
lek. Ewa Sobieszczuk

Epidemiologia i leczenie miastenii w Polsce

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk

Promotor pomocniczy: dr n. med. Piotr Szczudlik

Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022 r.

STRESZCZENIE

Miastenia (MG) jest rzadką autoimmunologiczną chorobą złącza nerwowo-mięśniowego powodującą męczliwość i osłabienie siły mięśni szkieletowych. U około 90% pacjentów z MG występują patogenne przeciwciała przeciwko receptorowi dla acetylocholino (anty-AChR) lub przeciwko kinazie tyrozynowej specyficznej dla mięśni (anty-MuSK).

MG należy do chorób rzadkich, a dostępne dane epidemiologiczne są skąpe, oparte na różnorodnej metodyce oraz niewielkich populacjach pacjentów, co powoduje znaczące rozbieżności w wynikach. W ostatnich latach użyto baz receptowych pirydostygminy jako narzędzia do badań epidemiologicznych nad objawową MG w Norwegii, Portugalii, Kolumbii, Chile i Australii. Epidemiologia i leczenie MG nie były dotychczas badane w populacji polskiej.

MG jest chorobą przewlekłą, u części pacjentów o ciężkim przebiegu. W leczeniu objawowym MG wykorzystuje się dwa leki będące inhibitorami acetylocholinesterazy: bromek pirydostygminy i chlorek ambenonium. Część pacjentów wymaga ponadto leczenia immunosupresyjnego, wielokrotnych hospitalizacji i specjalistycznej opieki. W przebiegu choroby dochodzić może do zagrażających życiu tzw. przełomów miastenicznych, tj. ostrej niewydolności oddechowej spowodowanej osłabieniem mięśni w przebiegu MG.

Celami pracy jest:

1. Ocena epidemiologii miastenii wymagającej leczenia objawowego w Polsce,
2. Ocena sposobu leczenia miastenii, liczby hospitalizacji, występowania przełomu miastenicznego jako pośrednich mierników ciężkości przebiegu tej choroby w całej polskiej populacji.

Materiał i metoda:

Celem oceny epidemiologii i leczenia MG użyliśmy bazy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Bromek pirydostygminy i chlorek ambenonium w okresie badania były refundowane w Polsce tylko we wskazaniu MG. Wykorzystując bazę NFZ zidentyfikowaliśmy wszystkie recepty na bromek pirydostygminy i chlorek ambenonium przepisane w okresie od 1 stycznia 2012 do 31 grudnia 2018. Jako pacjenta z MG zdefiniowaliśmy osobę z co najmniej jednym świadczeniem medycznym kodowanym w ICD-10 jako MG (G70), która otrzymała co najmniej dwie recepty na pirydostygminę lub ambenonium w ciągu dwóch następujących po sobie lat.

Wyniki:

Pierwszy etap badań miał na celu ocenę epidemiologii MG leczonej objawowo, zbadanie zapadalności oraz chorobowości w Polsce, jak również ocenę trendów zapadalności i chorobowości w kilkuletnim okresie obserwacji.

W 2018r. zapadalność na MG wyniosła 2,36/100 000 mieszkańców, 2,54 dla kobiet i 2,16 dla mężczyzn z przewagą kobiet do 50rż, niewielkim szczytem zapadalności u kobiet pomiędzy 20 a 29 rż i niską zapadalnością do 60 rż u kobiet i 50 rż u mężczyzn oraz wyraźnym wzrostem zapadalności u obu płci powyżej 60 rż. Zapadalność na miastenię o wczesnym początku (EOMG) była znacznie wyższa u kobiet ($p < 0,001$), natomiast zapadalność na MG o późnym początku (LOMG) – znacznie wyższa u mężczyzn ($p < 0,005$). W latach 2013-2018 obserwowano wzrost zapadalności związany ze wzrostem zapadalności na LOMG.

W 2018r. zidentyfikowaliśmy 8702 pacjentów z MG w Polsce, K:M 1,65:1. Chorobowość wyniosła 22,65/100 000 mieszkańców, 27,30 dla kobiet i 17,69 dla mężczyzn ($p < 0,001$). Średni wiek chorego w 2018r. wyniósł 58,54 lat dla kobiet i 65,13 lat dla mężczyzn ($p < 0,001$). Chorobowość w grupie wiekowej < 50 rż wynosiła 9,21/100 000 mieszkańców, podczas gdy od 50rż wzrastała aż do 45,36/100 000 mieszkańców. U kobiet < 50 rż chorobowość przekraczała ponad 3-krotnie chorobowość u mężczyzn ($p < 0,001$); od 50 rż nie obserwowano znaczących różnic w chorobowości pomiędzy płciami. Najwyższa chorobowość wyniosła 71,45 pacjentów/100 000 mieszkańców i dotyczyła populacji w wieku 80-89 lat (59,65/100 000 u kobiet i 96,25/100 000 u mężczyzn). W okresie 2013-2018 obserwowano wzrost chorobowości, głównie dotyczący populacji w wieku 50 lat i więcej.

W drugim etapie badania oceniłam sposób leczenia chorych na MG, tj. zastosowanie leków immunosupresyjnych, liczbę hospitalizacji, w tym leczenie dożylnymi immunoglobulinami (IVIG) i plazmaferezami (PE), hospitalizacje w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIT) oraz śmiertelność pacjentów z MG w populacji polskiej. Badanie objęło całą kohortę chorych zidentyfikowanych w badaniu poświęconym epidemiologii MG.

Na dzień 1 stycznia 2019r., 33,7% pacjentów z miastenią było leczonych glikokortykosteroidami (CS) lub innymi lekami immunosupresyjnymi (IS), w tym istotnie większy odsetek leczonych CS lub IS dotyczył mężczyzn ($p < 0,001$); 66,3% pacjentów z MG otrzymywało jedynie leczenie objawowe. W 2018r. 42,3% pacjentów z MG wymagało minimum jednej hospitalizacji z dowolnego wskazania, zaś 13,7% wymagało hospitalizacji z powodu MG. W 2018r. 1,3% pacjentów było hospitalizowanych więcej niż dwukrotnie

z powodu MG, w latach 2013-2018 było to między 1,3-1,6%; niewielki odsetek (0,09%, N=8) pacjentów wymagał wielokrotnych (10 lub więcej) hospitalizacji rocznie w związku z cyklicznym leczeniem IVIG lub PE. Pacjenci wymagający wielokrotnych (>2 rocznie) hospitalizacji byli znamienne młodsi i częściej leczeni CS lub IS ($p<0,01$); nie obserwowano różnic w zależności od płci. Średnia długość hospitalizacji pacjenta z MG w 2018r. wyniosła 8,34 +/- 10 dni na osobę i była znamienne dłuższa w przypadku hospitalizacji z powodu MG niż z innych przyczyn ($p<0,01$). Hospitalizacje u pacjentów z przełomem miastenicznym (MC) (definiowanym jako hospitalizacja w OIT z głównym rozpoznaniem miastenii (G70), niewydolności oddechowej (J95, J96), asfiksji (R09), innych i nieokreślonych zaburzeń oddychania (R06.8)), były znamienne dłuższe (średnio 21 +/- 21,9 dni na osobę) od pozostałych hospitalizacji z powodu MG ($p<0,01$). Pacjenci leczeni PE byli hospitalizowani znamienne dłużej niż pacjenci leczeni IVIG (z wyjątkiem 2015r.).

W 2018r. 11,86% hospitalizowanych z powodu MG (1,63% wszystkich pacjentów z MG) było leczonych PE, a 16,95% (2,33% wszystkich pacjentów z MG) – IVIG. Ogólnie, 26,6% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymagało leczenia IVIG lub PE (2,1% wszystkich pacjentów z MG). Pacjenci wymagający wielokrotnych (>2 rocznie) cykli leczenia IVIG lub PE byli istotnie młodsi i częściej leczeni CS lub IS ($p<0,01$) niż pozostali.

W latach 2013-2018 od 16,4 do 21,2% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymagało pobytu w OIT, 15,25% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG miało MC, zgodnie z kryteriami przyjętymi w badaniu.

Średni wiek w chwili śmierci pacjentów z MG wyniósł 75,7 lat i nie był niższy niż w populacji ogólnej. Ogólna śmiertelność u pacjentów z MG w populacji polskiej w latach 2013-2018 wynosiła 3,1-3,5% rocznie i była istotnie wyższa u mężczyzn niż u kobiet ($p<0,01$). Śmiertelność pacjentów hospitalizowanych w OIT była wysoka i wynosiła od 17,2 do 22%, co stanowi 2,0-4,4% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG. Wewnątrzszpitalna śmiertelność pacjentów w MC wynosiła od 10,6 do 18,5% rocznie i nie różniła istotnie się pomiędzy płciami.

Wnioski:

MG wymagająca leczenia objawowego jest chorobą rzadką, obserwuje się jednak rosnącą zapadalność i chorobowość, szczególnie w grupie pacjentów powyżej 50 rż. Około jedna trzecia pacjentów z MG wymaga leczenia CS lub IS – ci pacjenci stanowią większość w grupie chorych wymagających hospitalizacji (w tym wielokrotnych). Około 14% pacjentów z MG wymaga

co najmniej jednej hospitalizacji rocznie z powodu MG, te hospitalizacje są istotnie dłuższe niż z powodów innych niż MG. Ponad jedna czwarta pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymaga wysokokosztowego leczenia jak IVIG lub PE, czasem wielokrotnie w ciągu roku. Około 15% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymaga leczenia w OIT. Śmiertelność w MC pozostaje wysoka mimo ogólnej poprawy przeżywalności pacjentów z MG.

Mimo relatywnie niewielkiej liczby chorych obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane MG jest znaczące, szczególnie z uwagi na dużą potrzebę leczenia immunosupresyjnego, leczenia prowadzonego w warunkach szpitalnych, występowanie ciężkich zaostrzeń w przebiegu choroby i ryzyko śmierci w przebiegu przełomu miastenicznego.