaiban negatív pajzsmirigypanel, 0,41 G/l-es összlymphocytaszám volt látható, egyéb laboreltérés nélkül. A mamában elhelyezkedő képlet és sentinel nyirokcsomó eltávolítására 2016. 12. 14-én került sor. A hisztológiai lelet alapján az excisio in toto történt, áttét nem igazolódott, a kimetszett képlet grade I. adenocarcinoma ductale infiltransnak bizonyult. A műtétet követően februárban frakcionált sugárterápia indult, összesen 50 Gy sugárdózis került leadásra március végéig. Rendszeresen ellenőrzött vércépeben összlymphocytaszáma az alemtuzumabkezeléskor látott értékekhez képest januárban emelkedésnek indult, 0,2 G/l volt. Ezt követően 02. 16-án 0,41 G/l volt, márciusban a másfél hónapja zajló sugárkezelés mellett ismét 0,15 G/l-ig csökkent. Betegünk EDSS-pontszáma fél évvel a kezelést követően stabilan 3,5 pont volt. A klinikai kép, vizsgálati eredmények alapján a tumor inci-



2. ábra. A második beteg MR-felvételei. **A és B:** Baseline felvételek diagnóziskor, kontraszthalmozó laesiók intracranialisán és spinalisan is. **C:** Teriflunomidterápia melletti relapszus, radiológiai progresszió kontraszthalmozással. **D:** További progresszió teriflunomidkezelés mellett, alemtuzumab előtti baseline. **E:** Minimális progresszió kontraszthalmozás nélkül

dentoma, nem valószínűsíthető, hogy kialakulása összefüggésbe hozható lenne az alemtuzumabkezeléssel.

Esetismertetés II. 27 éves férfi beteg

A 22 éves férfi beteg kivizsgálása a lakhelye szerinti területileg illetékes kórházban történt 2012 augusztusában. Akkor bal kar gyengesége és mind a négy végtagban distalis paraesthesia szerepelt státuszában. Kivizsgálását megelőzően 2012 márciusában észlelte neurológus, szédülés, járásbizonytalanság miatt, neurológiai státuszában jobbra irányuló I. fokú horizontális nystagmus, alsó végtagi (AVT) és törzsataxia volt észlelhető, ezek a tünetek körülbelül egy hónap alatt spontán remisszióba kerültek. Kivizsgálásakor élvezeti szereket negált, távolabbi anamnézisében Gilbert-kór szerepelt, családi anamnézise SM, autoimmun betegség irányába negatív volt. Az elkészült koponya- és gerinc-MR-felvételeken multiplex T2-hiperintenzív, valamint gadolinium-kontrasztanyagot halmozó eltérés ábrázolódott mind a gerincvelőben (**2.A ábra**), mind a koponyában (**2.B ábra**). A liquorvizsgálat emelkedett összfehérjét, 1,24-es Link-indexet, valamint oligoclonalis gammopathiát igazolt. Klinikánk SM-szakambulanciáján 2012 szeptemberében vettük

gondozásba. A betegség térbeli és időbeli disszeminációját igazolta a klinikai kép, továbbá a képpalkotó vizsgálatok is, így a 2010-es McDonald⁵-féle kritériumrendszer szerint relapszus-remisszió kórformájú, aktív SM diagnózis született. Az első két relapszus között eltelt idő öt hónap volt, MRI több kontraszthalmozó aktív laesiót igazolt mind a koponyában, mind a gerincvelőben, ezért a magas betegségaktivitásra tekintettel natalizumab- vagy fingolimodterápiát terveztünk. A beteg JC-vírus-pozitív, ezért hosszú távú PML-kockázat miatt a natalizumabkezelést nem vállalta. Fingolimod mellékhatásaként májenzim-emelkedés jelentkezhethet, ami a beteg anamnézisében szereplő Gilbert-kór miatt szintén nagyobb kockázatot jelent toxikus heparlaesio irányába, így ezen farmakon alkalmazása sem jött szóba.

Mindezek alapján a magas betegség aktivitás ellenére a páciensnek 2012. szeptember 25-én subcutan adagolású interferon- β -1a 44 μ g terápiát indítottuk heti háromszori dózisban. Ekkor az EDSS: 1.5 pont volt. Tíz hónap kezelést követően 2013 júliusában elkészült kontroll-koponya-MR-vizsgálata progressziót nem igazolt, a korábbi kontraszthalmozás megszűnt, a beteg a terápiája mellett klinikailag és radiológiaiilag is stabil volt. Következő relapszusa 2014 októberében jelentkezett ataxiával, szenzoros és hosszúpálya-tünetekkel,

EDSS: 3 pont volt. Kontroll-koponya MR-felvételeken supratentorialisan számos nagy kiterjedésű, konfluáló-, valamint néhány juxtacorticalisan, infratentorialisan és intracerebellarisan elhelyezkedő T2 és FLAIR szekvenciákon hiperintenzív laesio ábrázolódt, azonban kontraszthalmazás nem volt megfigyelhető. Megadózisú szteroid- (3 g intravénás methylprednisolon, melyet 64 mg methylprednisolon per os tíz napon át követett, gyomorvédelem és káliumpótlás mellett) kezelésben részesült klinikánkon. A betegnél kifejezett klinikai és radiológiai progresszió volt észlelhető, ezért a terápia-váltást indokoltak tartottuk. A beteg a másodvonalbeli kezelési lehetőségeket a fent részletezett okok miatt ismét elutasította, mindezek alapján 2014. október 31-én teriflunomidterápiát indítottunk. Teriflunomid mellett a beteg majdnem egy éven át, 2015 szeptemberéig relapszusmentes volt, az előző relapszus után bekövetkezett fizikai állapotrosszabbodása mérséklődött, EDSS-pontszáma négy hónap alatt 3-ról 1-re javult. Ismételt hospitalizációjára 2015 szeptemberében került sor, bal oldali végtaggyengeséggel (4/5-ös hemiparesis), és végtagataxiával járó relapszus miatt, EDSS: 3 pont volt. Ekkor elkészített kontroll-koponya-MRI-n (2.C ábra) az előző relapszuskor készült felvételekkel összehasonlítva számos új, T2-szekvencián hiperintenzív, valamint több kontraszthalmazó, aktív laesio jelent meg. Megadózisú szteroidterápiában részesült, állapota javult, egy hónappal a szteroidkezelést követően EDSS: 1 pont volt. A beteg első attack-intervallumideje öt hónap, első vonalbeli terápia mellett két év alatt két relapszusa volt, folyamatos MR-progresszióval, ezért a hatásosabb kezelésre váltást indokoltak tartottuk. Mivel a mellékhatások miatt sem a natalizumab, sem a fingolimod nem jött szóba, a választás így az alemtuzumabra esett. A beteg a lehetséges mellékhatásokról felvilágosítást kapott, elfogadta a kezelést. A gyógyszer ártámogatásához az OEP felé egyéni méltányossági kérelmet juttattunk el 2015. szeptember 14-én, annak elbírálásáig a beteg kezelését teriflunomiddal folytattuk.

A 2016 tavaszán elkészített kontroll-koponya-MR-vizsgálaton (2.D ábra), bal oldalon a frontoparietális régióban parasagittalisan a régebbi felvételekkel összehasonlítva három új góc volt megfigyelhető, valamint a cella media területén új kontraszthalmazó laesio jelent meg, az alkalmazott terápia mellett fizikai állapota is romlott, EDSS-pontszáma fél pontot emelkedett, 1,5 pontra. Mivel további radiológiai progresszió volt megfigyelhető, az OEP 2016. júliusban az egyedi méltányossági engedélyt megadta. A teriflunomidot cholestiraminnal kimostuk, majd 2016. 09. 19-e és 23-a között a beteg az első ciklus alemtuzumabkezelését

megkapta, összesen 60 mg dózisban. Az ekkor elkészült kontroll-koponya-MR-vizsgálaton a négy hónappal korábbi felvételeken látható kontraszthalmazó laesiók már nem voltak ugyan megfigyelhetőek, azonban a corpus callosum körül, valamint a frontális subcorticalis régióban újabb laesiók jelentek meg, EDSS-pontszáma változatlanul 1,5 pont volt. A beteg az alemtuzumabterápiát az alkalmazási előiratnak megfelelő premedikáció alkalmazásával kapta.

Fél évvel az alemtuzumabkezelést követően jelentkezett sürgősséggel klinikánk SM-ambulanciáján, lábait fájlalta, járását bizonytalanabbnak, nehezítettnek érezte, mindkét keze zsibbadt. A 2016. szeptemberben készült koponya-MR-vizsgálattal összehasonlítva frontálisan két új 3-4 mm-es, valamint spinalisan egy új laesio ábrázolódt, de kontraszthalmazó laesio nem volt jelen a felvételeken (2.E ábra). A beteg neurológiai statusában objektív vizsgálható progresszió, EDSS-romlás nem volt észlelhető, EDSS-pontszáma továbbra is stabilan 1,5 pont volt, de a szubjektív érzésvávara korrelál a cervicalis új laesióval.

Összefoglalás

Napjainkban már ismert, hogy az SM hosszú távú prognózisa szempontjából klinikailag a legnagyobb szerepe a betegség elején elszenvedett relapszusok számának, az első két relapszus között eltelt időnek van. Minél több relapszusa van egy betegnek, minél rövidebb idő telik el az első kettő állapotrosszabbodás között (rövid az úgynevezett első attackintervallum), annál rosszabb a betegség hosszú távú prognózisa. Ebers és munkatársai az SM természetes kórlefolyását vizsgálva kimutatták, hogy azon betegeknél, akiknek az első két évben legalább három relapszusuk volt, átlagosan öt évvel korábban alakul ki irreverzibilis axonkárosodás, kerül betegségük progresszív fázisba, szemben azon betegekkel, akiknek ugyanezen periódus alatt csak egy relapszusuk volt. Szintén bizonyítást nyert, hogy az R-R SM-betegek esetén az EDSS 3 pontig eltelt idő különböző, 3–15 évig terjedhet, azonban a 3-ról 6 pontra romlás ideje már azonos, függetlenül a kezdeti relapszusszám alapján meghatározott betegség-aktivitás mértékétől⁶.

Nagy beteganyagban végzett prognosztikai faktorokat vizsgáló kutatás kimutatta, hogy a hosszú távú kórlefolyást legjobban befolyásoló, rossz prognózist előrevetítő, legszenzitívebb marker az MR-felvételeken látható nagy laesioerhelés. Közepes erősségű prognosztikai faktornak tekinthető a diagnózis felállításkor kimutatott OGP, és a legalacsony

nyabb erősséggel bíró tényezők a szociodemográfiai adatok (úgy mint a nem, életkor a betegség kezdetén), valamint az SM első tüneteinek topográfiája⁷. Első betegünk kivizsgálására kilenc évvel a betegség kezdete után került sor, liquoranalízise OGP-t igazolt. Egy Tesla-készülékkel készült koponya-MR-vizsgálata multifokális fehérállományi laesiókat mutatott, ami a diagnózist megerősítette, az akkori diagnosztikus kritériumoknak megfelelően. A páciens betegsége kezdetben topográfiailag szenzoros tünetekkel járt, 11 év alatt négy relapsusa volt, EDSS-értéke 0 pont volt, így a klinikai kép alapján kórlefolysa „benignusnak” tűnt.

Klinikailag a betegségaktivitás megváltozását 10 évvel a kivizsgálás után észleltük, akkor a terápiás ajánlásnak megfelelően kezdtük meg kezelését. A kezdeti időszakban MRI-vel az akkori terápiás és diagnosztikus kritériumok alapján nem követjük a páciens, így képalkotó vizsgálattal nem észleltük az esetleges betegségaktivitást. Pszichopatológiai vizsgálatokra (fatigue, kognitív funkciókárosodás) szintén nem került sor, ugyan ezen okok miatt. Betegünknel mindezek alapján eszkalációs terápiás stratégiát alkalmaztunk, azonban vagy terápiás hatástalanság, vagy mellékhatás miatt az alemtuzumab jelenleg az egyetlen farmakon, amellyel hosszú távon biztosítható a beteg stabil állapota. A kezdetekben felvetett benignus SM ellen szól a 28 év után követés során észlelt klinikai és MR-aktivitás, továbbá a 2011-ben FIS teszttel igazolt kóros fáradékonyság. A benignus SM definíciójában csak a beteg relapsusszáma és fizikai állapota szerepelt. Az SM többi aspektusát nem vettük figyelembe, mivel megalkotásakor a betegek utánkövetésére még sem megfelelő MR-protokoll, sem pszichopatológiai tesztek nem álltak rendelkezésre. *Gajofatto* és munkatársai kimutatták, hogy a benignus kórlefolysúnak gondolt SM-betegeknek nem fizikai, hanem kognitív státuszukban történt folyamatos hanyatlás⁸. Ezt erősítette meg *Correale* és munkatársai, akik 10 éven keresztül követték benignus SM-betegeket. Az utánkövetési periódus végére a

pácienseik 81%-ánál alakultak ki kognitív deficittünetek és/vagy kóros fáradékonyság, 74%-uknál igazolódott MRI-progresszió, miközben a páciensek EDSS-pontszáma változatlan volt⁹.

Második betegünknel az igen rövid (öt hónapos) első attackintervallum, az MR-felvételeken látott sok laesio, kontraszthalmozás, liquorban igazolt OGP magas betegségaktivitást vetített előre. Kezdetektől a terápiás protokollnak megfelelően másodvonalbeli szerekkel – natalizumabbal vagy fingolimoddal – történő kezelést tartottunk indokoltnak, amit a beteg a kísérőbetegsége és a farmakonok mellékhatása miatt nem vállalt. A kevésbé hatásos, első vonalbeli terápiák mellett azonban mind klinikailag, mind MRI-vel igazoltan progressziót észleltünk, ami megerősítette, hogy magas betegségaktivitás esetén stabil állapotot a betegeknel csak hatásosabb kezeléssel lehet elérni. Ezért került sor alemtuzumabkezelésére 2016 szeptemberében.

Látható, hogy habár mindkét betegünk a mindenkori terápiás elveknek megfelelően lett kezelve, az elmúlt 20 évben a protokollok folyamatosan változtak, mivel az SM patomechanizmusáról, a természetes lefolysáról is egyre több ismeretre tettünk szert, több új farmakon jelent meg a terápiás palettán. Mindezek alapján úgy véljük, hogy a jelenlegi protokolloknak megfelelően napjainkban az SM-betegek után követéséhez elengedhetetlen a klinikai paraméterek (relapszus, EDSS-progresszió) mellett a pszichopatológiai változások (fatigue, kognitív deficit, depresszió), továbbá a betegek évenkénti MRI-vel történő követése is¹⁰⁻¹³. Minden esetben a beteg betegségaktivitásához kell igazítanunk terápiás stratégiánkat, indokolt esetben első vonalban alkalmazhatjuk a korábban másodvonalban használt terápiákat, a natalizumabot, fingolimodot és ezen farmakonok mellé csatlakozik az alemtuzumab is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kézirat nem gyógyszercélg támogatásával készült. Támogató: GINOP-2.3.2-15-2016-00034.

IRODALOM

1. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers C, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 1983. <https://doi.org/10.1002/ana.410130302>
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 1996;(46):4907. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.46.4.907>
3. Bencsik K, Rajda C, Fűvesi J, Klivényi P, Járdánházy T, Török M, et al. The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrád County, Hungary. *Eur Neurol* 2001;46(4):206-9. <https://doi.org/10.1159/000050806>
4. Polman CH, Stephen SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Annals of Neurology*, 2005. <https://doi.org/10.1002/ana.20703>
5. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA,

- Filippi M, et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurology* February 2011.
<https://doi.org/10.1002/ana.22366>
6. *Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, et al.* The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133:1914-29.
<https://doi.org/10.1093/brain/awq118>
 7. *Tintore M, Rovira A, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al.* Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis *Brain* 2015;138(7):1863-74.
<https://doi.org/10.1002/ana.20703>
 8. *Gajofatto A, Turatti M, Bianchi MR, Forlivesi S, Gobbin F, Azzara A, et al.* Benign multiple sclerosis: physical and cognitive impairment follow distinct evolutions. *Acta Neurol Scand*, 2015.
<https://doi.org/10.1111/ane.12442>
 9. *Correale J, Peirano I, Romano L.* Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. *Multiple Sclerosis Journal* 2012;18(2):210-8.
 10. *Bencsik K.* Recommendations for a brief international cognitive assessment in multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz* 2012;65(7-8):283-7.
 11. *Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Huszka H, Biernacki T, et al.* 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 Disord* 2015;4(6):499-504.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.07.006>
 12. *Fricska-Nagy Z, Füvesi J, Rózsa C, Komoly S, Jakab G, Csépanyi T, et al.* 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 Disord* 2016;7:26-32.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.02.006>
 13. *Füvesi J, Bencsik K, Benedek K, Mátyás K, Mészáros E, Rajda C, et al.* Cross-cultural adaptation and validation of the Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument' in Hungarian. *Mult Scler* 2008;14(3):391-8. Epub 2008 Jan 21.
<https://doi.org/10.1177/1352458507082724>

TENZIÓS TÍPUSÚ FEJFÁJÁS ÉS COLITIS ULCEROSA

TAJTI Jr. János, LÁTOS Melinda, ÁBRAHÁM Szabolcs, SIMONKA Zsolt, PASZT Attila, LÁZÁR György

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0389>

www.elitmed.hu

TENSION-TYPE HEADACHE IN ULCERATIVE COLITIS

Tajti Jr. J, MD; Látos M, PhD; Ábrahám Sz, MD, PhD;
Simonka Zs, MD, PhD; Paszt A, MD, PhD;
Lázár Gy, MD, PhD, DSc

Ideggyogy Sz 2017;70(10–11):389–393.

Célkitűzés – A tenziós típusú fejfájás igen gyakori, az átlagpopulációban az élettartam-prevalenciája 30–78%, így meglehetősen magas a társadalmi-gazdasági hatása. A gyulladásos bélbetegségek incidenciája folyamatosan emelkedik. Magyarországon colitis ulcerosa miatt műtéttel kapcsolatos életminőségi adatokkal eddig limitált számban rendelkezünk. Jelen tanulmányunkban a colitis ulcerosa miatt műtéten átesett betegpopuláció életminőségét vizsgáltuk a fejfájás vonatkozásában.

Módszerek – 2005. január 1. és 2016. március 1. között 75 betegnél végeztünk colitis ulcerosa miatt műtétet. Retrospektív módszerrel végzett utánkövetésünk átlagosan 46 (1–124) hónapig tartott, mely során a Rövid Betegségpercepció Kérdőívet és a Fejfájás Kérdőívet felhasználva regisztráltuk a fejfájás megjelenését.

Eredmények – Az elsődleges fejfájásbetegségek (n=27) közül 19 (70,4%) beteg tenziós típusú fejfájásban, 8 (29,6%) beteg migrénben (aura nélküli) szenvedett. A tenziós típusú fejfájásos betegek közül 17 (89,5%) epizodikus, 2 (10,5%) krónikus formába tartozott. A fejfájástól szenvedő betegek szignifikánsan magasabb pontszámot értek el a Rövid Betegségpercepció Kérdőíven.

Következtetések – Felmérésünk szerint a tenziós típusú fejfájás a colitis ulcerosában szenvedő betegek között gyakori. Ez felveti a két kórforma között a stressznek mint kóroki tényezőnek a szerepét, mely nagymértékben befolyásolja és rontja a betegek életminőségét. A fentiek alapján megfontolandó a colitis ulcerosában szenvedő populáció neurológiai kivizsgálása, szükség szerint pszichiátriai, pszichológiai gondozása.

Kulcsszavak: tenziós típusú fejfájás, colitis ulcerosa, műtét, életminőség

Background and purpose – Tension-type headache is a very common disease with a high socio-economic impact as its lifetime prevalence is 30-78% in the general population. The incidence of inflammatory bowel diseases is continuously rising. Limited data are accessible on quality of life in patients with surgically treated ulcerative colitis. The aim of our study is to examine quality of life, concerning headache, among patients who had undergone surgery due to ulcerative colitis.

Methods – Between 1 January 2005 and 1 March 2016, surgery was performed due to ulcerative colitis in 75 patients. During this retrospective analysis the average duration of the follow-up was 46 (1–124) months. The presence of headache was evaluated by the use of Brief Illness Perception and Headache Questionnaires.

Results – Among the primary headache disorders (n=27), tension-type headache occurred in 19 (70.4%) cases, and 8 (29.6%) patients had migraine (without aura). Among tension-type headache cases 17 (89.5%) patients experienced episodic form and 2 (10.5%) suffered from chronic form. Patients with headache had obtained a significantly higher score on Brief Illness Perception Questionnaire.

Conclusions – According to our study tension-type headache is common among patients with ulcerative colitis. This observation raises the question whether stress plays role in the pathogenesis of both diseases, which influences and worsens considerably quality of life. Neurological examination, psychological and psychiatric guidance are worth considering in patients with ulcerative colitis.

Keywords: tension-type headache, ulcerative colitis, surgery, quality of life

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. LÁZÁR György, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika; 6720 Szeged, Semmelweis u. 8. E-mail: gylazar@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0001-7155-2978>

Érkezett: 2017. szeptember 2. Elfogadva: 2017. október 5.

A Nemzetközi Fejfájás Társaság klasszifikációja alapján a fejfájásbetegségek lehetnek elsődleges vagy másodlagos típusúak. Az elsődleges fejfájások közé soroljuk a migrént, a tenziós típusú fejfájást, a trigeminalis autonóm cephalalgiákat, valamint az egyéb primer fejfájásbetegségeket¹. A tenziós típusú fejfájás igen gyakori, az átlagpopulációban az élet-tartam-prevalenciája 30–78%, így meglehetősen magas a társadalmi-gazdasági hatása. Jellegzetes-sége a kétoldali nyomó, szorító (nem lüktető) fájdalom, mely közepes vagy enyhe intenzitású, 30 perctől akár hét napig is tart. A fájdalmat nem befolyásolja a rutin fizikai aktivitás. Nem társul hozzá hányinger vagy hányás, de fotofóbia vagy fonofóbia kísérheti. Járhat a pericranialis izmok érzékenységgel, vagy a nélkül. A fokozott pericranialis nyomásérzékenység típusosan interictalisán jelentkezik, és mértéke fokozódik a fejfájások intenzitásával és gyakoriságával¹. A tenziós típusú fejfájásnak két fő formája van: az epizodikus (ritka vagy gyakori) és a krónikus. A krónikus tenziós típusú fejfájásra jellemző, hogy egy hónapban 15-nél több fejfájásnap van, legalább egymást követő három hónapon át. A krónikus forma egy súlyos betegség, amely jelentősen rontja az életminőséget és rokkantsághoz vezet. A tenziós típusú fejfájás pontos patomechanizmusa mindmáig ismeretlen, habár a perifériás fájdalommechanizmusok szerepet játszanak az epizodikus forma, míg a centrális fájdalommechanizmusok a krónikus forma kialakulásában.

A gyulladásoos bélbetegségek (IBD) megjelenése folyamatosan emelkedik, magyarországi incidenciáját napjainkban 24/100 000-re becsülik². A betegségnek két fő formája ismert: az egész tápcsatornát érintő Crohn-betegség, valamint a vastagbélre lokalizálódó colitis ulcerosa (CU). Az IBD patogenezise nem teljesen tisztázott, a kórkép kialakulásában környezeti, genetikai és immunológiai hatásokat, interakciókat feltételeznek. A CU kialakulásában szerepet játszik az urbanizáció, a „nyugati” életmód elterjedése, valamint a gyakori stresszes életmód, pszichés tényezők^{3, 4}. Kezelésük elsődlegesen gyógyszeres, azonban annak sikertelensége esetén, illetve a betegség szövődményes eseteiben műtéti beavatkozás válik szükségessé⁵.

A CU sebészi kezelésében a leginkább elfogadott műtéti megoldás a célszerv (a teljes vastagbéltraktus) eltávolításával járó proctocolectomia. A rekonstrukció során a tápcsatorna folytonosságát a terminális ileumból képzett ileoanalís „pouch”-csal állítják helyre. A beavatkozásnak hagyományos és laparoszkoos módszere ismert⁵, melyek célja az életminőség hosszú távú javítása^{6, 7}. Az életminőséget tekintve a sebészi kezelés előnye igazolódott a gyógyszeresen kezelt betegekkel szemben⁸.

Magyarországon CU miatt műtéttel kapcsolatos életminőségi adatokkal eddig korlátozott számban rendelkezünk. Hazánkban elsőként számolunk be a CU miatt műtéti beavatkozást követő közép- és hosszú távú klinikai eredményekről^{9, 10}.

Jelen tanulmányunkban a CU és különböző műtéti technikákat követő életminőséget érintő tényezők közül a fejfájás megjelenését vizsgáltuk.

Beteganyag és módszer

2005. január 1. és 2016. március 1. között 75 betegnél végeztünk CU miatt műtetet, melyek közül nyitott módon 25, minimálinvazív technikával 50 beavatkozás történt. Az 58 beteg közül (29 nő, 29 férfi) 41-ben laparoszkoos, 17-ben nyitott műtétre került sor. Vizsgálatunk ideje alatt 17 beteg bélelőhelyezéssel (stoma) élt.

A jelen klinikai vizsgálat a Szegedi Tudományegyetem Etikai Bizottsága által jóváhagyott módon zajlott (194/2015-SZTE). A 75 műtött beteg közül 58 esetben tudtuk kérdőívés vizsgálatunkat elvégezni. Utánkötésünk átlagosan 46 (1–124) hónapig tartott.

KÉRDŐÍVEK

Rövid Betegségpercepció Kérdőív

A betegségprezentációkat és a gyógyulással kapcsolatos attitűdöket a Rövid Betegségpercepció Kérdőívvel vizsgáltuk, mely nyolc alskálát (Hatás, Időtartam, Személyes kontroll, Kezelési kontroll, Tünetek identitása, Aggódás, Koherencia és Érzelmi reprezentáció) tartalmazott¹¹.

Fejfájás Kérdőív

A betegek fejfájásának jellegét az általunk összeállított 16 kérdéses Fejfájás Kérdőívvel mértük fel. A kérdések a fájdalom gyakoriságát, oldaliságát, lokalizációját, jellegét, erősségét, időtartamát, a kísérő tünetek megjelenését, a betegek fejfájásukról alkotott véleményét, az alkalmazott terápiát, annak hatékonyságát, valamint az életvezetésre gyakorolt hatását célozták meg, a Nemzetközi Fejfájás Klasszifikáció 3beta verziójának kritériumrendszer alapján¹.

STATISZTIKA

A betegek adatait retrospektív módszerrel tekintettük át. A statisztikai feldolgozást SPSS programmal (IBM SPSS Statistics, Version 20.0 2014, Chicago, IL, USA) végeztük. A változók közötti kapcsolatokat feltárására Pearson- és Spearman-korrelációt hasz-

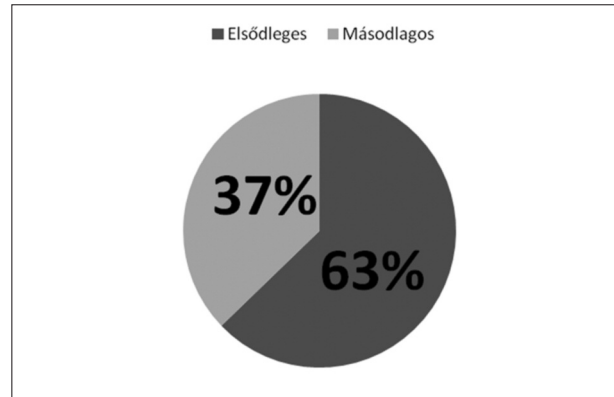
náltunk. A csoportok összehasonlításánál független t-próbát, Mann–Whitney-próbát, ANOVA-t és χ^2 -próbát alkalmaztunk. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ahol a p-érték kisebb volt, mint 0,05.

Eredmények

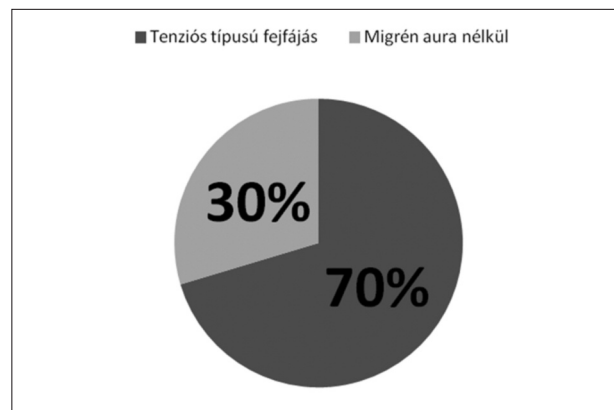
A Nemzetközi Fejfájás Klasszifikáció 3beta verziójának kritériumrendszerét figyelembe véve osztályoztuk a betegek fejfájását¹. Ezek alapján 43 (74,1%) beteg jelzett fejfájást, amelyek közül 27 (62,8%) elsődleges és 16 (37,2%) másodlagos, azaz szimptomás fejfájás volt (**1. ábra**). Az elsődleges (n=27) fejfájások közül 19 (70,4%) beteg tenziós típusú fejfájásban, 8 (29,6%) beteg aura nélküli migrénben szenvedett, míg a trigeminalis autonóm cephalalgia csoportjába egy beteg sem tartozott (**2. ábra**). A tenziós típusú fejfájásos betegek (n=19) közül 17 (89,5%) epizodikus, 2 (10,5%) krónikus formát mutatott (**3. ábra**). Az életminőséget és a napi életvitelt tekintve a betegek 79,1%-át (n=34) enyhe-közepes mértékben zavarja fejfájása. Fejfájás megjelenésében nincs különbség a laparoszkópos és nyitott módszerrel operált, valamint a stomát viselő vagy nem viselő betegek esetében. A fejfájástól szenvedő betegek szignifikánsan magasabb pontszámot értek el a Rövid Betegségpercepció Kérdőíven a fejfájást nem panaszolókhöz viszonyítva (p=0,036; Pearson- és Spearman-korreláció = -0,33).

Megbeszélés

Jelen tanulmányunk Magyarországon elsőként vizsgálja a CU miatt sebészi kezelésben részesülő betegek körében a fejfájás megjelenését. Eredményeink alapján a CU miatt operált személyekben fejfájást tekintve a tenziós típusú fejfájás jelent meg leggyakrabban, mint elsődleges fejfájásforma. Életminőségüket enyhe-közepes mértékben zavarta a napi életvitelük során. A Rövid Betegségpercepció Kérdőív eredményei alapján az alapbetegséggel járó rosszabb hangulati állapotot a fejfájás tovább rontotta. A tenziós típusú fejfájás kialakulásában elsődleges szerepet tulajdonítanak a stressznek és a pszichés feszülésnek^{12, 13}. Ezenfelül a krónikus tenziós típusú fejfájás megjelenése nagymértékben függ a napi lelki traumák gyakoriságától, súlyosságától, valamint az anxiatástól¹⁴. A tenziós típusú fejfájásban szenvedő betegek nehezebben tudják az emóciójukat kifejezni és a maladaptív „coping” is gyakoribb^{12, 15}. A tenziós típusú fejfájás negatívan befolyásolja az életminőséget¹⁶.



1. ábra. Elsődleges és másodlagos fejfájások megoszlása a műtött colitis ulcerosás betegek körében



2. ábra. Elsődleges fejfájástípusok megoszlása a műtött colitis ulcerosás betegek körében



3. ábra. Tenziós típusú fejfájásformák megoszlása a műtött colitis ulcerosás betegek körében

Széles körű vizsgálatok alapján igazolást nyert, hogy IBD-ben, így CU-ban szenvedő betegeknél az anxiás és a depresszió igen magas prevalenciával fordul elő¹⁷. Továbbá igazolt az is, hogy visszatérő vagy elhúzódó stresszel járó események az IBD fel-

lángolását idézik elő³. Állatkísérletes megfigyelések a környezeti tényezők stresszként történő megváltozását a CU-szerű colitis oki tényezőjének írták le¹⁸. Humán megfigyelések alapján a táplálkozás, bizonyos gyógyszeres kezelés (antibiotikumok, D-vitamin, ösztrogéntartalmú hormonális fogamzásgátlók, nem szteroid gyulladásgátlók) rizikótényezőnek számít a CU megjelenésében és gyakori kiújulásában^{19, 20}. Kiemelendő, hogy az antioxidánsok táplálékkal történő bevitelének kedvező hatást mutatott²¹, míg a nyugat-európai életstílussal járó táplálkozási szokások kártékonyak az IBD vonatkozásában²². A stressz feltételezhetően a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengelyen, az autonóm idegrendszer bevonásával játszik szerepet az IBD patogenezisében. Erre utal az is, hogy az emocionális megbetegedések incidenciája kiemelkedően magas CU-ban az átlagpopulációhoz viszonyítva. Ezenfelül az anxietas és a depresszió foka kifejezetten befolyásolja a CU súlyosságát²³. A neuropeptidok, elsősorban a P-anyag (SP) szerepére a CU

kialakulásában kísérletes bizonyítékok utalnak. Az SP a tachykininek csoportjába tartozik, receptora a neurokinin 1 (NK1). Megfigyelések alapján NK1-receptor-antagonisták a colitises tüneteket jelentősen mérséklék²⁴.

Megbeszélés

Felmérésünk szerint a tenziós típusú fejfájás a CU-ban szenvedő betegek között gyakori. Ez felveti a két kórforma között a stressznek mint kóroki tényezőnek a szerepét, mely nagymértékben befolyásolja és rontja a betegek életminőségét. A fentiek alapján megfontolandó a CU-ban szenvedő populáció neurológiai kivizsgálása, szükség szerint pszichiátriai, pszichológiai gondozása.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönjük dr. Csáti Anettnek hasznos és kritikus tanácsait.

IRODALOM

1. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33: 629-808.
<https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
2. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohns Colitis* 2014;8:1506-15.
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.004>
3. Kovács Á, Lakatos L. Gyulladásos bélbetegségek. *Medicina*; 2011.
4. Shouval DS, Rufo PA. The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *JAMA Pediatr* 2017.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2571>
5. Bennis M, Turet E. Surgical management of ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:11-7.
<https://doi.org/10.1007/s00423-011-0848-x>
6. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030.
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>
7. Szepes Z, Molnar T, Farkas K, Horvath G, Nagy F, Nyari T, et al. Better quality of life after surgery treatment in patients with colitis ulcerosa: what is the price. *Orv Hetil* 2010;151:1264-9.
<https://doi.org/10.1556/OH.2010.28908>
8. Pica R, Cassieri C, Pronio AM, Zippi M, Avallone EV, Montesani C, et al. Quality of life in ulcerative colitis patients treated medically versus patients undergoing surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:693-8.
9. Tajti J, Jr., Simonka Z, Paszt A, Abraham S, Farkas K, Szepes Z, et al. Minimally invasive surgical treatment of ulcerative colitis – long-term results. *Orv Hetil* 2015;156: 1585-92.
<https://doi.org/10.1556/650.2015.30262>
10. Tajti J, Jr., Simonka Z, Paszt A, Abraham S, Farkas K, Szepes Z, et al. Role of laparoscopic surgery in the treatment of ulcerative colitis; short- and mid-term results. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:406-12.
<https://doi.org/10.3109/00365521.2014.985705>
11. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J. The brief illness perception questionnaire. *J Psychosom Res* 2006;60: 631-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.10.020>
12. Torelli P, Abrignani G, Castellini P, Lambru G, Manzoni GC. Human psyche and headache: tension-type headache. *Neurol Sci* 2008;29 Suppl 1:S93-5.
<https://doi.org/10.1007/s10072-008-0896-3>
13. Clark GT, Sakai S, Merrill R, Flack VF, McCreary C. Cross-correlation between stress, pain, physical activity, and temporalis muscle EMG in tension-type headache. *Cephalalgia* 1995;15:511-8, discussion 451.
14. De Benedittis G, Lorenzetti A. Minor stressful life events (daily hassles) in chronic primary headache: relationship with MMPI personality patterns. *Headache* 1992;32:330-4.
15. Heckman BD, Holroyd KA. Tension-type headache and psychiatric comorbidity. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10:439-47.
16. Risal A, Manandhar K, Holen A, Steiner TJ, Linde M. Comorbidities of psychiatric and headache disorders in

- Nepal: implications from a nationwide population-based study. *J Headache Pain* 2016;17:45.
<https://doi.org/10.1186/s10194-016-0635-8>
17. *Tarricone I, Regazzi MG, Bonucci G, Rizzello F, Carini G, Muratori R, et al.* Prevalence and effectiveness of psychiatric treatments for patients with IBD: A systematic literature review. *J Psychosom Res* 2017;101:68-95.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.07.001>
 18. *Collins SM.* Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G315-8.
 19. *Burke KE, Boumitri C, Ananthakrishnan AN.* Modifiable Environmental Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:21.
<https://doi.org/10.1007/s11894-017-0562-0>
 20. *Martin TD, Chan SS, Hart AR.* Environmental factors in the relapse and recurrence of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Dig Dis Sci* 2015;60:1396-405.
<https://doi.org/10.1007/s10620-014-3437-3>
 21. *Khan I, Samson SE, Grover AK.* Antioxidant Supplements and Gastrointestinal Diseases: A Critical Appraisal. *Med Princ Pract* 2017;26:201-17.
<https://doi.org/10.1159/000468988>
 22. *Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C.* The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:22529-42.
 23. *Sgambato D, Miranda A, Ranaldo R, Federico A, Romano M.* The Role of Stress in Inflammatory Bowel Diseases. *Curr Pharm Des* 2017.
<https://doi.org/10.2174/1381612823666170228123357>
 24. *Danese S, Sans M, Fiocchi C.* Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004;3:394-400.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.03.002>

ERRATUM

Az *Ideggyógyászati Szemle* 2017. július 29-én megjelent 7–8. összevont számában a 279. oldalon található 2A ábra ábraalírása hibásan jelent meg. A RÁCZ Lilla, BERÉNYI Ervin, BARSÍ Péter, BERNÁTH Dávid, CSÉPÁNY Tünde: *Előnyös a másodvonalbeli immunmoduláns kezelés sclerosis multiplexben?* című közlemény [*Ideggyogy Sz* 2017;70(7–8):275–283.] 2A ábra ábraalírása helyesen (a javított szövegrész félkövérrel jelölve): **Azathioprin és intramuscularis interferon-β1a** mellett is aktív állapotot követően négy évig, a terhesség kialakulásáig alkalmazott natalizumabkezelés mellett a betegséget aktivitásmentes állapot jellemzi.

VALIDATION OF THE HUNGARIAN VERSION OF CARLSON'S WORK-FAMILY CONFLICT SCALE

Szilvia ÁDÁM¹, Barna KONKOLY THEGE²

¹Institute of Behavioural Sciences, Semmelweis University, Budapest, Hungary

²Research and Academics Division, Waypoint Centre for Mental Health Care, Penetanguishene, Ontario, Canada



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0395> | www.elitmed.hu

A CARLSON-FÉLE MUNKAHELY-CSALÁD KONFLIKTUS SKÁLA MAGYAR NYELVŰ VÁLTOZATÁNAK VALIDÁLÁSA

Ádám S, PhD; Konkoly Thege B, PhD

Ideggogy Sz 2017;70(11–12):395–406.

Background and purpose – Work-family conflict has been associated with adverse individual (e.g., cardiovascular diseases, anxiety disorders), organizational (e.g., absenteeism, lower productivity), and societal outcomes (e.g., increased use of healthcare services). However, lack of standardized measurement has hindered the comparison of data across various cultures. The purpose of this study was to develop the Hungarian version of Carlson et al.'s multidimensional Work-Family Conflict Scale and establish its reliability and validity.

Methods – In a sample of 557 employees (145 men and 412 women), we conducted confirmatory factor analysis to investigate the factor structure and factorial invariance of the instrument across sex and data collection points and evaluated the tool's validity by assessing relationships between its dimensions and scales measuring general, marital, and job-related stress, depressive symptomatology, vital exhaustion, functional somatic symptoms, and social support.

Results – Our results showed that a six-factor model, similarly to that of the original instrument, fit the data best. Internal consistency of the six dimensions and the whole instrument was adequate. Convergent and divergent validity of the instrument and discriminant validity of the dimensions were also supported by our data.

Conclusions – This study provides empirical support for the validity and reliability of the Hungarian version of the multidimensional Work-Family Conflict Scale. Deployment of this

Háttér és cél – A munkahely-család konfliktus negatív egyéni (például szív- és érrendszeri megbetegedések, szorongás), szervezeti (például munkahelyi hiányzások, alacsonyabb termelékenység) és társadalmi (például az egészségügyi szolgáltatások fokozott igénybevétele) jelenségekkel hozható összefüggésbe. Azonban az adatok kultúrközi összehasonlítását mind ez idáig nagyban hátráltatta a szabványosított mérőeszközök hiánya. Jelen tanulmányunk célja az volt, hogy létrehozzuk a Carlson és munkatársai által kifejlesztett többdimenziós Munkahely-család konfliktus skála magyar nyelvű változatát és megvizsgáljuk megbízhatóságát és érvényességét.

Módszerek – Ötszázötvenhét fős (145 férfi és 412 nő) mintánkban megerősítő faktorelemzést végeztünk, valamint megvizsgáltuk a faktorszerkezet nemek és adatfelvételi időpontok közötti invarianciáját, illetve az alsókálák belső megbízhatóságát. A skála érvényességét dimenziói és a stresszt (általános, házastársi, munkahelyi), a depressziós tünet-együttest, a vitális kimerültséget, a funkcionális szomatikus tüneteket és a társas támogatást mérő skálák közötti kapcsolat feltárásával határoztuk meg.

Eredmények – Eredményeink azt mutatták, hogy a magyar nyelvű Munkahely-család konfliktus skálára – az eredetihez hasonlóan – a hatfaktoros modell illik a legjobban. A hat dimenzió és a teljes mérőeszköz belső konzisztenciája megfelelő volt. Adataink a skála konvergens és divergens érvényességét, valamint a dimenziók diszkrimináns érvényességét is támogatták.

Correspondent: Szilvia ÁDÁM, Semmelweis University, Institute of Behavioural Sciences; H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Hungary. Phone: +36 1 210 2953, fax: +36 1 210 2955. E-mail: adamszilvia@hotmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-3755-3664>

Érkezett: 2017. április 18. Elfogadva: 2017. május 11.

measure may allow for the generation of data that can be compared to those obtained in different cultural settings with the same instrument and hence advance our understanding of cross-cultural aspects of work-family conflict.

Keywords: work-family conflict, psychometric properties, cross-cultural research, stress, measuring instruments

Work and family play a central role in most people's lives. Continued changes in the characteristics of work and family such as an increase in the number of dual earners, single-parent households, and family members requiring care, as well as mounting pressures at work have given impetus to research on the work-family interface¹. As demonstrated by a pan-European study, difficulties in fulfilling family responsibilities due to tiredness caused by long working hours were more prevalent among Hungarian employees (ca. 30%) than in other countries of the European Union (ca. 20%)². The increased prevalence of work-family interference in Hungary has been associated with drastic socio-demographic and economic changes in the society. Hungarian working men and women struggle to cope with increasing demands for improved efficiency at work and, at the same time, contracting organizational resources are insufficient to help integrate the work and home domains and thus reduce work-home interference. In addition, compared to men, Hungarian women may experience more work-home interference as more women assume the non-traditional 'breadwinner' role but at the same time are expected to fulfil their gender-specific roles (e.g., 'caregiver' or 'home-maker')^{3,4}.

Research on the work-family interface has focused on negative interactions between the work and family domains, which is based upon role theory and the scarcity of resources model. This model postulates that simultaneous occurrence of two or more roles compete for the limited resources (e.g., time, energy) of the individual and may necessitate responses and tasks so that compliance with one would make compliance with the other more difficult, the concept called role conflict. Work-family conflict is a form of role conflict in which the behavioural requirements associated with the role

Következtetések – Tanulmányunk empirikus bizonyítékot szolgáltat a Carlsón-féle többdimenziós Munkahely-család konfliktus skála magyar nyelvű változatának érvényességéhez és megbízhatóságához. E mérőeszköz használata lehetővé teszi olyan magyarországi adatok létrehozását, melyeket össze lehet hasonlítani a más kultúrákban ugyanezzel a mérőeszközzel generált adatokkal, ezáltal elősegítve a munkahely-család konfliktus kultúrafüggő aspektusainak jobb megértését.

Kulcsszavak: munkahely-család konfliktus, pszichometriai mutatók, kultúrák közötti kutatás, stressz, mérőeszközök

performed in the work and family domains are mutually incompatible⁵.

Three forms (time, strain, and behaviour-based) and two directions [family interfering with work (FIW) and work interfering with family (WIF)] of work-family conflict have been identified in the literature. Time-based conflict may occur when time dedicated to one role (e.g., work-related travel, overtime, and time spent on family activities) makes it difficult to fulfil another role; strain-based conflict may occur when strain experienced in one role (e.g., due to lack of capabilities to match expectations) interferes with participation in another role; and behaviour-based conflict occurs when specific behaviours required in one role are incompatible with behavioural requirements in another role (e.g., aggressiveness required at work is considered inappropriate at home)⁵⁻⁹.

Work-family conflict (WFC), as a stressor, may result in adverse individual (e.g., cardiovascular diseases, anxiety, burnout), organizational (e.g., absenteeism, increased turnover, job dissatisfaction, disengagement, lower productivity, challenges in retention), and societal outcomes (e.g., increased use of healthcare services)^{3,7,10-13}. Therefore, work-family conflict and its appropriate assessment, has important clinical, social, as well as economic significance. Several measures of work-family conflict have been developed over the past years. Most initial measures did not reflect the theory and concepts of work-family conflict and were not subjected to rigorous psychometric investigations. Researchers in the field initially focused on identifying antecedents to and consequences of work-family conflict. One such measure developed by Pleck¹⁴ measured work-family conflict with 8 items based upon time spent at work, fatigue, and scheduling conflicts. Another early measure of work-family conflict was Bohlen and Viveros-Long's¹⁵ Job-

Family Role Strain Scale with 14 items assessing such constructs as resources, overload, rewards, and ambiguity in norms. A few years later, researchers used measures developed by *Kopelman, Greenhaus, and Connolly*¹⁶ and *Burley*¹⁷.

In the 90s, following the advancement in work-family conflict theory, the seminal work by *Gutek, Searle, and Klepa*¹⁸; *Frone, Russell, and Cooper*⁷; *O'Driscoll, Ilgen, and Hildreth*¹⁹; and *Netemeyer, Boles, and McMurian*²⁰ generated measures that assessed the bidirectionality of the work-family construct. Whilst *Gutek*¹⁸ et al. refined and combined the scales of *Kopelman*¹⁶ et al. and *Burley*¹⁷, the rest of the researchers mentioned above developed their own measures – following a clear theoretical delineation of the two directions of work-family conflict – with items that refer to the very construct rather than its consequences. Despite the conceptual differences between the directions of work-family conflict, some researchers^{13, 21} remained committed to a simple, combined measure of the two directions with a single item for each.

The challenge with all of the aforementioned measures was that they failed to differentiate among the three types of work-family conflict (time, strain, and behaviour-based). In addition, most measures have been constructed to explore unidirectional relationships between the work and family domains despite the fact that these domains have different sets of antecedents and result in different consequences and their interactions are bidirectional and completely different in nature. As a consequence, work-family conflict measures were developed in the late 90s, with the aim of addressing the shortcomings of previous measures in terms of unidirectionality and uniformity. These include measures developed by *Netemeyer, Boles, and McMurian*²⁰, *Stephens and Sommer*²², and *Carlson, Kacmar, and Williams*²³. Whilst the measure of *Netemeyer et al.* assesses work-family conflict in both directions, *Stephens and Sommer*'s²² measure evaluates the 3 forms of work-family conflict, albeit in one direction only (WIF). The measure developed by *Carlson, et al.*²³ is promising as it measures work-family conflict in all its 6 dimensions (2 directions for each of the 3 forms, i.e., strain-based FIW and WIF, time-based FIW and WIF, and behaviour-based FIW and WIF) and its psychometric properties have been extensively examined using 5 different samples in 3 studies (n=1,211).

Carlson et al.'s Multidimensional Work-Family Conflict Scale (MWFCS) contains 18 items, 3 items for each dimension or 9 items for each direction. Scale construction included collection of items

from already existing instruments that made some distinction regarding the direction and/or form of work-family conflict as well as generation of new items. Then the 31 selected items were included in a study to assess content adequacy, which resulted in the elimination of 11 items. The remaining 20 items were then analysed for initial factor structure. Results of the factor analysis showed that additional items are required to represent the 6 dimensions of work-family conflict adequately. The second study therefore focused on augmenting existing scales, which included the identification of an additional 34 items from the literature and personal experience, and content adequacy analyses of the 54 items, which resulted in 30 items that represented the 6 dimensions the best. The third study was designed to validate the scale and encompassed further measure purification analyses, which led to the selection of a total of 18 items (5 items from existing scales and 13 items newly developed). Each scale in the six-dimensional model showed adequate discriminant validity, internal consistency, and invariance of the factor structure across the samples. In addition, each of the scales differentially related to various antecedents (e.g., role ambiguity, social support, involvement) and consequences (e.g., job/family/life satisfaction and organizational commitment) of work-family conflict, which have been previously described in the work-family conflict literature^{6, 24} (*DeVellis, 2003*), suggesting strong predictive validity of the scales.

Gender differences, a well-described phenomenon in the literature²⁵, have also been observed in the 6 dimensions of the MWFCS, i.e., women reported significantly higher work-family conflict in the strain-based WIF and FIW, the time-based FIW, and the behaviour-based FIW dimensions. Over the past few years, several studies have provided empirical support to *Carlson et al.*'s full six-dimensional measure or certain subscales in work-family conflict research^{26, 27}. Most recently, an abbreviated six-item version of the scale has also been developed and validated by *Matthews, Kath and Barnes-Farrell*²⁸. The full six-dimensional work-family conflict scale has recently been validated on a sample of German²⁹, Korean³⁰, and Slovenian³¹ employees and confirmed that all three versions demonstrated similar factor structure and psychometric properties to that of the original English-language version.

Data on work-family conflict are often inconclusive, contradictory, and inaccessible for scientific scrutiny and comparison mainly due to differences in the applied measures. Furthermore, most of the empirical research on work-family conflict is based

upon data from North America, the United Kingdom, and the Netherlands, and limited information on work-family conflict is available from other, dynamically changing cultures like the Hungarian, where (1) traditional gender roles are still more strongly adhered to and (2) at the same time work life is characterised by increased work force diversity (substantially more women in full-time jobs), a growing number of stressors including lay-offs, acquisitions, demands for increased work-hours, technical sophistication, and finally (3) where family-friendly organizational policies (e.g., flexible working hours, home office) are in their infancy. Importantly, understanding the similarities of and differences in work-family conflict developing in various cultures may allow for widespread adoption of already available and applicable solutions as well as the development of alternative solutions to enhancing more efficient integration of the work and home domains in a particular society.

Therefore, there is an urgent need to develop and/or adapt measures that distinguish more precisely among the six dimensions (i.e., two directions for each of the three forms) of work-family conflict so that data obtained in different cultural settings can be meaningfully evaluated and compared. Thus, the aim of this research was to adapt and evaluate the six-dimensional measure developed by Carlson, et al.²³ in a sample of Hungarian working professionals. Our goal was to develop a measure of work-family conflict in Hungarian that can be utilised in a flexible yet comprehensive way to ensure that work-family conflict and stress is better understood in a rapidly changing society. Consequently, our research question was whether the six-dimensional work-family conflict scale developed by Carlson et al.²³ was valid for use among Hungarian employees.

Methods

SAMPLE

Data for this research were collected in 2009 and 2010 from participants of the nationwide Selye János Mental Health Programme³², which focused on assessing the impact of interventions to reduce strain among employees with diverse occupations where work stress is very prevalent such as health care and public education. In selecting the sample for this research, we used a purposeful sampling method to include more female workers both from the public and private sectors who may experience high levels of strain and/or work-family conflict

owing to gender specific socialization and societal expectations^{3,7}. Thus, our sample consisted of 412 (74.0%) women and 145 (26%) men (n=557). The mean age of the participants was 41.7 (SD=11.2) and 43.0 (SD=10.6) years for men and women, respectively. **Table 1** shows the demographic and occupational profile of the respondents. The majority of the participants had a university or college degree (65%). Around 36% of participants lived in Central Hungary including the capital. Most of the participants were partnered with a median of 2 children and worked in private enterprise, education, and social services (law enforcement) (**Table 1**).

MEASURES

We assessed work-family conflict using the Hungarian version of Carlson, et al.'s²³ six-dimensional Work-Family Conflict Questionnaire (two directions and 3 forms). The original questionnaire consisted of 18 items, 3 items measuring each of the 6 dimensions: time-based WIF, time-based FIW, strain-based WIF, strain-based FIW, behaviour-based WIF, and behaviour-based FIW. Higher cumulative points mean higher level of work-family conflict.

To address our research question, we first extensively validated the linguistic equivalence of the original and the Hungarian versions of the measure by a forward-backward translation procedure described by Hui and Triandis³³. A team of three university professors proficient in English, but whose mother tongue was Hungarian, independently translated the questionnaire into Hungarian. We then compared all three translations and discussed different wording and connotations with the translators before agreeing upon a consolidated version. The consolidated version was then back-translated into English by two bi-lingual health-care professionals. Back-translations were also analysed and discussed in a team setting involving all translators and researchers and discrepancies were addressed. The final instrument was then provided to a small test group (n=15) of working professionals to ensure that the questions were understood as intended. Internal consistency of the scales in our sample was good (see exact values in the Results section).

To assess the level of general stress, the 10-item Hungarian version³⁴ of the Perceived Stress Scale³⁵ (PSS) was used in the present study. Items evaluated the degree to which people find life unpredictable, uncontrollable, or overloaded. Responses were given on a 5-point Likert scale (0 = never, 4 = very often). Total scores were obtained by reverse

Table 1. Socio-demographic and work characteristics of participants

Variable	Men		Women		Total sample	
	N	%	N	%	N	%
<i>Total</i>	145	26%	412	74%	557	100%
<i>Educational attainment</i>						
Primary and vocational training	4	3%	18	4%	22	4%
Vocational training with certificate	34	23%	67	16%	101	18%
High school with certificate	15	10%	55	13%	70	13%
College/university	89	62%	266	65%	355	64%
Missing data	3	2%	6	2%	9	1%
<i>Partner</i>						
No	30	21%	152	37%	182	33%
Yes	112	77%	256	62%	368	66%
Missing data	3	2%	4	1%	7	1%
<i>Children</i>						
No	40	28%	107	26%	147	26%
Yes	97	67%	292	71%	389	70%
Missing data	8	5%	13	3%	21	4%
<i>Work place</i>						
Private enterprise	58	40%	48	12%	106	19%
Health care	7	5%	100	24%	107	19%
Education	15	10%	80	19%	95	17%
Law enforcement	29	20%	5	1%	34	6%
Social services	3	2%	112	27%	115	21%
Service industry	5	3%	7	2%	12	2%
Missing data	28	20%	60	15%	88	16%

coding responses to the four positively stated items and then summing across all scale items. Higher scores denote higher perceived stress. The mean score in our sample was 19.03 (SD=5.53). The internal consistency reliability of the PSS in our sample was good (Cronbach's $\alpha = 0.87$).

Severity of depressive symptomatology was assessed using the shortened Hungarian version³⁶ of the Beck Depression Inventory³⁷ (BDI-I). This adaptation contained nine items (symptoms) with the highest item-total correlations from the original 21-item version of the BDI and showed a very strong correlation with the full BDI ($r=.93$)³⁸. The 9 symptoms examined were pessimism, lack of satisfaction, guilt feelings, social withdrawal, being indecisive, inhibition from work, sleep disturbances, fatigue, and somatic preoccupation. Responses were provided on a 4-point Likert scale (0 = not at all applicable, 3 = very much applicable). Higher scores indicate more severe depressive symptomatology. The mean score in our sample was 3.67 (SD=3.89). The internal consistency reliability of the scale in our study was good (Cronbach's $\alpha = 0.83$).

Marital stress was measured by the five-item Hungarian version³⁹ of the Stockholm Marital

Stress Scale⁴⁰ (SMSS): three items measure the quality of emotional relationship with the spouse (love–confidence), one item measures problems emerging in the marital relationship, and one item assesses private identity in the marriage. Respondents were requested to answer 'yes' or 'no' to the questions (yes=2, no=1). Items 1, 4, 5 were reverse coded. Higher scores denote more severe marital stress. The mean score of this instrument was 6.40 (SD=1.49) in our study. The internal consistency reliability of this scale was acceptable in our sample (Cronbach's $\alpha = 0.70$).

Vital exhaustion, defined as feelings of excessive fatigue and lack of energy, irritability, and demoralization, was measured by the Shortened Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire⁴¹ (MVEQ). The items measure the extent of mental state at which people arrive when their resources for adapting to stress are broken down during the last weeks or months (less than half a year) (retrospective version). The shortened Hungarian version of the questionnaire consists of seven items⁴². Respondents answer the questions by stating 'no' (scored as 0), 'unsure' (scored as 1) and 'yes' (scored as 2). The mean score of the scale in our sample was 6.55 (SD=3.87). The measure showed

good internal consistency reliability in our study (Cronbach's $\alpha = 0.88$).

Somatic health status was measured by the 15-item version of the Patient Health Questionnaire Somatic Symptom Severity Scale⁴³ (PHQ-15). The PHQ-15 assesses how much participants have been bothered by 15 symptoms (headache, stomach pain, chest pain, dizziness, etc.) that account for more than 90% of symptoms seen in primary care (exclusive of upper respiratory symptoms) during the last month. Participants can provide answers on a 3-point Likert scale (0 = not bothered at all, 2 = bothered a lot). Scores are summed to create a total score. Higher total score indicates worse somatic health status. The mean score of the scale was 6.84 (SD=4.75) in our study. The internal consistency reliability of this instrument in our sample was good (Cronbach's $\alpha = 0.81$).

To assess social support, the Hungarian adaptation⁴⁴ of Caldwell, Pearson, and Chin's Support Dimension Scale⁴⁵ (SDS) was used. Participants were asked to rate how much they can rely on 12 potential support groups/individuals in difficult situations. Respondents provided answers on a 4-point Likert scale (0 = not at all, 3 = very much). Scores were summed to create a summary score for (1) social support from family members (parents, spouse, children, other relatives) and (2) social support from outside the family (school mates, neighbours, religious group members, friends, colleagues, helping professionals, civic group members). Higher summary scores indicated higher support. The mean score was 10.97 (SD=3.01) for family social support and 10.30 (SD=4.76) for social support from other sources.

Job strain and work-related stress was measured by a scale⁴⁶ adapted from the short version of *Karasek and Theorell's*⁴⁷ Demand-Control-Support Questionnaire. Five items investigated job demands and six items focused on job control and support, each. Responses to each question on job demands and job control were given on a Likert-type scale ranging from 1 (never) to 4 (always). Responses to questions on support were assigned to a 4-point Likert scale ranging from 'strongly agree' to 'strongly disagree'. To define job strain, a ratio of job demands to job control was calculated according to previous research by Theorell et al.⁴⁸. The mean (SD) scores of the job demands, job control, and support scales in our study were 15.02 (SD=2.10), 20.40 (SD=2.34), and 18.44 (SD=3.07), respectively. The internal consistency reliability was suboptimal for the scales measuring job demands (Cronbach's $\alpha = 0.62$) and job control (Cronbach's $\alpha = 0.66$) and

good for workplace support (Cronbach's $\alpha = 0.84$).

DATA ANALYSES

Participants were asked to complete the questionnaires at two time-points, before (T1, n=550) and 3 months after (T2, n=354) the interventions to reduce stress. In general, we used T1 data for our analyses to prevent the impact of attrition at T2; however, we reassessed the factor structure of the instrument using T2 data as well to examine factorial invariance of the established factor structure over time. Confirmatory factor analytic models were carried out using AMOS Version 20, while all other analyses were performed using SPSS Version 22.

In order to evaluate the factor structure of the instrument, five confirmatory factor analytic models were tested using the maximum likelihood estimation procedure. Model 1 was a single factor solution representing general work-family conflict collapsing across all forms and directions³⁰. Model 2 was a two-factor solution representing the two directions of work-family conflict (work-to-family and family-to-work conflict) described by *Duxbury et al.*⁴⁹, *Frone et al.*⁷ and *Gutek, et al.*¹⁸. The third model was a three-factor one, representing the three forms (time-, strain-, and behaviour-based) of work-family conflict as conceptualised by *Greenhaus and Beutell*⁵. The fourth model was a six-factor solution where the factors corresponded to each of the six dimensions (including both forms and the 3 directions) evaluated by *Carlson et al.*²³. Finally, a second-order model was tested including both the six dimensions (as first-order factors) and the three forms (as second-order factors) of work-family conflict. In each model, factors were allowed to correlate (except first order factors in the second-order model). Sex and time invariance of the best fitting model was also tested in further multi-group analyses. Competing nested models were compared using the chi square difference test. Model fit was evaluated based on the chi-square test (non-significant results indicating adequate fit), the comparative fit index (values between 0.90 and 0.95 indicate acceptable fit, while values greater than 0.95 suggest good fit), the root mean square error of approximation (values below 0.08 indicate an acceptable fit, while values below 0.05 indicate a good fit), p of close fit (non-significant results indicating optimal model fit), and the *Akaike* information criterion (the lower the better)⁵⁰.

Internal consistency reliability was evaluated by calculating Cronbach's α coefficients for both the whole instrument and its dimensions. A value

Table 2. Goodness-of-fit indices for five alternative factor structures of the instrument

Model	Time	χ^2	p	DF	CFI	RMSEA	PCLOSE	AIC
1. One-factor	(T1)	2722.86	<0.001	135	0.48	0.18	<0.001	2830.86
	(T2)	1946.47	<0.001	135	0.53	0.15	<0.001	2054.47
2. Two-factor	(T1)	2088.23	<0.001	134	0.61	0.16	<0.001	2198.23
	(T2)	1671.04	<0.001	134	0.60	0.14	<0.001	1781.04
3. Three-factor	(T1)	1824.26	<0.001	132	0.66	0.15	<0.001	1938.26
	(T2)	1165.88	<0.001	132	0.73	0.12	<0.001	1279.88
4. Six-factor	(T1)	295.37	<0.001	120	0.97	0.05	0.420	433.37
	(T2)	241.33	<0.001	120	0.97	0.04	0.952	379.33
5. Six-factor with 3 second order factors	(T1)	379.32	<0.001	126	0.95	0.06	0.011	505.32
	(T2)	308.30	<0.001	126	0.95	0.05	0.441	434.30

Note. T1: first wave of data collection; T2: second wave of data collection

above .70 was considered acceptable⁵¹. Discriminant validity of the dimensions was assessed by analysing their intercorrelations using Pearson correlation coefficients. Based on Carlson et al.'s methodology and recommendations by *Hair, Black, Babin, Anderson, & Tatham*⁵², a value above 0.60 was considered to indicate poor discriminant validity^{53, 54}. Potential sex differences on scale scores were explored by independent sample t-tests.

Several studies have found significant positive relationships between work-family conflict and somatic as well as psychological ill-health including work-stress, marital stress, burnout, anxiety, depression, fatigue, poor appetite, and elevated blood pressure (see *Allen, et al.*⁶, for a systematic review). Furthermore, there is a growing body of evidence that social support from work and non-work-related sources may attenuate the level of perceived work-family conflict^{13, 55}. In the Hungarian general population, *Jakab and Lázár*¹¹ have identified significant negative predictive relationships between support in the workplace and adverse distress outcomes including work-family conflict. Thus, convergent and divergent validity of the instrument was evaluated by calculating Pearson's correlation coefficients among the work-family conflict dimensions and established antecedents to (i.e., low social support) as well as consequences of work-family conflict (i.e., high level of general stress, depression, marital stress, job strain/work-stress, vital exhaustion, and somatic symptoms). It was expected that social support from each domain would be inversely related to the respective domain-specific work-family conflict. In addition, we predicted positive associations between work-family conflict and the adverse outcome variables.

Results

DIMENSIONALITY: THE HUNGARIAN VERSION OF THE INSTRUMENT MAINTAINS A 6-FACTOR STRUCTURE

Confirmatory factor analysis was used to examine the factor structure of the Hungarian version of the instrument at two time-points approximately 3 months apart (before and after interventions to reduce stress). **Table 2** presents the fit indices for each of the five models investigated. The chi-square difference test showed that the six-factor solution without second-order factors (Model 4) was superior to all other models at both time-points (all p s<0.001). For this model, all factor loadings were significant and the standardized factor loadings for the items ranged between 0.69 and 0.88 (see **Figure 1** for T1 estimates). We conducted two further analyses to determine whether the six-factor model (Model 4) was invariant across sexes and the two waves of data collection. Multi-group analyses showed that Model 4 fit the data equally well for both sexes and data sets (**Tables 3 and 4**) suggesting that the model is generalizable across males and females and across survey waves.

Comparing males and females, we found significant sex differences in the level of 'strain-based work interferes with family' type conflict [higher among women than men: 8.1 (SD=3.0) vs. 7.5 (SD=2.7), $t_{(555)}=2.29$, $p=0.023$, Cohen's $d=0.21$], 'behaviour-based family interferes with work' type conflict [higher among men than women: 8.0 (SD=2.5) vs. 7.4 (SD=2.5), $t_{(555)}=-2.61$, $p=0.009$, Cohen's $d=0.24$], and general behaviour-based work-family conflict [higher among men than women: 15.9 (SD=4.4) vs. 14.8 (SD=4.6), $t_{(555)}=-2.42$, $p=0.016$, Cohen's $d=0.24$].

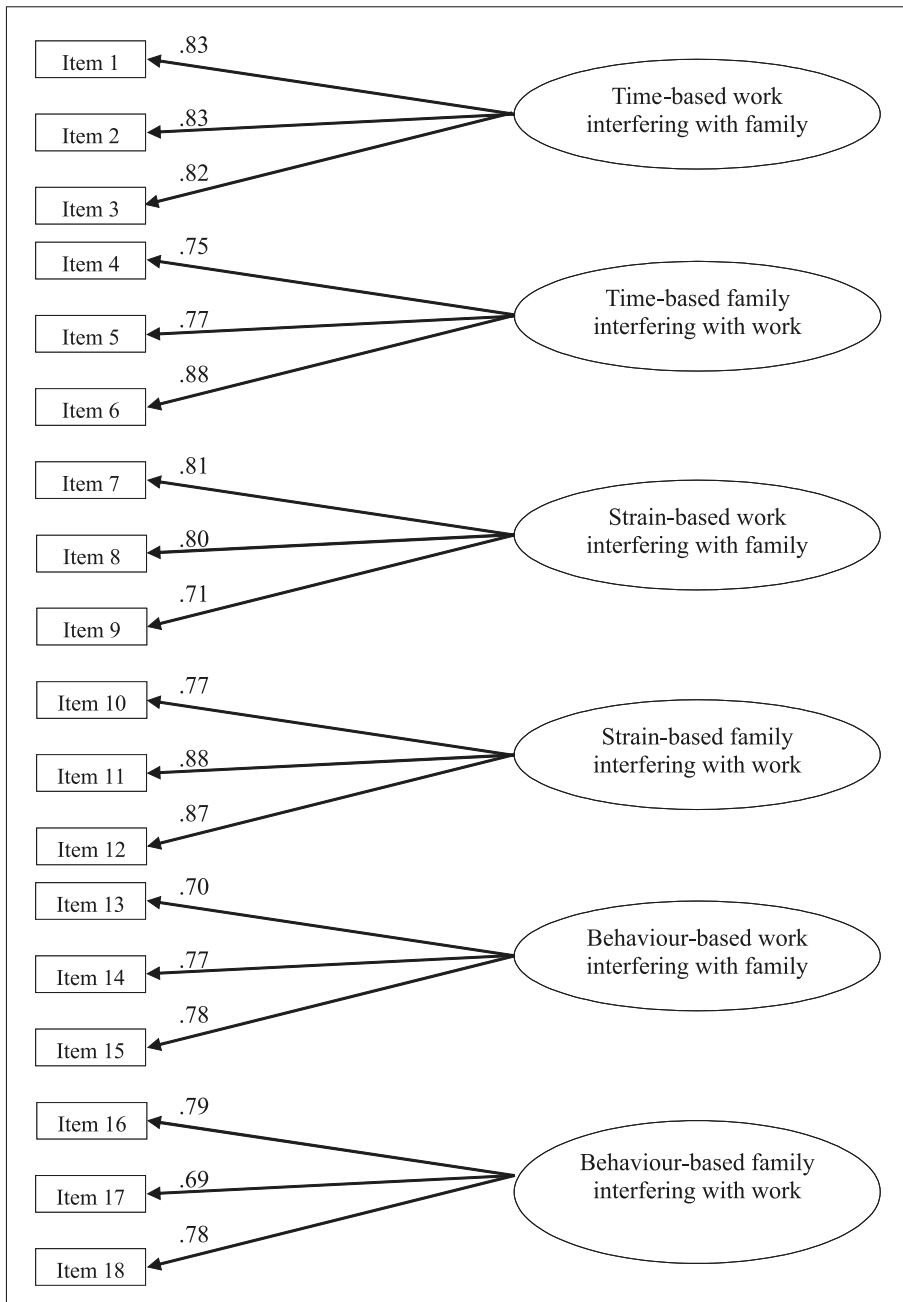


Figure 1. Factor loadings of the best-fitting six-factor model (model 4) of the instrument

Note. Displayed values are standardized regression weights from the first wave of data collection. Intercorrelations among factors are not displayed to improve clarity but available upon request.

INTERNAL CONSISTENCY OF THE DIMENSIONS OF THE MWFCIS IS GOOD

The six dimensions in our study had adequate internal consistency reliability (Cronbach's α): time-

based work interfering with family (items 1–3): 0.87; time-based family interfering with work (items 4–6): 0.83; strain-based work interfering with family: 0.81 (items 7–9); strain-based family interfering with work (items 10–12): 0.87; behaviour-based work interfering with family (items 13–15): 0.79; and behaviour-based family interfering with work (items 16–18): 0.80.

Internal consistency reliability of the three dimensions describing the forms of work-family conflict was also good: time-based work-family conflict (items 1-6): 0.80; strain-based work-family conflict (items 7–12): 0.81; and behaviour-based work-family conflict: 0.84 (items 13-18). Similarly, the internal reliability coefficients for the subscales denoting the directions of work-family conflict were 0.86 (work interfering with family) and 0.83 (family interfering with work) suggesting good internal reliability. For the whole 18-item scale, Cronbach's α was 0.88.

CONVERGENT AND DISCRIMINANT VALIDITY OF THE MWFCIS IS ACCEPTABLE

When analysing the discriminant validity of the dimensions, intercorrelations among the six dimensions ranged from 0.13 to 0.57 (Table 5). The correlation-coefficient for the dimensions representing the forms of work-family conflict was 0.59 ($p < 0.001$) between time- and strain-based work-family conflict, 0.31 ($p < 0.001$) between time- and behaviour-based work-family conflict, and 0.47 ($p < 0.001$) between behaviour- and strain-based work-family conflict.

That is, none of the correlations were above 0.60, which suggests adequate discriminant validity for the dimensions of the instrument.

In line with the expectations, all indicators of work-family conflict were significantly and positively related with the level of perceived general

Table 3. Factorial invariance across sexes (T1)

Six-factor model (model 4)	χ^2	<i>p</i>	DF	CFI	RMSEA
No constraints	481.52	<0.001	241	0.95	0.042
Measurement weights invariant (a)	487.59	<0.001	253	0.95	0.041
(a) & intercepts (b) invariant	528.87	<0.001	271	0.95	0.041
(a), (b) & structural covariances (c) invariant	574.34	<0.001	291	0.94	0.042
(a), (b), (c) & residuals invariant	606.06	<0.001	309	0.94	0.042

Table 4. Factorial invariance across time

Six-factor model (model 4)	χ^2	<i>p</i>	DF	CFI	RMSEA
No constraints	537.13	<0.001	241	0.97	0.037
Measurement weights invariant (a)	547.17	<0.001	253	0.97	0.036
(a) & intercepts (b) invariant	575.72	<0.001	271	0.97	0.035
(a), (b) & structural covariances (c) invariant	610.26	<0.001	291	0.96	0.035
(a), (b), (c) & residuals invariant	789.70	<0.001	309	0.95	0.041

Table 5. Discriminant validity of the six dimensions at T1 (Pearson correlation-coefficients)

Work-family conflict dimensions	1	2	3	4	5
1. Time-based WIF	–				
2. Time-based FIW	0.33*	–			
3. Strain-based WIF	0.57*	0.28*	–		
4. Strain-based FIW	0.25*	0.49*	0.38*	–	
5. Behaviour-based WIF	0.23*	0.13**0	0.36*	0.31*	–
6. Behaviour-based FIW	0.24*	0.16*	0.35*	0.29*	0.56*

p*<0.001; *p*<0.01; T1: first wave of data collection; WIF: Work interfering with family; FIW: Family interfering with work

and marital stress, depression, vital exhaustion, and job strain (**Table 6**). The strength of these relationships was small to moderate. The strongest predictors of the above mentioned negative outcomes were related to strain (strain-based work interfering with family and strain-based work-family conflict). Although most of the relationships were significant with regards to adverse somatic health status as well, one association, namely the one between time-based family interfering with work and somatic health status proved to be non-significant.

The patterns of relationships were somewhat more ambiguous concerning work-family conflict and social support (**Table 6**). On the one hand, all relationships concerning social support received from family members were significant and corresponded to our expectations, indicating that the more support one receives from his/her family the less conflict he/she perceives between family and work. On the other hand, however, the direction of the significant associations between the work-family conflict indicators and workplace social support was positive.

Discussion

Carlson et al.²³ have advanced research on work-family conflict by developing a comprehensive multidimensional measure of work-family conflict to address the most recent conceptualizations of work-family conflict. The purpose of the present study was to extend this work by developing a Hungarian-language version of this measure and thus facilitate comparative research on work-family conflict in the cross-cultural setting. Our results indicate that the psychometric properties of the Hungarian adaptation are adequate and similar to those of the original English version. In particular, our findings support the six-factor structure of the Hungarian version of the instrument. Our results provide additional evidence on the validity and reliability of Carlson et al.'s²³ original multidimensional measure through cross-cultural validation.

Future research utilizing the Hungarian version of the MWFCFS could provide further insights on specific issues in the Hungarian context such as our results about the higher prevalence of strain-based

Table 6. Relationship of the indicators of work-family conflict with other psychological variables (T1)

	Perceived stress	Depression	Marital stress	Vital exhaustion	Somatic symptoms	Social support from family	Social support not from family	Social support in the workplace	Job strain
Time-based WIF	0.29*	0.27*	0.10**	0.33*	0.21*	-0.09**	-0.05NS	0.16*	0.18*
Time-based FIW	0.14*	0.19*	0.11**	0.17*	0.07NS	-0.14*	<0.01NS	0.07NS	0.10**
Time-based WFC	0.28*	0.29*	0.12***	0.33*	0.20*	-0.14*	-0.04NS	0.16*	0.18*
Strain-based WIF	0.49*	0.45*	0.24*	0.54*	0.36*	-0.20*	-0.05NS	0.21*	0.29*
Strain-based FIW	0.37*	0.32*	0.25*	0.37*	0.24*	-0.30*	-0.03NS	0.06NS	0.14*
Strain-based WFC	0.54*	0.47*	0.30*	0.56*	0.38*	-0.30*	-0.05NS	0.19*	0.27*
Behaviour-based WIF	0.33*	0.29*	0.28*	0.30*	0.21*	-0.21*	-0.08NS	0.16*	0.21*
Behaviour-based FIW	0.31*	0.29*	0.12**	0.33*	0.19*	-0.22*	0.09*	0.26*	0.22*
Behaviour-based WFC	0.35*	0.32*	0.23*	0.35*	0.22*	-0.24***	-0.10*	0.23*	0.24*
Work interferes with family	0.47*	0.43*	0.26*	0.50*	0.34*	-0.21*	-0.08NS	0.23*	0.29*
Family interferes with work	0.37*	0.36*	0.21*	0.39*	0.24*	-0.31*	-0.06NS	0.19*	0.21*

Note. FIW: family interfering with work; WIF: Work interfering with family; WFC: Work-family conflict; T1: first wave of data collection
The displayed values are Pearson correlation-coefficients. NS : non-significant; *p<0.001, **p<0.05, ***p<0.01.

Perceived stress: Perceived Stress Scale; Depression: Shortened Beck Depression Inventory; Marital stress: Shortened Marital Stress Scale; Vital exhaustion- Shortened Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire; Somatic health status: Somatic Symptom Severity Scale of the Patient Health Questionnaire; Social support from family and from outside the family - Support Dimension Scale; Social support in the workplace and Job Strain: Shortened Demand-Control-Support Questionnaire

work-family conflict from the work direction among women compared to men or the higher behaviour-based work-family conflict from the family direction among men compared to women. It is possible, for example, that the inconsistent findings in previous research on sex differences in work-family conflict^{7, 20} may be explained by the fact that women are likely to experience more work-family conflict than men in certain specific forms of conflict. Therefore, more sensitive and comprehensive measures such as the MWFCFS may help explore and explain sex differences in work-family conflict in a more accurate way.

Furthermore, future research should address research questions including the specific antecedents and outcomes to each of the forms and directions of work-family conflict and the strength of time-, strain-, or behaviour-based conflict from both the work and the family directions. For example, our results about the positive associations between non-family social support and work-family conflict suggest that people who show strong engagement in their work (as measured indirectly by higher work-family conflict scores) receive more support from outside their family, mostly from their colleagues in the workplace. Complex and psychometrically sound instruments such as the MWFCFS can help better understand these issues and explore the complex nature of work-family conflict in a traditional society.

One of the strengths of this study was its repeated cross-sectional design with two data sampling points. Our results indicated that the factor structure of the instrument was stable over time suggesting that the questionnaire can be reliably used to assess the effectiveness of intervention strategies. However, our study has some limitations as well. First, the scale was validated on only one sample (albeit at two time-points), in which women were overrepresented. Additional validation of the scale is also necessary across a wider range of organizations and occupations to establish its generalizability. Further, the proportion of participants with university or college degrees was higher in our sample than in the normative population. Further studies are needed to confirm the measure's validity among people with lower educational attainment. Finally, internal consistency of the subscales measuring job demands and control was suboptimal; therefore, data resulting from the deployment of these subscales should be interpreted with caution.

Conclusions

In summary, this study provides empirical support for the validity and reliability of the Hungarian version of Carlson et al.'s²³ multidimensional work-family conflict measure. The use of this instrument for the assessment of work-family conflict in differ-

ent cultures and occupational settings may lead to the generation of credible and comparable data which could advance our understanding of the development and potential impact of work-family conflict in different cultural settings.

REFERENCES

1. Geurts S, Demerouti E. Work/nonwork interface: A review of theories and findings. In: *Schabraq MJ, Winnbust JAM, Cooper CL* (eds.). *The Handbook of work and health psychology*. Chichester: John Wiley & Sons; 2003. p. 279-312.
2. European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, 2005.
3. *Ádám S, Györfly Z, Susánszky É*. Physician burnout in Hungary: a potential role for work-family conflict. *J Health Psychol* 2008;13(7):839-48. <https://doi.org/10.1177/1359105308095055>
4. *Demerouti E, Peeters MC, van der Heijden BI*. Work-family interface from a life and career stage perspective: the role of demands and resources. *Int J Psychol* 2012;47(4): 241-58. <https://doi.org/10.1080/00207594.2012.699055>
5. *Greenhaus JH, Beutell NJ*. Sources and conflict between work and family roles. *Academy of Management Review* 1985;10:76-88.
6. *Allen TD, Herst DEL, Bruck CS, Sutton M*. Consequences associated with work-to-family conflict: a review and agenda for future research. *J Occup Health Psychol* 2000; 5:278-308. <https://doi.org/10.1037/1076-8998.5.2.278>
7. *Frone MR, Russell M, Cooper ML*. Antecedents and outcomes of work-family conflict: Testing a model of the work-family interface. *J Appl Psychol* 1992;77:65-78. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.77.1.65>
8. *Hammer LB*. Work-family enrichment: An expansion of the work-family paradigm. In: *Hammer LB*. Symposium of 18th Annual Society for Industrial and Organizational Psychology Conference. Orlando, FL. 2003.
9. *Nelson DL, Simmons BL*. Health psychology and work stress: A more positive approach. In: *Quick JC, Tetrick LE* (eds.). *Handbook of occupational health psychology*. Washington, DC: American Psychological Association; 2003. p. 97-119. <https://doi.org/10.1037/10474-005>
10. *Frone MR, Russell M, Cooper ML*. Relation of work-family conflict to health outcomes: A four-year longitudinal study of employed parents. *J Occup Organ Psychol* 1997;70:325-35. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8325.1997.tb00652.x>
11. *Jakab E, Lázár I*. Munkahelyi pszichoszomatika. [Workplace psychosomatic research]. *Magy Pszich Sz* 2007;62(3):313-43. <https://doi.org/10.1556/MPSzle.62.2007.3.2>
12. *Morris ML*. Combating workplace stressors: Using work-life initiatives as an OD intervention (Editorial). *Hum Resour Dev Q* 2008;19(2):95-105. <https://doi.org/10.1002/hrdq.1229>
13. *Thomas L, Ganster D*. Impact of family-supportive work variables on work-family conflict and strain: a control perspective. *J Appl Psychol* 1995;80(1):6-15. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.80.1.6>
14. *Pleck J*. The work-family role system. *Social Problems* 1977;24(4):417-27. <https://doi.org/10.2307/800135>
15. *Bohen H, Viveros-Long A*. *Balancing job and family life: Do flexible work schedules help?* Philadelphia, PA: Temple University Press; 1981.
16. *Kopelman R, Greenhaus J, Connolly T*. A model of work, family and interrole conflict: A construct validation study. *Organ Behav Hum Perf* 1983;32:198-215. [https://doi.org/10.1016/0030-5073\(83\)90147-2](https://doi.org/10.1016/0030-5073(83)90147-2)
17. *Burley K*. Work-family conflict and marital adjustment in dual-career couples: A comparison of three time models. Unpublished Doctoral Dissertation, Claremont Graduate School, Claremont, CA. 1989.
18. *Gutek BA, Searle S, Klepa L*. Rational versus gender role explanations for Work-family conflict. *J Appl Psychol* 1991;76(4):560-8. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.76.4.560>
19. *O'Driscoll MP, Ilgen DR, Hildreth K*. Time devoted to job and off-job activities, interrole conflict, and affective experiences. *J Appl Psychol* 1992;77:272-9. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.77.3.272>
20. *Netemeyer RG, Boles JS, McMurrian R*. Development and validation of work-family conflict and family-work conflict scales. *J Appl Psychol* 1996;87:400-10. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.81.4.400>
21. *Rice RW, Frone MR, McFarlin DB*. Work-nonwork conflict and the perceived quality of life. *J Organ Behav* 1992;13(2):155-68. <https://doi.org/10.1002/job.4030130205>
22. *Stephens GK, Sommer SM*. The measurement of work to family conflict. *Educ Psychol Meas* 1996;56(3):475-86. <https://doi.org/10.1177/0013164496056003009>
23. *Carlson DS, Kacmar KM, Williams LJ*. Construction and initial validation of a multidimensional measure of work-family conflict. *J Vocat Behav* 2000;56:249-76. <https://doi.org/10.1006/jvbe.1999.1713>
24. *Byron D*. A meta-analytic review of work-family conflict and its antecedents. *J Vocat Behav* 2005;67:169-98. <https://doi.org/10.1016/j.jvb.2004.08.009>
25. *Eby L, Casper W, Lockwood A, Bordeaux C, Brinley A*. Work and family research in IO/OB: Content analysis and review of the literature (1980-2002). *J Vocat Behav* 2005; 66:124-97. <https://doi.org/10.1016/j.jvb.2003.11.003>
26. *Premeaux SF, Adkins CL, Mossholder KW*. Balancing work and family: A field study of multi-dimensional,

FUNDING

The Selye János Mental Health Programme was funded by the Hungarian Ministry of Health (19139-0-/2008-0003EGP).

- multi-role work family conflict. *J Organ Behav* 2007;28:705-27.
<https://doi.org/10.1002/job.439>
27. *Lapierre LM, Spector PE, Allen TD, Poelmans S, Cooper CL, O'Driscoll MP, et al.* Family-supportive organization perceptions, multiple dimensions of work-family conflict, and employee satisfaction: A test of a model across five samples. *J Vocat Behav* 2008;73:92-106.
<https://doi.org/10.1016/j.jvb.2008.02.001>
 28. *Matthews RA, Kath LM, Barnes-Farrell JL.* A short, valid, predictive measure of work-family conflict: Item selection and scale validation. *J Occup Health Psychol* 2010;15:75-90.
<https://doi.org/10.1037/a0017443>
 29. *Wolff HG, Höge T.* Konflikte zwischen Arbeit und Familie: Eine deutschsprachige Adaptation der mehrdimensionalen Skala von Carlson, Kacmar und Williams (2000). *Zeitschrift für Arbeits- und Organisationspsychologie* 2011;55:143-52.
<https://doi.org/10.1026/0932-4089/a000053>
 30. *Lim DH, Morris ML, McMillan HS.* Construct validation of a Korean version of the work-family conflict scale. *Hum Resour Dev Q* 2011;22(4):519-43.
<https://doi.org/10.1002/hrdq.20089>
 31. *Tement S, Korunka C, Pfifer A.* Toward the assessment of the work-family interface: Validation of the Slovenian versions of work-family conflict and work-family enrichment scales. *Horizons of Psychology* 2010;19(3):53-74.
 32. *Ádám S, Salavecz G.* A stressz elméleti háttere és mérése: a Selye János Lelki Egészség Program tesztbattériájának bemutatása [The theory and measures of stress: the test battery of the Selye János Mental Health Program]. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2010;11(1):53-80.
<https://doi.org/10.1556/Mental.11.2010.1.4>
 33. *Hui CH, Triandis HC.* Measurement in Cross-Cultural Psychology. A Review and Comparison of Strategies. *J Cross Cult Psychol* 1985;16(2):131-52.
<https://doi.org/10.1177/0022002185016002001>
 34. *Stauder A, Konkoly Thege B.* Az Észlelt Stressz Kérdőív (PSS) magyar verziójának jellemzői [Characteristics of the Hungarian version of the Perceived Stress Scale (PSS)]. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2006;7:203-16.
<https://doi.org/10.1556/Mental.7.2006.3.4>
 35. *Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R.* A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24:385-96.
<https://doi.org/10.2307/2136404>
 36. *Rózsa S, Szádóczky E, Füredi J.* A Beck Depresszió Kérdőív rövidített változatának jellemzői hazai mintán [Psychometric properties of the Hungarian version of the shortened Beck Depression Inventory]. *Psychiatria Hungarica* 2001;16:384-402.
 37. *Beck AT, Ward CH, Mendelsohn M, Mosk J.* An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psych* 1961;4:561-71.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
 38. *Kopp MS, Skrabski Á, Szedmák S.* Socio-economic factors, severity of depressive symptomatology, and sickness absence rate in the Hungarian population. *J Psychosom Res* 1995;39:1019-29.
[https://doi.org/10.1016/0022-3999\(95\)00513-7](https://doi.org/10.1016/0022-3999(95)00513-7)
 39. *Balog P, Székely A, Szabó G, Kopp M.* A Rövidített Há-
 zastársi Stressz Skála pszichometriai jellemzői [The psychometric properties of the Shortened Marital Stress Scale]. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2006;7(3):193-203.
<https://doi.org/10.1556/Mental.7.2006.3.3>
 40. *Orth-Gomer K, Leineweber C.* Multiple stressors and coronary disease in women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Biol Psychol* 2005;69:57-66.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.11.005>
 41. *Appels A, Mulder P.* Excess fatigue as a precursor of myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988;9:758-64.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/9.7.758>
 42. *Kopp M, Falger P, Appels A, Szedmák S.* Depression and Vital Exhaustion are differentially related to behavioural risk factors for coronary heart disease. *Psychosom Med* 1998;60:752-8.
<https://doi.org/10.1097/00006842-199811000-00018>
 43. *Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW.* The PHQ-15: Validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom Med* 2002;64:258-66.
<https://doi.org/10.1097/00006842-200203000-00008>
 44. *Kopp M, Skrabski Á.* Magyar lelkiállapot [Hungarian state of mind]. Budapest: Végeken Alapítvány; 1992.
 45. *Caldwell RA, Pearson JL, Chin RJ.* Stress moderating effects: social support in the context of gender and locus of control. *Pers Soc Psychol Bull* 1987;13(2):5-17.
<https://doi.org/10.1177/0146167287131001>
 46. *Theorell T.* Working conditions and health. In: L. Berkman & I. Kawachi (eds.). *Social epidemiology* New York, NY: Oxford University Press; 2000. p. 95-118.
 47. *Karasek R, Theorell T.* Healthy work. Stress, productivity, and the reconstruction of working life. New York, NY: Basic; 1990.
 48. *Theorell T, Perski A, Akerstedt T, Sigala F, Ahlberg-Hulten G, Svensson J, et al.* Changes in job strain in relation to changes in physiological state. A longitudinal study. *Scand J Work Environ Health* 1988;14(3):189-96.
<https://doi.org/10.5271/sjweh.1932>
 49. *Duxbury L, Higgins C, Mills S.* After hours telecommuting and work-family conflict: A comparative analysis. *Inform Syst Res* 1992;3:173-90.
<https://doi.org/10.1287/isre.3.2.173>
 50. *Hooper D, Coughlan J, Mullen MR.* Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *Electron J Bus Res Methods* 2008;6(1):53-60.
 51. *Nunnally JC, Bernstein I. H.* Psychometric theory. "The theory of measurement error" and "The assessment of reliability". *Psychometric Theory* 1994;211-92.
 52. *Hair JF, Black B, Babin B, Anderson RE, Tatham RL.* *Multivariate Data Analysis.* New Jersey: Prentice Hall; 2006.
 53. *Brown TA.* *Confirmatory factor analysis for applied research.* New York, NY: The Guilford Press; 2006.
 54. *Kline RB.* *Principles and practice of structural equation Modeling* (2nd ed.). New York: The Guilford Press; 2005.
 55. *Adams GA, King LA, King DW.* Relationships of job and family involvement, family social support, and work-family conflict with job and life satisfaction. *J Appl Psychol* 1996;81(4):411-20.
<https://doi.org/10.1037/0021-9010.81.4.41>

NERVE CONDUCTION STUDY AND GASTROCNEMIUS H REFLEX RESPONSE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Ufuk EMRE¹, Özgür ORTANCIL², Aysun UNAL³, Sibel KIRAN⁴, Perihan SAPMAZ⁵, H. Tugrul ATASOY⁶

¹Istanbul Training and Research Hospital, Neurology Clinic, İstanbul, Turkey

²Acıbadem Taksim Hospital, Department of Physical Medicine and Rheumatology, İstanbul, Turkey

³Namik Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Tekirdag, Turkey

⁴Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Turkey

⁵Zonguldak Karaelmas University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rheumatology, Kozlu Zonguldak, Turkey

⁶Zonguldak Karaelmas University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Kozlu Zonguldak, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0409> | www.elitmed.hu

IDEGVEZETÉSI VIZSGÁLAT ÉS A GASTROCNEMIUS IZOM H-REFLEX-VÁLASZA RHEUMATOID ARTHRITISBEN

Emre U, MD; Ortancil Ö, MD; Unal A, MD; Kiran S, MD, PhD; Sapmaz P, MD; Atasoy HT, MD
Idegyogy Sz 2017;70(11–12):409–415.

Objectives – We aimed to evaluate nerve conduction studies and gastrocnemius H reflex responses in rheumatoid arthritis (RA) patients and compared to the healthy adult subjects.

Materials and methods – Twenty-six RA patients and twenty-two healthy adult subjects were included in the study. The nerve conduction study (NCS) findings and bilateral gastrocnemius H reflex responses were evaluated in all the groups. Age, gender, subcutaneous nodules, joint deformities, laboratory parameters, duration of disease, anti-rheumatic drug and steroid usage were recorded. Activity of disease was assessed using a 28-joint disease activity score (DAS28). The functional status was measured using the health assessment questionnaire (HAQ), pain intensity measured using a visual analog scale (VAS).

Results – The rate of electroneuromyographic (ENMG) abnormalities was 73% in RA patients. The most common diagnosis was carpal tunnel syndrome (61.4%). There were no significant correlations between ENMG findings and clinical and laboratory features evaluated. Right H reflex latencies were statistically longer in RA patients ($p=0.03$). According to calculated cut-off levels, there were more subjects with longer H reflex latencies in RA patients.

Conclusions – In this study, entrapment neuropathies were found common as independent identity from duration and severity of disease in RA patients. For H reflex latencies, cut-off values were longer in RA patients. It may provide infor-

Cél – Idegvezetési vizsgálatok és gastrocnemius H-reflex-válaszok értékelése és összehasonlítása rheumatoid arthritisben (RA) szenvedő betegek és egészséges felnőttek esetében.

Eszközök és módszerek – A vizsgálat 26 RA-beteg és 22 egészséges felnőtt bevonásával történt. Mindkét csoportban értékeltük az idegvezetési vizsgálat (NCS) eredményeit és a kétoldali gastrocnemius H-reflex-válaszokat. Rögzítettük az életkort, a nemet, a subcutan csomók és ízületi deformitások előfordulását, a laboratóriumi paramétereiket, a betegség időtartamát, a reumaellenes és szteroid gyógyszerek használatát. A betegségaktivitás értékelése a 28 ízületre kiterjedő DAS28 betegségaktivitási index alapján történt. A funkcionális státuszt Health Assessment Questionnaire (HAQ) egészségfelmérő kérdőívvel, a fájdalomintenzitást vizuális analóg skálával (VAS) mértük.

Eredmények – Az RA-betegekben 73%-os volt az elektroneuromiográfiás (ENMG) rendellenességek aránya. A leggyakoribb diagnózis a carpal tunnel szindróma (61,4%) volt. Az ENMG-leletek, valamint a klinikai és laboratóriumi sajátosságok között nem volt kimutatható szignifikáns kapcsolat. Az RA-betegekben a jobb oldali H-reflex-válaszok latenciája statisztikailag hosszabb volt ($p=0,03$). A számított cut-off szintek szerint az RA-betegek között gyakoribb volt a hosszabb H-reflex-latencia.

Következtetések – A vizsgálatban az RA-betegek körében gyakori volt a betegség időtartamától és súlyosságától

Correspondent: Ufuk EMRE MD, İstanbul Training and Research Hospital, Neurology Clinic; Org. Abdurrahman Nafiz Gürman St. Etyemez, Samatya, 34098 İstanbul. E-mail: ufuemr@gmail.com

Érkezett: 2017. január 7. Elfogadva: 2017. március 13.

mation about the early neuropathic involvement of long peripheral nerves in RA patients. But this findings are needed to be supported by larger population study.

Keywords: *rheumatoid arthritis, neuropathy, nerve conduction study, H reflex response*

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic and inflammatory disease characterized by polyarthritis and involvement of extraarticular organs. Vasculitis, pericarditis, pleuritis, neuropathy, ophthalmic manifestations, lung disease, amiloidosis, Felty's syndrome and rheumatoid nodules are the reported kinds of extraarticular involvement¹⁻².

Among extraarticular manifestations of RA, the reported frequency of clinical peripheral neuropathy ranges between 0.5% and 85%. *Agarwal* et al found subclinical neuropathy in 65% of their study group^{3, 4}. The most common reported neuropathy types are multiple mononeuritis, sensorimotor neuropathy, and entrapment neuropathy⁵. Literature review revealed that severe extraarticular manifestations, such as neuropathy or cutaneous vasculitis, indicate a poor prognosis in RA patients, even patients with milder manifestations such as subcutaneous nodules reported to have a marginally increased mortality risk^{6, 7}. Neuropathy may present with a wide variety of symptoms such as pain, parestesias, and muscle weakness. These symptoms may overlap arthritis; thus, neuropathy is difficult to distinguish clinically.

ENMG examination is an important laboratory method to evaluate objectively the existence and distribution of neuropathies. The H-reflex is a monosynaptic reflex arc, which is sensitive in evaluating polyneuropathy, especially at the early and subclinical stages⁸. The afferent pathway of the H reflex involves electrical activation of the large Ia afferent nerve fibers originating from the muscle. After entering the dorsal horn of the spinal cord, the Ia afferents synapse with alpha motor neurons innervating that muscle⁹.

This study aimed to investigate the neurophysiological involvement in RA patients by means of standard nerve conduction studies (NCS) and gastrocnemius H reflex responses. In addition, any correlations between clinical, laboratory and electrophysiologic findings of the patients were investigated.

függetlenül kialakuló entrapment neuropathia. Az RA-betegekben hosszabbak voltak a H-reflex-latenciák cut-off értékei. Ez információt szolgáltat az RA-betegek hosszú perifériás idegei korai neuropathiás érintettségével kapcsolatban. Mindazonáltal, szükséges az eredmények megerősítése nagyobb populációs vizsgálatok révén.

Kulcsszavak: *rheumatoid arthritis, neuropathia, idegvezetési vizsgálat, H-reflex-válasz*

Materials and methods

Twenty-six RA patients followed-up by the outpatient clinic of Physical Medicine and Rehabilitation Department between January 2007 and April 2008 were included in this study. All the patients were diagnosed according to the criteria of the American College of Rheumatology (1987). The study was approved by Ethics Committee of Zonguldak Karaelmas University, Faculty of Medicine.

Patients with systemic diseases that cause polyneuropathy such as diabetes mellitus, renal or hepatic failure, amiloidosis, alcohol consumption and clinical findings related with lower extremity radiculopathy were excluded. Twenty-two age- and sex-matched healthy subjects were selected as the control group.

Results of physical, neurological and electrophysiological examinations of the patients and healthy subjects, laboratory examinations of RA patients such as rheumatoid factor, vitamin B12 levels, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and complete blood count (CBC) were assessed. Extraarticular involvements (lung, cardiovascular, eye, rheumatoid nodules) and neurological system related complaints such as headache, vertigo, parestesia on the foot or hands, feeling weakness, diplopia and visual disturbance of the RA patients were also recorded.

Health Assessment Questionnaire (HAQ), which evaluates functional status, Disease Activities Score (DAS28) and pain intensity measured using a visual analog scale (VAS), were applied on the patient group and the results were recorded. For pain intensity, the scale is defined by "no pain" (score of 0) and "pain as bad as it could be" or "worst imaginable pain" (score of 10).

The level of vitamin B12 (ECLIA, Roche E-170), CBC (Beckman Coulter Inc, Model Coulter LH 750 Analyzer USA), and C-reactive protein (CRP) (immunonephelometry, Dade Behring Germany), erythrocyte sedimentation rate (ESR)

(Westergren, Electa Lab Monitor 100 Italy) and rheumatoid factor (RF) were recorded.

ENMG investigation was performed with the Medelec Synergy device at a constant room temperature of 25 °C using bar electrodes. All assessments were performed in a quiet room while the patient was lying and resting. Extremity length were recorded in both the patient and the healthy group, and there were no differences found. Sensory nerve conduction velocities were measured with orthodromic methods. Standardized nerve conduction velocity (NCV) techniques were used. Peroneal (extensor digitorum brevis) or tibial (hallucis longus), median (abductor pollicis brevis) and ulnar (abductor digiti minimi) motor NCVs, median (digit II), ulnar (digit V) and sural sensory NCVs, bilateral tibial nerve F waves were measured.

The guidelines of the American Association of Electrodiagnostic Medicine were used to electrophysiologic diagnosis of carpal tunnel syndrome and ulnar neuropathy¹⁰. The electrophysiological severity of CTS was assessed through an ordinal electrophysiological severity scale in order to simplify statistical processing. This scale takes into account normal and delayed values of median nerve SNCV and DML, as well as presence or absence of SNAP and CMAP. It is a five-point rating scale with five stages of severity: 1. Median-nerve SNCV and DML normal, but significant difference in SNCV that is obtained from the fourth finger, between median and ulnar nerve; 2. Slowing of SNCV and normal DML; 3. Slowing of SNCV and DML; 4. Absence of median SNAP and slowing of DML; and 5. Absence of SNAP and CMAP¹¹. Polyneuropathy was diagnosed when at least three abnormal parameters were present. In addition bilateral gastrocnemius H reflex latencies were recorded in both groups. For H reflex responses, the patient was lying and resting. Duration of stimulus was 0.5 ms and frequency of stimulus was 0.5 Hz.

Statistical analyses

Statistical analysis were performed with SPSS. The fisher exact test and chi-squared test were used for comparing of independents categorical groups. Mann-Whitney-U test were used for comparison of means of groups. Spearman correlation analyses were used because of nonparametric conditions for evaluating correlations between measures. Receiver Operating Characteristic (ROC) analyses were used to evaluate the optimum cut-off points for H reflex latencies. Level of significance for p values was accepted < 0.05 and the confidence interval 95% was used.

Results

Twenty-six patients (17F/9M) were enrolled into the study. In healthy subjects, the female – male ratio was 14/8. The mean age of the patient group was 47.8±9.7 years and of the control group, 48.4±10.5 years. There were no statistically significant differences between the patient and control groups for gender (p=1.000) and age (p=0.711). The mean age at onset of the disease was 36.2±11.6 years. The mean disease duration was 10.11±10.3 years (range: 1-42).

Headache was recorded in 10 (38.5%), vertigo in 5 (19.2%), neuropathic complaints in 10 (40%) and deformities of extremity in 2 (2.5%) patients in the RA group. Lung involvement was found in 3 (11.5%), eye involvement in 1 (3.8%) and rheumatoid nodules in 1 (3.8%) patient.

Treatment with methotrexate was recorded in 23 (92%), steroid in 20 (80%), sulphasalazine in 18 (72%), chloroquine in 14 (56%), leflunomide in 18 (32%) and TNF-α in 4 (16%) patients. Nineteen patients (73.1%) were found to be RF positive, and 18 of the 26 RA patients (69.2%) had an elevated ESR (> 30 mm/h). CRP was positive in 21 patients (80.8%). The mean HAQ, DAS28, and VAS scores are summarized in **Table 1**.

ENMG abnormalities were determined in 19 of the 26 RA patients (73%). Electrophysiologic diagnoses are presented in **Table 2**, and the means of the evaluated electrophysiological findings are summarized in **Table 3**. 16 of the patients who were diagnosed with KTS, when the level of KTS had been analysed, 8 seemed to have mild KTS, 6 seemed to have it at moderate level and 2 had it at serious level.

Bilateral gastrocnemius H reflex responses were

Table 1. The mean HAQ, DAS 28 and VAS values

Disease activity parameters	Mean ± SD
HAQ score	0.84±0.92
DAS28	4.42±1.57
VAS	5.05±2.16

Table 2. The results of electrophysiological diagnosis in the RA group

Electrophysiologic diagnosis	N (%)
Right carpal tunnel syndrome	8 (30.8)
Left carpal tunnel syndrome	4 (11.5)
Right ulnar neuropathy	1 (3.8)
Bilateral carpal tunnel syndrome	4 (11.5)
Polyneuropathy	2 (7.7)

Table 3. The mean of evaluated ENMG findings for two groups

ENMG findings	Patient (n=26) Mean ± SD	Control (n=22) Mean ± SD	P
L MSA (mV)	13.48±4.89	12.26±4.40	0.46
L USA (mV)	11.60±4.82	11.31±3.74	0.92
L USV (m/sn)	55.36±3.93	57.11±4.99	0.31
R SuA (mV)	13.13±5.63	14.74±3.46	0.17
R SuV (m/sn)	50.36±5.19	48.37±5.01	0.35
L MeMA (mV)	7.25±1.95	8.28±2.26	0.07
L MeMV (m/sn)	58.65±3.73	57.42±4.87	0.32
L UMA (mV)	9.51±2.02	8.75±1.97	0.14
L UMV (m/sn)	58.77±4.24	61.16±4.83	0.11
R TMA (mV)	7.62±2.56	7.83±1.92	0.52
R TMV (m/sn)	46.69±3.52	47.60±4.51	0.52
L TMA (mV)	7.67±2.36	7.85±2.38	0.58
L TMV (m/sn)	46.94±3.19	47,72±6.04	0.70
R gastH-latency (ms)	30.06±2.54	28.25±2.67	0.03*
L gastH-latency (ms)	29.84±2.41	28.42±2.57	0.06
R tibial-F wave (ms)	49.70±5.74	48.84±4.47	0.85
L tibial-F wave (ms)	49.57±5.03	49.23±2.96	0.83

L: Left, R: Right, M: Motor, S: Sensory, A: Amplitude, V: Velocity, Me: Median, U: Ulnar, T: Tibial, Su: Sural

Table 4. The cut-off values for bilateral H reflex latencies

	Right H reflex latency	Left H reflex latency
Cut-off value	28.6	28.8
Sensitivity	67%	67%
Specificity	76%	71%
Area under the curve	0,72	0,75

not recorded in 8 RA patients and in 2 healthy subjects. Although bilateral gastrocnemius H reflex latencies seem to be longer in the RA patients than in the controls, statistical significance was found only in the right gastrocnemius H reflex latencies (p=0.03).

We also wanted to compare the H reflex latencies of the RA patients and healthy subjects according to cut off latency. To this end, Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was used to calculate the cut-off latency and calculated sensitivity and specificity according to the controls. Based on this determined cut off value, we reconsidered the H reflex latencies. The results are presented in **Table 4** and **Figure 1**. According to ROC analysis, the right H reflex cut off latency was determined to be 28.6 ms (sensitivity, 67%; specificity, 76%), and the left H reflex cut off latency was determined to be 28.8 ms (sensitivity, 67%; specificity, 71%). The prolonged and undetectable H reflex latency has also been recorded as abnormal H reflex latency.

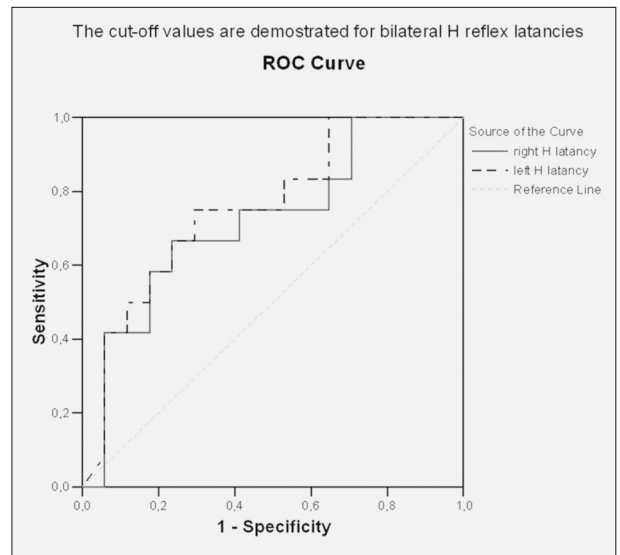


Figure 1. The ROC curve for bilateral H reflex latencies

In the RA group, the right H reflex latency was abnormal in 22 patients (no response was recorded in 11 patients) and the left H reflex latency was abnormal in 21 patients (no response was recorded in 11 patients).

In the healthy subjects, the right H reflex latency was abnormal in 9 (no response was recorded in 4) and the left H reflex latency was abnormal in 10 subjects (no response was recorded in 3). Although a significant difference was found between H reflex responses on the right sides according to cut-off

points ($p=0.015$). No differences were determined between the left sides of the compared groups (Fisher's, $p=0.082$). Responses were 2.4 folds better on the right side and 1.9 folds better on the left side of the healthy subjects than on the corresponding sides of the patients.

No correlations were found between electrophysiologic parameters and extraarticular involvement and between electrophysiologic abnormality and neuropathic complaints (fishers $p=0.088$), HAQ scores ($p=0.228$), DAS 28 ($p=0.07$) and disease duration ($p=0.823$). The patients with ENMG abnormalities had lower VAS values than the patients with normal ENMG findings did ($p=0.012$).

A positive correlation was found between the VAS and ESR levels ($p=0.022$). No correlations were found between the neuropathic complaints and mean values of HAQ ($p=0.184$), VAS ($p=0.142$), DAS28 ($p=0.364$), RF levels (Fisher's $p=0.100$), and mean ESR ($p=0.505$).

In the RA patients on leflunomide therapy, the left tibial motor and right median sensory velocities were shorter ($p=0.03$, $p=0.02$ respectively). There were no correlations between the use of other drugs (salazoprin, methotrexate, chloroquine) and electrophysiologic results.

Discussion

Rheumatoid arthritis is a chronic and destructive disease characterized by articular and extraarticular involvements. Peripheral neuropathy in RA patients may result secondary to entrapment, vasculitis and drug toxicity⁴. It has been suggested that different patterns of neuropathies such as mononeuritis multiplex and distal symmetric sensory or sensorymotor neuropathy may develop in RA patients due to necrotizing vasculitis^{5, 12-14}. Not only necrotizing vasculitis, but also secondary amyloid infiltration, perivascular lymphomononuclear cell infiltrate, loss of myelin fibers and different grades of vasculitis of vasa nervorum may be related with vasculitic neuropathy⁴.

Although in few studies, no correlations were found between neurophysiological examination results and clinical or laboratory findings^{14, 15}, recently Bayrak et al reported that there was a significant relationship among polyneuropathy and duration of RA, DAS28, HAQ, as well as abnormal NSS and NDS values¹⁶. In our study, no correlations were found between ENMG examination results and duration of the disease, functional state or presence of RF. Interestingly, we found that the

patients with ENMG abnormalities had lower VAS values than the patients with normal ENMG findings and neuropathic complaints were recorded in 10 RA patients (40%). Decreased pain sensation due to subclinical neuropathy might be the cause of lower VAS values, however, this result needs to be supported by further large scale studies.

In this study, the rate of ENMG abnormality was 73% in RA patient, especially entrapment neuropathies [carpal tunnel (61.4%) and ulnar neuropathy (3.8%)] were high. Polyneuropathy was detected 2 patients (7.7%). There was not found any relation between ENMG abnormality and duration of disease, clinical scores. And also, no correlations were found between electrophysiologic abnormality and neuropathic complaints. This situation may related that the neuropathic complaints of the patients have been evaluated generally. The neuropathic questionnaire that we used in the study was included questions questioning the subjective symptoms. This may be linked to the limitation caused by the questionnaire. And also, in RA patients, the complain related to the joints could make it difficult to distinguish neuropathic complaints or pains. In this case, questioning the existence of neuropathy could have caused another difficulty. Undoubtedly, electrophysiological examination is a much more objective evaluation in the analysis of neuropathy.

In 9 patients on lenflunomide therapy, the left tibial motor and right median sensory velocities were lower than the values of the subjects with no leflunomide therapy. One of these nine patients with leflunomide usage was also diagnosed with polyneuropathy. In this case, it may be similarly related to the global assessment of neuropathic complaints.

Although the number of the patients in our study group is one of our limitations, these neuropathic findings in leflunamide using patients supported the leflunomide related peripheral neuropathy reported in relevant literature^{17, 18}.

Agarwall et al reported that neuropathy in RA was mostly subclinical and predominantly axonal⁴. They also found that electrophysiological evidence of neuropathy was related with the loss of deep tendon reflexes but not with presence of paresthesias. Literature review revealed few studies evaluating subclinical neuropathic involvement in RA patients^{5, 19}.

The circuitry of the H reflex involves the Ia muscle spindles as sensory afferents and the α motor neurons and their axon as efferents²⁰. As the Ia afferents are stimulated, the sensory action potential travels orthodromically to the spinal cord, across

the synapse, creating a motor potential that travels orthodromically down the motor nerve to the muscle, in turn creating the H reflex (Sahpuro). Any lesion that might decrease the ankle reflex also might prolong the H reflex such as polyneuropathy, proximal tibial and sciatic neuropathy, lumbosacral plexopathy and S1 root lesion²¹.

H reflex is known to be a sensitive parameter in evaluating especially proximal segment involvement in subclinical peripheral neuropathy. When standard methods of motor and sensory conduction do not show any abnormality, significant prolongation of the minimal latencies of the H reflex and the F response can be found in peripheral neuropathies²⁰. The H reflex is useful in assessing polyneuropathy, especially in proximal axonal and demyelinating neuropathies. The pathological result may be a decreased amplitude or a prolonged latency of H reflex²².

Although bilateral gastrocnemius H reflex latencies seem to be longer in the RA patients in our study, only the right H reflex latency reached a statistical significance in the analyses. In fact, the prolongation of the H reflex latency was observed in both sides, but the difference was meaningful in the

right side. We could not justify the reason but we contend that it was not due to a technical problem as all the examinations have been conducted by the same neurology technician using the same EMG machine. Our study population was not enough to draw reliable conclusions. The studies that include both control and patient groups including more patients would provide more valuable results.

These findings might be related with the early subclinical neuropathic involvement on long peripheral nerves in RA patients. However further investigations with larger study populations are necessary to verify this observation.

In conclusion, entrapment neuropathies are common as independent from duration and severity of disease in RA patients. The early neuropathic involvement may not be detected in routine electrophysiological examination; however, H-reflex examination may be added more information especially about the involvement of long peripheral nerves. This observation is needed to be supported by larger population study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have declared no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004;33:65-72.
<https://doi.org/10.1080/03009740310004621>
2. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:195-212.
[https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70323-9](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70323-9)
3. Albani G, Ravaglia S, Cavagna L, et al. Clinical and electrophysiological evaluation of peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2006;11:174-5.
<https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2006.00084.x>
4. Agarwal V, Singh R, Wiclaw Chauhan S, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumat* 2008;27:841-4.
<https://doi.org/10.1007/s10067-007-0804-x>
5. Lanzillo B, Pappone N, Crisci C, et al. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1998;7:1196-202.
[https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199807\)41:7<1196::AID-ART8>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199807)41:7<1196::AID-ART8>3.0.CO;2-R)
6. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population – based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54-8.
<https://doi.org/10.1002/art.10705>
7. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;1:29:62-7.
8. Fisher MA. H-Reflex and F-Response Studies. In: *Aminoff MJ* (eds.) *Electrodiagnosis in clinical Neurology*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005. pp. 357-69.
9. Dumitru D, Zwarts MJ. Special nerve conduction techniques. In: *Dumitru D, Amato AA, Zwarts M* (eds.) *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002. pp. 245.
10. American Association of Electrodiagnostic Medicine AAoN, American Academy of Physical M, Rehabilitation. Practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome: summary statement. *Muscle & Nerve* 2002;25(6):918-22.
<https://doi.org/10.1002/mus.10185>
11. Padua L, Lo Monaco M, Gregori B, et al. Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome hands. *Acta neurologica Scandinavica* 1997;96(4):211-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1997.tb00271.x>
12. Sivri A, Guler-Uysal F. The Electroneurophysiological Evaluation of Rheumatoid Arthritis Patients. *Clin Rheumatol* 1998;17:416-8.
<https://doi.org/10.1007/BF01450907>
13. Puechal X, Said G, Hilliquin P, et al. Peripheral neuropathy

- with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1618-29.
<https://doi.org/10.1002/art.1780381114>
14. *Lang AH, Kalliomaki JL, Puusa A, et al.* Sensory neuropathy in rheumatoid arthritis: an electroneurographic study. *Scand J Rheumatol* 1981;10:81-4.
<https://doi.org/10.3109/03009748109095277>
 15. *Nadkar MY, Agarwal R, Samant RS, et al.* Neuropathy in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India* 2001;49: 217-20.
 16. *Bayrak AO, Durmus D, Durmaz Y, et al.* Electrophysiological assessment of polyneuropathic involvement in rheumatoid arthritis: relationships among demographic, clinical and laboratory findings. *Neurol Res* 2010;32: 712-4.
<https://doi.org/10.1179/016164109X12581096870195>
 17. *Carulli MT, Davies UM.* Peripheral neuropathy: an unwanted effect of leflunomide? *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:952-3.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.8.952>
 18. *Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, et al.* Neuropathy associated with leflunomide: a case series. *Ann Rheum Dis* 2005;64:649-50.
<https://doi.org/10.1136/ard.2004.027193>
 19. *Good AF, Christopher RP, Koepke GH, et al.* Peripheral neuropathy associated with rheumatoid arthritis: a clinical and electrodiagnostic study of 70 consecutive rheumatoid arthritis patients. *Ann Intern Med* 1965;63:87-99.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-63-1-87>
 20. *Lachman T, Shahani BT, Young RR.* Late responses as aids to diagnosis in peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:156-62.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.43.2.156>
 21. *Preston DC, Shapiro BE.* Late Responses. In: *Electromyography and Neuromuscular Disorders*. 2th ed. Philadelphia, Pennsylvania, 2005. pp. 47-58.
 22. *Atasoy HT, Unal A, Emre U, et al.* Gastrocnemius H Reflex Responses and Nerve Conduction Studies in Patients with Behçet's Disease. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]* 2005;22:186-94.

EFFECT OF MATERNAL MIGRAINE ON CHILDREN'S QUALITY OF SLEEP

Belma GÜNGEN¹, Ahmet YILDIRIM², Yeşim Guzey ARAS³, Bilgehan Atılgan ACAR⁴, Aysel TEKEŞİN⁵,
Ayşe Burcu AYAZ⁶

¹Rumeli University and Reyap Hospital, Department of Neurology, İstanbul, Turkey

²Karadeniz Technical University, School of Medicine, Department of Neurology, Trabzon, Turkey

³Sakarya Education and Research Hospital, Department of Neurology, Sakarya, Turkey

⁴Sakarya University, Department of Neurology, Sakarya, Turkey

⁵İstanbul Education and Research Hospital, University, Department of Neurology, İstanbul, Turkey

⁶Marmara University, Education and Research Hospital Department of Child Psychiatry, İstanbul, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0417> | www.elitmed.hu

AZ ANYAI MIGRÉN HATÁSA A GYERMEKEK ALVÁSMINŐSÉGÉRE

Güngen B, MD; Yıldırım A; Aras YG, MD; Acar BA, MD; Tekeşin A; Ayaz AB, MD

Idegyogy Sz 2017;70(11–12):417–423.

Background and aim – Sleep disorders are common problems associated with migraine. These sleep disorders are known to have a debilitating impact on daily lives of migraine patients. The purpose of this study is to assess the effects of sleep disorders experienced by individuals suffering from migraine on their children as well as the presence of sleep disorders in their children.

Materials and methods – This study included 96 mothers diagnosed with migraine and their 96 healthy children, and a control group formed of 74 healthy mothers and their children. Exclusion criteria were chronic systemic disease or central nervous system disease or a history of smoking/alcohol use for mothers, and chronic disease or regularly occurring headaches or recurrent abdominal pain for children. For maternal evaluation, the Visual Analogue Scale (VAS), Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Beck Depression Index (BDI) and Beck Anxiety Index (BAI) were used and for the assessment of the children's quality of sleep, the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) was used. The SPSS 21.0 program was employed for statistical analysis, with statistical significance set at $p < 0.05$.

Findings – The mean age of the group with migraine was 36.6 ± 7.1 years, while that of the control group was 38.01 ± 4.7 . Mood and sleep disorders were more frequently observed in the participants with migraine ($p < 0.05$). Sleep disorders were significantly low in children with migraineur mothers ($p = 0.02$); and child sleep anxiety is significantly high in control group ($p = 0.048$). Maternal BAI scores had a significant influence on their children's quality of sleep.

Háttér és cél – Az alvászavarok a migrén gyakori együtt-járói. Ismert, hogy az alvászavarok káros hatással vannak a migrénes betegek mindennapi életére. A jelen vizsgálat célja annak megállapítása, hogy a migréntől szenvedő személyek alvászavara milyen hatással van gyermekeikre, és hogy a migréntől szenvedők gyermekeiben milyen gyakori az alvászavar.

Anyagok és módszerek – A vizsgálatba 96, migrénnel diagnosztizált anya és 96 egészséges gyermek, valamint kontrollként 74 egészséges anya és gyermekei kerültek bevonásra. Kizárták azokat az anyákat, akik krónikus szisztémás betegségben, központi idegrendszeri betegségben szenvedtek vagy kórtörténetükben dohányzás, alkohol-fogyasztás szerepelt, illetve azokat a gyermekeket, akik krónikus betegségben, visszatérő hasi fájdalomban vagy rendszeres fejfájásban szenvedtek. Az anyai értékelésben vizuális analóg skálát (VAS), migrénkorlátozottsági kérdőívet (MIDAS), Pittsburgh Alvásminőség Indexet (PSQI), Beck Depresszió Indexet (BDI) és Beck Szorongás Indexet (BAI), míg a gyermekek alvásminőségének értékelésében a gyermekek alvási szokásait felmérő kérdőívet (CSHQ) használták. A statisztikai analízist SPSS 21.0 programmal végezték, a statisztikai szignifikancia értéke $p < 0,05$ volt.

Eredmények – Az átlagéletkor a migrénes csoportban $36,6 \pm 7,1$, a kontrollcsoportban $38,01 \pm 4,7$ év volt. A hangulat- és alvászavarok gyakoribbak voltak a migrénnel küzdők körében ($p < 0,05$). Szignifikánsan kevesebb alvászavar fordult elő a migrénes anyák gyermekei körében ($p = 0,02$); a kontrollcsoport gyermekei körében szignifikánsan több volt az alvási szorongás ($p = 0,048$). Az anyai BAI értéke szignifikáns mértékben befolyásolta a gyermek alvásminőségét.

Correspondent: Belma GÜNGEN MD. Rumeli University and Reyap Hospital, Department of Neurology, İstanbul, Turkey. E-mail: dr_belmadogan@hotmail.com, e-mail: dr_belmadogan@hotmail.com

Érkezett: 2017. május 7. Elfogadva: 2017. június 12.

Discussion and conclusion – In our study, the presence of migraine-type headache in mothers was observed to have a positive effect on reducing sleep disorders in the children. Recurrent headaches of the migraineur mothers with or without sleep disorders and psychiatric comorbidities did not influence the quality of sleep in their children directly, but the sleep anxiety of the children may have had an impact on it.

Keywords: *sleep disorders, maternal migraine*

Migraine is a common, multi-factorial, hereditary neurovascular disorder characterized by recurrent headaches. While stimulants, such as light and sound especially can trigger migraines, physical activity tends to intensify them, and they are often accompanied by nausea and vomiting¹. Migraines affect approximately 20% of reproductive-age women², and are common health problems, which may present with emotional disorders and other chronic diseases³. People with migraine are known to suffer from mood disorders and impairment in the quality of sleep. Data from the studies conducted on migraines have shown that migraines and mood disorders have a bi-directional relationship⁴⁻⁶. It is also applicable for quality of sleep as well, where the data on the relationship between sleep disorder and migraines have demonstrated that migraines can trigger sleep disorder and vice versa^{7, 8}.

The problems experienced by individuals who suffer migraines are not limited to them, but can also affect the people who make up their social environment, such as their spouse, children or friends. In a limited number of studies that have been conducted on the children of mothers with migraine, showed predominantly the unfavorable impact of maternal experience of migraine on the personality and psychology of children⁹⁻¹¹. Sleep disorders in children can be particularly harmful, considering how sleep is crucial for the psychological and motor development of children¹². However, there is insufficient amount of data concerning the effect of the quality of sleep in children with migraineur mothers.

The aim of our study is to evaluate the effect of maternal migraine on the children's quality of sleep, and compare it with the control group. The hypothesis of our study is that maternal migraine disease worsens the children's quality of sleep.

Megbeszélés és következtetés – Az anya migrénszerű fejfájása pozitív hatással volt a gyermek alvásminőségére: csökkentette a gyermek alvászavarait. Az alvászavarban, illetve pszichiátriai társbetegségben szenvedő vagy a nélküli migrénes anyák visszatérő fejfájása nem befolyásolta közvetlenül gyermekeik alvásminőségét, a gyermekek alvásminőségére inkább alvással kapcsolatos szorongásuk volt hatással.

Kulcsszavak: *alvászavar, anyai migrén*

Materials and methods

The migraine group is consisted of 96 migraineur mothers who applied to the Neurology Clinic of Sakarya University Training and Research Hospital and their 96 healthy children, and the control group is composed of 74 healthy mothers and their 74 healthy children who were similar in age and gender with the migraine group. The study was approved by the Sakarya University Human Ethics Committee, and a detailed written informed consent form was obtained from each individual prior to their participation in the study.

Systemic and neurological examinations were performed in both groups, and sociodemographic data were recorded. Mothers with chronic comorbid diseases, such as diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia, central nervous system disorders, such as stroke or demyelinating disease or history of smoking and alcohol use were excluded from the study. In addition, children with a comorbid chronic disease, migraine or other diagnosed medical episodes, such as headache or recurrent abdominal pain were excluded from the study.

Demographic data, educational level, age of onset and duration of the disease and frequency of the migraine episodes were recorded in the sociodemographic information form. Several instruments were used in the study; including the Visual Analogue Scale (VAS) used to evaluate the pain levels of the mothers, the Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS) used to evaluate quality of life, the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) used to assess quality of sleep, and the Beck Depression Index (BDI) and the Beck Anxiety Index (BAI) both of which were used to evaluate depression and anxiety symptoms. The genders and development stages of the children were recorded in the sociodemographic information form, and the

Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) was used in the assessment of children's quality of sleep.

ASSESSMENT OF SLEEP DISORDER

Pittsburgh Sleep Quality Index is a questionnaire featuring 19 items, which serve to calculate seven different components, including sleep duration, sleep latency, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, subjective sleep quality, use of sleeping medication, and daytime dysfunction. Each component is measured based on the responses to related questions, with the sum of scores obtained on these seven components yielding a global score¹³. The total PSQI score on the questionnaire can range between 0–21, where a score >5 is considered to indicate impaired quality of sleep.

ASSESSMENT OF DEPRESSION-ANXIETY

The Beck Depression Inventory and the BAI consist of 21 questions and are scored between 0–63 points. The depression cutoff value was taken as total score ≥ 10 points in BDI, while the anxiety disorder cutoff value was taken as total score ≥ 17 points in BAI^{14, 15}.

ASSESSMENT OF MATERNAL QUALITY OF LIFE

Migraine Disability Assessment Scale evaluates quality of life experienced within the previous 3 months and is composed of 3 domains: 1) activities such as school-related or employment-related work, household work and family, social or leisure activities, 2) duration of headache, and 3) pain intensity (average pain score from 0 to 10)¹⁶.

ASSESSMENT OF CHILDREN'S QUALITY OF SLEEP

The Children's Sleep Habits Questionnaire - Short Form, which was developed by Owens et al. in 2000 for the investigation of sleep habits and problems related to sleep in children, consists of 33 items. The scale features eight sub-scales, identified as bedtime resistance (items 1, 3, 4, 5, 6, 8), sleep onset delay (item 2), sleep duration (items 9, 10, 11), sleep anxiety (items 5, 7, 8, 21), night waking (items 16, 24, 25), parasomnias (items 12, 13, 14, 15, 17, 22, 23), breathing disorders in sleep (items 18, 19, 20), and daytime sleepiness (items 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33). Responses to the scale items are coded as *Generally*-3 (if the said behavior occurs 5-7 times a week); *Sometimes*-2 (if occurs 2-4 times a week); and *Rarely*-1 (if occurs 0-1 time a

week). Items 1, 2, 3, 10, 11 and 26 are reverse coded. A score of 41 points obtained in total is considered as the cutoff point and any values exceeding this point are evaluated as "clinically significant"^{17, 18}.

STATISTICAL ANALYSES

Statistical analyses were carried out using the SPSS 21.0. Descriptive statistics were presented as mean values, with standard deviations for numeric variables. Between-group comparisons were performed using the chi-square test and Student's T test. Pearson Correlation Coefficients were used for examining the correlation between two numerical variables. For all the analyses, level of significance was accepted as $p \leq 0.05$.

Findings

Age, educational level, mean BDI score and mean BAI score of migraine group and control group are shown in **Table 1**. The PSQI score, BDI score and BAI score of the migraine group were significantly higher than the control group ($p < 0.05$) (**Table 1**). There was a significantly higher presence of depression and sleep disorders in the migraine group compared to that of the control group ($p < 0.05$) (**Table 1**).

The rates of educational levels for migraine and control groups were as follows respectively: 25% and 48% were graduated from university, 52.1% and 14.9% were graduated from primary school, 5.2% and 4.1% were graduated from middle school, 16.7% and 32.4% were graduated from high school ($p = 0.092$). 1% of migraine group was illiterate.

The rates of sleep disorders were significantly higher in the children of healthy mothers ($p = 0.02$). When migraine and control groups were compared in terms of developmental stages the latter were found to have spoken their first words earlier ($p = 0.019$) and to have had a shorter period of breastfeeding ($p = 0.001$) (**Table 2**).

Mean CSHQ sub-scale scores and mean CSHQ total scores of the children in migraine and control groups are given in **Table 3**.

The correlation between the total CSHQ score and the socio-demographical and clinical data of the children and mothers in migraine group are given in **Table 4**. Total CSHQ score and mothers' BAI score ($r = -0.207$, $p = 0.043$) were found to be related. Other maternal clinical data in terms of how they related to the CSHQ score, did not affect the quality of sleep of children ($p = 0.05$).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with migraine and of healthy controls

	Migraine group (n=96)	Control group (n=74)	p value*
	n (%)	n (%)	
Gender(f)	96 (100%)	74 (100%)	
Presence of aura (n /%)	35 (36.5%)	–	
Presence of depression	48 (50%)	19 (26.4%)	0.002
Presence of anxiety	25 (26%)	11 (15.3%)	0.092
Presence of sleep disorders	54 (56.3%)	9 (12.5%)	0.001
	Mean±SD	Mean±SD	
Age	36.6±7.1	38.01±4.7	0.158
Age of onset	24.5±8.5	–	
Frequency of migraine episodes (per month)	5.61±3.60	–	
Migraine disease duration (years)	12.4±9.53	–	
VAS	7.44±1.38	–	
MIDAS	52.9±62.2	–	
BDI score	10.7±8.8	6.5±5.4	0.001
BAI score	13.5±11.01	8.6±6.4	0.001
PSQI score	5.98±4.4	1.9±2.2	0.001

VAS: Visual Analogue Scale, MIDAS: Migraine Disability Assessment Scale, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, BDI: Beck Depression Index, and BAI: Beck Anxiety Index

*Significant comparisons are denoted in italic font.

Table 2. Demographic and clinical characteristics of children in migraine group and control group

	Migraine group (n=96)	Control group (n=74)	p value*
	n (%)	n (%)	
Gender (m)	41 (42.7)	28 (37.8)	0.521
Togetherness of parents	92 (95.8%)	69 (93.2%)	0.455
Psychiatric complaints of mothers	29 (30.2%)	14 (18.9%)	0.093
Psychiatric complaints of fathers	5 (5.2%)	7 (9.5%)	0.283
Presence of sleep disorders	59 (61.5%)	62 (83.8%)	0.226
	Mean±SD	Mean±SD	
Age	9.5±4	10.5±4.4	0.114
Birth week	38.1±1.5	38.1±1.4	0.632
Birth weight (grams)	3242.3±433	3266.3±439.3	0.734
First words spoken (months)	10.9±3.1	9.8±2.6	0.019
First sentence spoken (months)	15.05±4.5	14.7±5.4	0.715
First walked (months)	12.9±2.8	12.3±2.4	0.141
Completed toilet training (months)	26.2±5.4	25.9±6.8	0.725
Duration of breastfeeding (months)	15.06±6.4	11±6.1	0.001
The first age of supplementary food	5.8±0.9	5.6±0.8	0.159

*Significant comparisons are denoted in italic font.

Discussion

In this study, the effects of maternal migraine disorders, mood disorders and sleep disorders on children's quality of life were evaluated. Maternal quality of sleep in migraine group was worse than the control group and mothers with migraine disease manifested more depression and anxiety symptoms than the healthy controls. Contrary to the hypothe-

sis developed for this study, in the children of mothers with migraine-type headaches, the presence of sleep disorders was rare, and there were no significant differences detected between the groups in terms of CSHQ total scores and sub-scale scores. Moreover, the mother's anxiety symptoms were found to have an effect on the quality of sleep of the children with migraineur mothers.

Sleep and migraine may be linked in a bidirec-

Table 3. Comparison of quality of sleep in the children of mothers with migraine and in the children of healthy mothers

	Migraine group (n=96)	Control group (n=74)	p value*
	Mean±SD	Mean±SD	
Delay in falling asleep in children	1.5±0.7	1.6±1.2	0.869
Sleep duration of children	4.05±1.2	3.8±1.3	0.348
Child bedtime resistance	8.09±2.4	8.8±2.6	0.056
Child sleep anxiety	5.5±1.9	6.1±2.3	0.048
Waking up at night	4.03±1.3	4.2±1.3	0.330
Child parasomnia	8.4±1.9	8.7±2.1	0.275
Child breathing disorder	3.2±0.7	3.4±1.1	0.162
Child daytime sleepiness	10.6±3.5	11.1±2.7	0.380
Total CSHQ score	45.6±9.7	47.9±8.4	0.180

CSHQ: Children's Sleep Habits Questionnaire

*Significant comparisons are denoted in italic font.

Table 4. Correlation of the factors affecting the quality of sleep of children in migraine group

	CSHQ score	
	R	p
Maternal age	-0.004	0.970
Maternal education level	0.151	0.142
Maternal disease duration	0.057	0.578
Episode frequency	-0.048	0.641
BDI score	0.190	0.063
BAI score	-0.207	0.043
PSQI score	0.095	0.359
VAS	0.033	0.751
MIDAS	-0.048	0.648
Child's age	-0.143	0.117
Number of family members	0.037	0.723
Attended kindergarden	0.049	0.633
Breast milk	-0.124	0.228

VAS: Visual Analogue Scale, MIDAS: Migraine Disability Assessment Scale, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, BDI: Beck Depression Index and BAI: Beck Anxiety Index

*Significant comparisons are denoted in italic font.

tional way and may share some pathophysiological mechanisms. Sleep deprivation not only increases pain but may also lead to a disturbance of the descending pain inhibitory control system, in which deficiency of serotonin play a role in the development of migraine disease^{19, 20}. This pathophysiology of migraine disease involves excitatory and inhibitory imbalance of the dura, brainstem, cortex, and subcortical regions, cortical spreading depression and the activation and sensitization of the trigemino-vascular system^{21, 22}. There are numerous studies showing that sleep disorders are common in individuals with migraine^{7, 8}. The present study also found that there was a higher rate of

sleep disorders in mothers with migraine than the healthy controls.

There are data reporting that psychiatric disorders, like depression and anxiety are common in both adults and adolescents with migraine. In a study conducted with a clinical sample, it was reported that 78% of the patients with migraine had at least one psychiatric disorder and that women, especially, were at risk of developing a psychiatric disorder. Among the psychiatric disorders identified in the study, depressive disorders were most common, seen in 68% of the patients, followed by anxiety disorders, seen in 38%⁴⁻⁶. In agreement with these results, the present study also determined there to be more depression and anxiety symptoms in mothers with migraine than in healthy mothers.

The disruptions in mood and quality of sleep experienced by individuals with migraine can also adversely affect work, social and family life. Only a limited number of studies have evaluated the effects of migraine on the children of mothers with migraine, and those that have been conducted have not been able to fully determine the etiology of the effect of migraine on children⁹⁻¹¹. The data that do exist indicating that the children are negatively affected, especially in terms of personality and emotional states⁹⁻¹¹. In this study, we tried to evaluate how sleep disorders in mothers with migraine affect the quality of sleep of their children. Our study results in that child sleep anxiety seems to be higher in control group and sleep disorders in children with migraineur mothers was less frequent, which were contrary to our expectations. One possible explanation for this result can be that the mothers habituate their children to regular sleep and enforce a more strict discipline on their children's sleep hygiene in order to prevent their migraine

attacks from becoming worse. On the other hand, the presence of maternal anxiety was detected to affect the children's quality of sleep negatively. This could be attributed to the sleep mechanisms of the children being adversely affected as a result of the mothers' emotional state.

There are various studies in the literature indicating that the presence of maternal migraine and depression is related to migraine, headache, stomachache and abdominal migraine in children. Headache frequency in children has been shown to be associated with the mothers' headache frequency^{10, 23, 24}. In our study, only the effects of maternal migraine was assessed, as children with headaches, recurrent abdominal pain, or chronic comorbid diseases were excluded from the study due to these possible effects of physical diseases on quality of sleep.

The present study's strengths and limitations should be considered when interpreting the findings. The main limitation of the present study was that only data from Turkey were used, therefore the

results of our study are limited to Turkish culture. To obtain a broader set of results, data from other countries should be gathered. Another limitation of the present study is that the migraine group is heterogeneous in terms of comorbidities and other types of headaches may be misdiagnosed as migraine. A homogenous group of migraine will increase the strength of the study. Moreover, obesity is a risk factor of sleep disorders and the effects of body mass index on the children's quality of sleep were not considered in the methodology of the study. It is worth considering this limitation in further studies.

In conclusion, this study finds that the quality of sleep in children with migraineur mothers is not adversely affected compared to the quality of sleep in children with healthy mothers. Moreover, the children of migraineur mothers have less sleep disorders than the control children. More studies, particularly those from different countries, need to be conducted on this field in order to obtain more common results all over the world.

REFERENCES

1. *Lipton RB, Bigal ME.* Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2005;45.s1:3-13.
2. *Lipton, Richard B, et al.* Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68.5:343-9.
3. *Gungen AC, Gungen B.* Assessment of headache in asthma patients. *Pak J Med Sci* 2017;33(1):156-61. <https://doi.org/10.12669/pjms.331.11720>
4. *Paschoal JK, Fernandes S, et al.* Psychiatric symptoms may contribute to poor quality of life in adolescents with migraine. *Pediatrics International* 2013;55.6:741-7.
5. *Franchini L, et al.* Migraine headache and mood disorders: a descriptive study in an outpatient psychiatric population. *Journal of affective disorders* 2004;81.2:157-60. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00164-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00164-2)
6. *Juang, Kai-Dih, et al.* Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2000;40.10: 818-23.
7. *Lin YK, Lin GY, Lee JT, Lee MS, Tsai CK, Hsu YW, et al.* Associations between sleep quality and migraine frequency: A cross-sectional case-control study. *medicine (Baltimore)*. 2016;95(17):e3554. doi: 10.1097/MD.00000000000003554 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003554>
8. *Qiu C, Frederick IO, Sorensen T, Aurora SK, Gelaye B, Enquobahrie DA, et al.* Sleep disturbances among pregnant women with history of migraines: A cross-sectional study. *Cephalalgia* 2015;35(12):1092-102. doi: 10.1177/0333102415570493. Epub 2015 Jan 29. <https://doi.org/10.1177/0333102415570493>
9. *Evans S, Shipton EA, Keenan TR.* Psychosocial functioning of mothers with chronic pain: a comparison to pain-free controls. *European Journal of Pain* 2005;9.6:683. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.01.002>
10. *Evans S, Shipton EA, Keenan T.* The relationship between maternal chronic pain and child adjustment: the role of parenting as a mediator. *The Journal of Pain* 2006;7.4:236-43. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.10.010>
11. *Fagan MA.* Exploring the relationship between maternal migraine and child functioning. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2003;43.10:104248. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03205.x>
12. *Stores G.* Aspects of sleep disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11(1):81-90.
13. *Byssse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ.* The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4. [PubMed] [Cross Ref] [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
14. *Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA.* An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties.

- Journal of Consulting and Clinical Psychology 1988;56: 893-7.
15. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol* 1984;40(6):1365-7.
 16. Lee HS, Chung CS, Song HJ, Park HS. The Reliability and Validity of the MIDAS (Migraine Disability Assessment) Questionnaire for Korean Migraine Sufferers. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18(3):287-91.
 17. Perdahlı FN, Arman A, Ay P, Topuzoğlu A, Güler AS, İmren SG, Ersu R, Berkem M. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketinin Türkçe geçerliliğine güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2010;11:151-60.
 18. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school aged children. *Sleep* 2000; 15:1043-51. <https://doi.org/10.1093/sleep/23.8.1d>
 19. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 2006;10:357-69. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2005.08.001>
 20. Panconesi A. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. *J Headache Pain* 2008;9:267-76. <https://doi.org/10.1007/s10194-008-0058-2>
 21. Murinova N, Krashin DL, Lucas S. Vascular risk in migraineurs: interaction of endothelial and cortical excitability factors. *Headache* 2014;54:583-90. <https://doi.org/10.1111/head.12304>
 22. Vecchia D, Pietrobon D. Migraine: a disorder of brain excitatory-inhibitory balance? *Trends Neurosci* 2012;35:507-20. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.04.007>
 23. Mortimer MJ, Kay J, Jron A, Good PA. Does a history of maternal migraine or depression predispose children to headache and stomachache? *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 1992;32.7:353-5. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1992.hed3207353.x>
 24. Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME. Frequency of headaches in children is influenced by headache status in the mother. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2010;50.6:973-80. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01677.x>

POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME AS AN INITIAL MANIFESTATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Zeynep Özözen AYAS¹, Ruhsen Öncel ÖCAL², Aslı Aksoy GÜNDOĞDU¹

¹Department of Neurology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

²Department of Neurology, Başkent University Hospital, Ankara, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0425> | www.elitmed.hu

REVERZIBILIS POSTERIOR ENCEPHALOPATHIA SZINDRÓMA MINT A SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS KEZDETI MEGJELENÉSE

Ayas ZÖ, MD; Öcal RÖ, MD; Gündoğdu AA, MD

Idegyogy Sz 2017;70(11–12):425–427.

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a disorder which is diagnosed with its characteristic clinical and radiological findings, typically resolves with treatment. The prevalence of PRES in systemic lupus erythematosus (SLE) patients is not exactly known. A systemic disorder frequently appears as a presenting symptom in SLE. However, in rare cases, the disease starts with a neurological manifestation. Here we report a 35-year-old woman presenting with a headache and blurred vision. She had neurologic symptoms and cerebral lesions on magnetic resonance imaging (MRI) suggesting PRES. The patient was diagnosed with SLE during the etiological investigation of PRES. In this article, we aimed to emphasize that PRES as an initial presentation of SLE.

Keywords: *posterior reversible encephalopathy syndrome, systemic lupus erythematosus, neurological manifestation*

A karakterisztikus klinikai és radiológiai jelek által diagnosztizálható reverzibilis posterior encephalopathia szindróma (PRES) általában kezelésre meggyógyul. Szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő betegek körében nem ismert pontosan a PRES prevalenciája. Az SLE gyakran szisztémás megbetegedés formájában jelentkezik. Ritka esetekben azonban a betegség neurológiai tünetekkel kezdődik. Beszámolunk egy 35 éves nőbetegéről, aki fejfájással és homályos látással jelentkezett. A mágnesesrezonancia-vizsgálat (MRI) által feltárt cerebrális laesiók és a neurológiai tünetek PRES-re utáltak. A PRES etiológiájának vizsgálata során a beteget SLE-vel diagnosztizáltuk. A tanulmányban hangsúlyozzuk, hogy a PRES az SLE kezdeti megjelenési formája lehet.

Kulcsszavak: *reverzibilis posterior encephalopathia szindróma, szisztémás lupus erythematosus, neurológiai manifestáció*

Correspondent: Dr. Aslı Aksoy GÜNDOĞDU, Department of Neurology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey, Postal Address: Adnan Menderes Avenue, Sağlık Street, No:195, Adapazarı, Sakarya, Turkey, Postal code: 54100, Phone: +90 544 3786255, Fax: +90 264 2759192, e-mail: asliaksoy_84@hotmail.com

Érkezett: 2017. február 13.

Elfogadva: 2017. március 13.

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical condition which is characterized by a headache, vomiting, altered consciousness, seizure and loss of vision¹. PRES most commonly develops secondary to hypertension, it may also be caused by cytotoxic agents, renal diseases and electrolyte disorders. In the majority of the patients, cranial magnetic resonance imaging

(MRI) shows hyperintense areas of edema in posterior supratentorial regions on T2 and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sections. Initial presentation of systemic lupus erythematosus (SLE) with PRES is an important occurrence that should be taken into account². In this article, a patient who was diagnosed with SLE during the etiological investigation of PRES is reported.

Case report

A 35-year-old, right-handed woman presented to emergency department with a compressive headache spreading from neck to head and progressive fluctuating blurred vision for 5 days. She had no complaints of nausea and vomiting. She occasionally had high blood pressure for 3 months, but she was taking no regular antihypertensive medication. Her family history revealed no significant disease. Her blood pressure was 160/100 mmHg. She was awake, oriented and had no amnesia. Despite the limited cooperation of the patient with confrontation visual field testing, her ophthalmologic examination revealed binocular visual acuity and field impairment, normal optic disc, and normal pupillary reactions. Bilateral petechial hemorrhages have been detected on fundoscopic examination. She had bilateral Babinski sign, with normal tendon reflexes and no motor or sensory deficits. In laboratory tests, her hemoglobin level was 5.4 mmol/L, urea 19.9 mmol/L, creatinine 132.63 μ mol/L, and other biochemical parameters were within normal ranges. A computerized tomography (CT) revealed hypodense areas in subcortical regions of bilateral occipital lobes. Cranial MRI showed hyperintense areas of edema in posterior parietal and occipital regions in T2 and FLAIR sections (**Figure 1**). PRES is diagnosed through clinical symptoms, signs and radiologic findings. Her elevated blood pressure was managed with intravenous glyceryl trinitrate infusion. After the pressure decreased and stabilized, the infusion was switched to oral antihypertensive therapy. Carvedilol 300 mg and doxazosin 4 mg a day were administered. During the etiological evaluation, anti-nuclear antibodies were detected (titre 1/100).

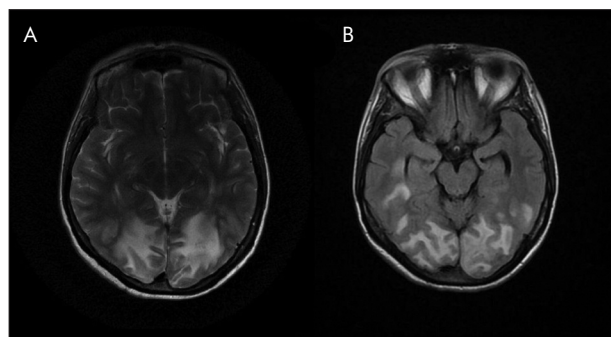


Figure 1. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) axial T2-weighted sequences (A) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (B) showing bilateral symmetric hyperintensities in the parieto occipital regions

She was consulted by a rheumatologist. A renal biopsy was performed and the result was consistent with lupus class IV nephritis. The diagnosis of SLE was confirmed and intravenous methylprednisolone was started. With 3 weeks of dual antihypertensive treatment, her vision improved and the headache was resolved.

Discussion

PRES was first described by *Hinchey* et al. in 1996¹. It is usually a reversible condition characterized by a headache, altered mental status, seizure, nausea-vomiting, and impaired vision. It can develop secondary to hypertension, eclampsia, immunosuppressive agents, renal disorders, celiac disease, porphyria, sepsis, and organ transplantation². Regulatory disorders at the arteriolar and capillary level, as well as thrombosis and fibrinoid necrosis, are held responsible for its pathophysiology. According to the endothelial dysfunction hypothesis, impaired central autoregulation may cause lesions characterized by vasogenic edema in bilateral CNS areas susceptible for regulatory derangement (both occipital lobes) in the first place, followed by the brainstem, deep white matter, and the junction of the gray and white matter. Impaired nitrite oxide (NO) and elevated reactive oxygen species (ROS) are the major causes of the endothelial dysfunction³. In addition, endothelial dysfunction may occur due to the use of cytotoxic drugs or secondary to autoimmune processes. These may also cause premature and accelerated atherosclerosis and thrombosis⁴. It is thought that the endothelial dysfunction is related to the severity of PRES. A hypothesis has been suggested that patients with autoimmune diseases tend to develop non-reversible lesions⁵. Cardiovascular diseases and especially accelerated atherosclerosis affect the morbidity and mortality of SLE. Hypertension is present in most cases. Normotensive and mildly hypertensive cases have also been reported in the literature⁶. Although our patient did not have hypertension, she had elevated blood pressure on admission.

Symmetrical hypodense areas in subcortical white matter in bilateral parieto occipital lobes in CT or hyperintense edematous areas in T2 and FLAIR sections of MRI are classical neuroradiological findings. Gray matter is usually uninvolved. FLAIR and diffusion MRI characterize edema better and provides an early diagnosis⁶. Our patient similarly had subcortically and cortically located hyperintense lesions corresponding to vasogenic

edema in CT and T2 and FLAIR sections of MRI in posterior parietal and occipital regions. SLE is a disease characterized by diffuse inflammatory changes in connective tissue. Neurological or neuropsychiatric signs and symptoms may develop in 60% to 75% of SLE cases. Although central nervous system (CNS) involvement is relatively common in SLE, the existence of a systemic disorder usually does not suggest any doubt in the differential diagnosis^{7,8}. Frequently, the systemic disorder appears first but in rare cases, the disease starts with a neurological presentation. Neurological involvement arises in several ways: it may both cause diffuse CNS findings and focal signs with definite borders. Dementia, affective disorder, psychosis and epilepsy are common clinical presentations. Encephalopathy, aseptic meningitis, ischemic or hemorrhagic cerebrovascular events, movement disorders, peripheral neuropathies may also be observed. Pathogenic mechanisms causing neurological signs and symptoms include antibody development against neural antigens, non-inflammatory vasculopathy (e.g. thrombosis) and immune complex-mediated inflammatory vasculitis^{2,8}.

The prevalence of PRES in SLE is not clearly known. In a study involving 3746 patients with SLE, the prevalence of PRES was found 0.69 %². SLE has a multifactorial role in the pathophysiology of PRES. The stages of SLE, hypertension, glomerulonephritis and immunosuppressing agents

all trigger the development of PRES. Our patient had glomerulonephritis but no history of lupus or the use of immunosuppressing agents.

Two studied patients with SLE and PRES found a mean age of 26 and 23 years^{2,7}. Our patient was similarly diagnosed at the age of 35 years, at the young adult age group.

A study found that 23 of 26 patients were hypertensive². Another study which was investigated 13 patients revealed hypertension and signs of activated lupus in all patients and nephritis in 9 patients⁷. Similar to previous reports, our patient was also hypertensive with signs of lupus nephritis in the biopsy sample.

It was reported that the most common symptoms of PRES were seizure, headache, and confusion. The seizure was also the most common symptom in a study examining 26 patients². Seizure rate was 43% in the series of *Barber et al.*⁸. Our patient had a headache but no seizure. *Lai et al.* detected PRES as the initial presentation of SLE in 1 patient out of 23 patients diagnosed with SLE and PRES; 6 patients of a 13 patient series of *Varaprasad et al.* were recently diagnosed with SLE^{2,7}. Similarly, our patient received the diagnosis of SLE on the clinical background of PRES. PRES is a clinical condition that usually resolves with appropriate treatment. Our patient also recovered with appropriate treatment. In this article, we aimed to emphasize that PRES may be the initial presentation of SLE.

REFERENCES

1. *Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al.* A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602223340803>
2. *Lai CC, Chen WS, Chang YS, Wang SH, Huang CJ, Guo WY, et al.* Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1766-74. <https://doi.org/10.1002/acr.22047>
3. *Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al.* The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012;126:753-67. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>
4. *Viridis A, Tani C, Duranti E, Vagnani S, Carli L, Kühl AA, et al.* Early treatment with hydroxychloroquine prevents the development of endothelial dysfunction in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2015;17:277. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0790-3>
5. *Ferreira TS, Reis F, Appenzeller S.* Posterior reversible encephalopathy syndrome and association with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25(12):1369-76. <https://doi.org/10.1177/0961203316643598>
6. *Bartynski WS, Boardman JF.* Distinct imaging patterns and lesion distribution in reversible posterior encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1320-7. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0549>
7. *Varaprasad IR, Agrawal S, Prabu VN, Rajasekhar L, Kanikannan MA, Narsimulu G.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2011;38:1607-11. <https://doi.org/10.3899/jrheum.101308>
8. *Barber CE, Leclerc R, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR.* Posterior reversible encephalopathy syndrome: an emerging disease manifestation in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:353-633. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.07.001>

A CASE WITH REVERSIBLE NEUROTOXICITY INDUCED BY METRONIDAZOLE

Fulya EREN¹, Mehmet Ali ALDAN¹, Vasfiye Burcu DOĞAN², Günay GÜL¹, Hakan Hatem SELCUK², Aysun SOYSAL¹

¹Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Training and Research Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Neurology Department, Istanbul, Turkey

²Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Radiology Department, Istanbul, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.70.0429> | www.elitmed.hu

METRONIDAZOL KIVÁLTOTTA REVERZIBILIS NEUROTOXICITÁSESET

Eren F, MD; Aldan MA, MD; Dogan VB, MD; Gül G, MD; Selcuk HH, MD; Soysal A, MD
Ideggyogy Sz 2017;70(11–12):429–432.

Background – Metronidazole is a synthetic antibiotic, which has been commonly used for protozoal and anaerobic infections. It rarely causes dose – and duration – unrelated reversible neurotoxicity. It can induce hyperintense T2/FLAIR MRI lesions in several areas of the brain. Although the clinical status is catastrophic, it is completely reversible after discontinuation of the medicine.

Case report – 36-year-old female patient who had recent brain abscess history was under treatment of metronidazole for 40 days. She admitted to Emergency Department with newly onset myalgia, nausea, vomiting, blurred vision and cerebellar signs. She had nystagmus in all directions of gaze, ataxia and incompetence in tandem walk. Bilateral hyperintense lesions in splenium of corpus callosum, mesencephalon and dentate nuclei were detected in T2/FLAIR MRI. Although lumbar puncture analysis was normal, her lesions were thought to be related to activation of the brain abscess and metronidazole was started to be given by intravenous way instead of oral. As lesions got bigger and clinical status got worse, metronidazole was stopped. After discontinuation of metronidazole, we detected a dramatic improvement in patient's clinical status and MRI lesions reduced.

Conclusion – Although metronidazole induced neurotoxicity is a very rare complication of the treatment, clinicians should be aware of this entity because its adverse effects are completely reversible after discontinuation of the treatment.

Keywords: ataxia, metronidazole, encephalopathy, neurotoxicity, neuroimaging

Háttér – A metronidazol szintetikus antibiotikum, amit gyakran használnak protozoa- és anaerob fertőzések kezelésére. Ritkán az alkalmazott dózistól és az alkalmazás időtartamától függetlenül, reverzibilis neurotoxicitást vált ki. Az agy számos területén okozhat hiperintenzív T2/FLAIR MRI-laesiókat. Habár a klinikai kép katasztrofális, az elváltozások a gyógyszeradás felfüggesztése után teljes mértékben reverzibilisek.

Eset – A közelmúltban agyi abszcussal diagnosztizált 36 éves nőbeteg 40 napig részesült metronidazolkezelésben. A sürgősségi osztályra újonnan jelentkező myalgia, émelygés, hányás, zavart látás és kisagyi tünetek miatt került felvételre. Minden tekintési irányban nystagmus, ataxia és a tandem járási teszt végrehajtási képtelensége jelentkezett. A T2/FLAIR MR-vizsgálat kétoldali hiperintenzív laesiókat mutatott ki a corpus callosum spleniumában, a mesencephalonban és a nucleus dentatusokban. Habár a lumbálpunkció nem mutatott kóros eltérést, úgy vélték, hogy a laesiók az agytályog aktivációja következtében jelentek meg, és az addigi orális helyett intravénás metronidazolkezelést indítottak. Mivel a laesiók tovább nőttek és a klinikai státusz romlott, abbahagyták a metronidazolkezelést. A metronidazolkezelés felfüggesztése után a beteg klinikai státusza drámai mértékben javult, az MRI-laesiók mérete csökkent.

Következtetés – Habár a metronidazol által kiváltott neurotoxicitás igen ritkán jelentkező mellékhatás, a klinikusoknak tisztában kell lenniük a lehetőségével, mivel az a kezelés felfüggesztése után teljes mértékben reverzibilis.

Kulcsszavak: ataxia, metronidazol, encephalopathia, neurotoxicitás, idegi képpalkotás

Correspondent: Dr. Fulya EREN, Zuhuratbaba mah. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 3. Nöroloji Kliniği Bakırköy/Istanbul, Turkey. Postal code: 34147. Tel: +90-0532 227 6160.

E-mail: fulyasengul@yahoo.com

Érkezett: 2017. május 23. Elfogadva: 2017. július 31.

Metronidazole is a synthetic 5-nitroimidazole antibiotic that has been commonly used for protozoal and anaerobic infections for more than 50 years now with a low rate of resistance and minor adverse effects^{1,2}. It can rarely cause a dose- and duration- unrelated neurotoxicity which can be presented as peripheral neuropathy, dizziness, vertigo, ataxia, seizures, headache and altered mental status clinically³⁻⁵. Cerebellar toxicity due to metronidazole is a rare entity, which can induce hyperintense lesions in both cerebellar hemispheres and also several other areas of the brain⁴. Pathophysiology of metronidazole neurotoxicity still remains unclear but brain lesions can reverse completely after discontinuation of the medicine^{2,4}.

Case

36-year-old female patient was admitted to our Emergency Department with myalgia, nausea, vomiting, blurred vision and ataxia. Pathological findings in neurological examination were bilateral blurred vision, spontaneous nystagmus during all directions of gaze, ataxia and incompetence in tandem walk. Her past history revealed that she had been admitted to a neurology clinic 1 month ago with one week of headache, myalgia, erythematous palpable skin lesions and seizure. Hyperintense lesions with punctate contrast enhancement had been detected in right fronto-temporal and left occipital lobes in T2/FLAIR Magnetic Resonance Imaging (MRI). Lumbar puncture (LP) had been applied and 100 leucocyte, 55 mg/dl protein, 71 mg/dl glucose (with 131 mg/dl glucose in serum) had been detected in cerebrospinal fluid (CSF). She had been diagnosed as fungal brain abscess and treated with intravenous (IV) 400 ml/day metronidazole for 28 days in hospital. Oral metronidazole treatment with 1.5 g/day dose had been continuing

for 12 days since the patient was discharged from the hospital.

LP was applied to the patient again, there was no cell, 60 mg/dl glucose, 50 mg/dl protein, 149 mg/dl sodium, 124 mg/dl chlorine were detected in CSF. There was a hyperintense lesion in splenium of corpus callosum in T2/FLAIR MRI, which had restriction in diffusion-weighted images (DWI). Vascular risk factors were considered after restricted diffusion was found. There was no pathological findings in vasculitic markers, transoesophageal echocardiography, electroencephalography. We concluded that the lesions were due to activation of the fungal infection, after stopping oral metronidazole, we started IV 300 ml/day dose of the medicine. As patient's clinical state got worse over days after admission and subsequent treatment, cranial MRI was repeated, hyperintense lesion in splenium of corpus callosum got bigger and newer lesions were detected in mesencephalon and dentate nuclei bilaterally in T2/FLAIR MRI (**Figure 1A-C**). Those lesions also showed restricted diffusion. LP was repeated again, there was no cell and biochemistry was normal in CSF. So we thought that hyperintense lesions with punctate contrast enhancement in cranial MRI might have been related to metronidazole and we stopped the treatment. After discontinuation of metronidazole treatment, we detected a dramatic improvement in patient's clinical state and MRI lesions became smaller (**Figure 2A, B**).

Discussion

Metronidazole is a well-tolerated drug with very low incidence of side effects, commonly including nausea, headaches and metallic taste². Mild to moderate peripheral neuropathy is the most common neurological adverse effect of metronidazole^{2,6}. But it can also cause adverse effects in CNS such as cerebellar disorders, seizure, encephalopathy^{3,4}. It was reported that the brain toxicity of metronidazole had began on the 15th day of treatment and the dose was 93.4gr on average⁷. Neurotoxicity has no significant difference between the oral and IV routes of administration².

Cranial imaging methods are not very useful in metronidazole induced en-

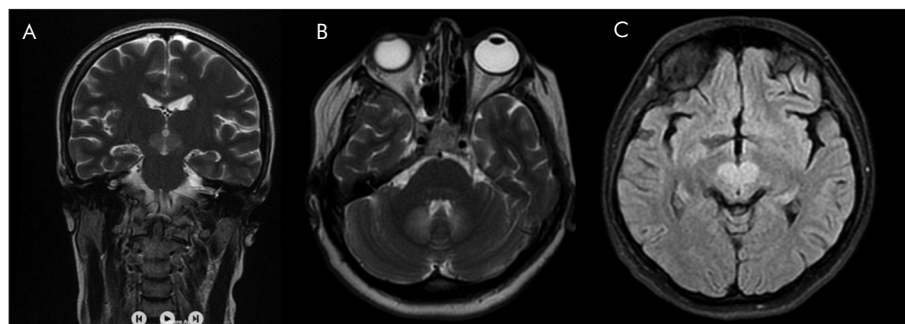


Figure 1. A. Bilateral hyperintense T2 MRI lesions in splenium of corpus callosum. B. Bilateral hyperintense T2 MRI lesions in dentate nuclei of cerebellum. C. Bilateral hyperintense FLAIR MRI lesions in mesencephalon

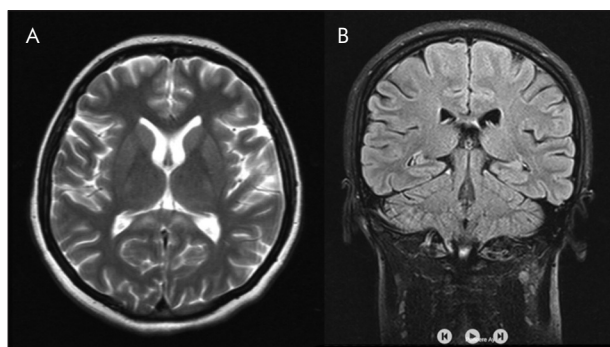


Figure 2. A. Dramatic improvement in lesions of corpus callosum in T2 MRI. B. Normal FLAIR MRI

cephalopathy or seizures whereas there are several cases with cerebral toxicity in whom signal changes in cranial MRI were detected⁸. In a systematic review, it was reported the mechanisms of neurotoxicity was not clear, but there were several proposed hypotheses⁹. High concentration of metronidazole in the extracellular space could be responsible for the toxicity¹⁰. Metronidazole induces the oxidation of catecholamines in the neurons and increased superoxide radicals are responsible for the axonal swelling¹¹. Metronidazole-induced cerebellar toxicity typically causes hyperintense lesions with no contrast enhancement or mass effect involving dentate nuclei, splenium of corpus callosum and the dorsal brainstem symmetrically². Lesions may also show restricted diffusion with varying apparent diffusion coefficient values if neuronal damage is acute^{3, 12}. Our patient who was under treatment of metronidazole had lesion in splenium of corpus callosum. After increasing the dose of metronidazole treatment she had newer lesions in dentate nuclei and mesencephalon symmetrically, which had restricted diffusion in DWI.

Follow-up imaging is usually unnecessary as MRI findings completely reverse after discontinuation of metronidazole mostly². Our patient's clinical and MRI findings also reversed when we stopped the treatment.

Demyelinating disorders, toxic and metabolic encephalopathies such as Wernicke's encephalopathy should be differentiated from metronidazole induced cerebellar toxicity, as MRI findings might be similar¹³. Despite being uncommon, metronidazole induced neurotoxicity should always be considered as one of the main differential diagnosis for symmetric increased T2 signal of the dentate nuclei².

Conclusion

Metronidazole induced neurotoxicity should be suspected by the clinicians in patients whom clinical symptoms such as cerebellar findings becomes worse after metronidazole treatment. Both clinicians and radiologists should keep in mind that bilateral increased T2/FLAIR signal of the dentate nuclei, splenium of corpus callosum and the dorsal brainstem in MRI are the characteristic features of metronidazole induced neurotoxicity. Awareness is important to diagnose this entity for decreasing mortality and morbidity as the clinical and radiological findings completely reverse after discontinuation of the medicine.

ACKNOWLEDGEMENTS

All authors contributed to the report. No funding source was used.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

We state that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Kalia V, Vibhuti, Saggur K. Case report: MRI of the brain in metronidazole toxicity. *Indian J Radion Imaging* 2010; 20(3):195-7. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.69355>
2. Agarwal A, Kanekar S, Sabat S, Thamburaj K. Metronidazole-induced Cerebellar Toxicity. *Neurol Int* 2016;8(1): 6365. <https://doi.org/10.4081/ni.2016.6365>
3. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. Imaging of metronidazole induced encephalopathy: Lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1652-8. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0655>
4. Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, Kamiya T. Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systemic review. *Clin Neuropharmacol* 2011;34(6):241-7. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3182334b35>
5. Thakkar N, Chand R, Sharma R, Mahavar S, Srivastava S, Palawat A. Metronidazole induced Encephalopathy. *J Assoc Physicians India* 2016;64(11):72-4.
6. Graves TD, Condon M, Loucaidou M, Perry RJ. Reversible metronidazole-induced cerebellar toxicity in a multiple transplant recipient. *J Neurol Sci* 2009;285:238-40. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.06.011>
7. Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, Kamiya T. Metronidazole-induced central nervous [11]system toxicity: a systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2011;34:241-7. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3182334b35>

8. *Ahmed A, Loes DJ, Bressler EL.* Reversible magnetic resonance imaging findings in metronidazole induced encephalopathy. *Neurology* 1995;45:588-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.3.588>
9. *Roy U, Panwar A, Pandit A, Das SK, Joshi B.* Clinical and neuroradiological spectrum of metronidazole induced encephalopathy: Our experience and the review of literature. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2016;10(6):OE01.
10. *Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Adier C, Mimos O, Debaene B, Couet W, Marchand S.* Metronidazole and hydroxymetronidazole central nervous system distribution: 1. microdialysis assessment of brain extracellular fluid concentrations in patients with acute brain injury. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014 1;58(2):1019-23. <https://doi.org/10.1128/AAC.01760-13>
11. *Rao DN, Mason RP.* Generation of nitro radical anions of some 5-nitrofurans, 2- [19] and 5-nitroimidazoles by nor-epinephrine, dopamine, and serotonin. A possible mechanism for neurotoxicity caused by nitroheterocyclic drugs. *J Biol Chem* 1987;262:11731-6.
12. *Chacko J, Pramod K, Sinha S, et al.* Clinical, neuroimaging and pathological features of 5-nitroimidazole-induced encephalo-neuropathy in two patients: Insights into possible pathogenesis. *Neurol India* 2011;59:743-7. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.86552>
13. *Zuccoli GI, Pipitone N.* Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:501-8. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3959>

ERRATUM

Az *Ideggyógyászati Szemle* 2017. szeptember 29-én megjelent 9–10. összevont számában a 358. oldalon található közlemény címe hibásan jelent meg. Az Atum MAHMUT, Vildan TUNC, Enes DEMIRYUREK, Alagoz GURSOY szerzőktől származó cikk [Ideggyogy Sz 2017;70(9–10):358–360.] címe helyesen: **Bilateral acute angle-closure glaucoma induced by duloxetine.**