

Tudományos közlemények

**A cerebrális parézis különböző terápiáinak hatásvizsgálata-
Metaanalízis és szisztematikus irodalomkutatás**
Kenesei Dorottya – Zsebe Andrea – Fogarasi András

A Semmelweis Egyetem Transzlációs Medicina Központjában 2024 novemberében indítottunk egy kutatást a cerebrális parézissel élő gyermekek és fiatal felnőttek körében alkalmazott gyógyszeres, műtéti és mozgásterápiák hatásosságáról.

A cerebrális paresis (CP) a gyermekkorban előforduló leggyakoribb motoros károsodás. 1000-ból 1,5–3,4 élveszületés érintett, ami több, mint 17 millió embert jelent világszerte.¹ Ez a gyógyíthatatlan, komplex kórkép hatással van a motoros és kognitív funkciókra, a kommunikációra, szociális kapcsolatokra és egészségügyi állapotra jelentősen befolyásolva az érintett személyek mindennapi életét.

Az, hogy állapotuk javításához, ill. fenntartásához élethosszig tartó terápiára van szükségük, kiterjedt, folyamatosan bővülő, s az újabb és újabb terápiák megjelenése miatt egyre átláthatatlanabb piaci szegmenst teremtett számukra. Érzékeltetésképpen: a CP kezeléseinek piaci mérete 2022-ben 3,21 milliárd USD értékű volt, 2023-ban 3,32 milliárd USD, s az előrejelzések szerint a jelenlegi trendeket követve 2031-re várhatóan 4,30 milliárd USD-ra növekszik.²

Kutatásunk elsődleges célja, hogy metaanalízis és szisztematikus irodalomkutatás keretein belül a jelenleg elérhető összes kutatott terápia hatásosságát vizsgáljuk és vessük össze a motoros és kognitív funkciókra, az izomtónusra, az egyensúlyra, a kommunikációra, a szociális képességekre, az önállóságra, és az életminőségre gyakorolt hatásuk figyelembevételével.

Az analízist CP-vel élő gyermekek gyógyszeres, műtéti és mozgásterápiáit vizsgáló randomizált klinikai kutatások bevonásával végezzük. A három tudományos adatbázisban végzett szisztematikus keresés során 40 160 találatról indulva szisztematikus szelekció után összesen 234 cikk részletes adatfeldolgozását végeztük el, 46 terápiás módszerről.

Az adatok statisztikai elemzése folyamatban van, azonban két konklúzió már világosan levonható. Elsősorban nagyobb számú, a szakmai sztenderdeknek megfelelő klinikai kutatásra van szükség. Számos nagy hagyományra visszatekintő, a gyakorlatban alkalmazott terápia bevonásáról kellett lemondanunk megfelelő számú klinikai kutatás hiányában. Másodsorban a vizsgálatok mind módszereikben, mind szempontjaikban rendkívüli heterogenitást mutatnak. A 234 vizsgált kutatásban közel 50 különböző tesztet és mérősort használtak, s még az adott tesztek alkalmazási módszereiben is számos eltérés mutatkozik. Így kiemelt jelentőségű, hogy ahhoz, hogy egy adott terápia hatásossága klinikailag mérhető és bizonyítható legyen, nemzetközileg alkalmazható, egységes vizsgálati protokollokra van szükség.

Jelen tanulmány célja a folyamatban lévő kutatásunk céljainak és módszereinek ismertetése. A kutatás során alkalmazott módszertan lehetővé teszi a cerebrális parézissel élő gyermekek és fiatal felnőttek vizsgált terápiáinak objektív hatásvizsgálatát.

¹ McIntyre, S. & Goldsmith, S. (2019 August). Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*.

² Cerebral Palsy Treatment Market Size, Share, Growth Analysis, By Type(Surgery and Medication), By Distribution(Hospital pharmacies, Retail pharmacies and Online pharmacies), By Region – Industry Forecast 2024–2031. (2024 February). SkyQuest.

Eredményeink alapján szándékunk, hogy tisztább képet adjunk arról, mely terápiák hatásosak, ill. kevésbé hatásosak, így segítve az érintett családokat és a szakembereket eligazodni a számtalan terápia útvesztőjében.

2024 novemberében a Semmelweis Egyetem Transzlációs Medicina Központjában hiánypótló, rendkívül széleskörű metaanalízist és szisztematikus irodalomkutatást indítottunk. A 234 nemzetközi randomizált klinikai vizsgálatot elemző kutatást cerebrális parézissel élő, 0–21 éves gyermekek és fiatal felnőttek körében végeztük.

A jelenlegi szakirodalom korlátozott információval rendelkezik az elérhető terápiás módszerek hatásosságáról.

A metaanalízis során 3 adatbázisban futtattuk le a szisztematikus keresésünket, keresőkulcsunkban a „cerebral palsy” és „therapy” kifejezéseket, ill. ezek különböző formáit használva. 40 160 találatról indulva, a duplikátumszűrés, a cím-és absztrakt-szelekció, illetve a teljes szöveg szelekció után 234 klinikai kutatás szisztematikus elemzésére vállalkoztunk, összesen 46 különböző terápia bevonásával.

A metaanalízist így 234 randomizált vizsgálat bevonásával végezzük, a vizsgálat fő célja az életminőség, az önállóság, a motoros és kognitív funkciók, a kommunikáció és a szociális készségek elemzése és értékelése különböző skálák, tesztek és mérőszámok segítségével.

Az adatok kiválasztása és elemzése során a Cochrane Kollaboráció ajánlásait követtük. A Cochrane egy globális, nemzetközi hálózat, ill., bejegyzett nonprofit szervezet, az Egyesült Királyság Önkéntes Szervezetek Nemzeti Tanácsának tagja. Együttműködik egészségügyi szakemberekkel, politikai döntéshozókkal és olyan nemzetközi szervezetekkel, mint az Egészségügyi Világszervezet (WHO), hogy támogassa a bizonyítékokon alapuló iránymutatások és szakpolitikák kidolgozását. A Cochrane-vizsgálatok számos ilyen iránymutatás alapját képezik; például több tucat Cochrane-vizsgálatot használtak fel a WHO iránymutatásainak bizonyítékalapjaként a szoptatás³ és a malária⁴ kritikus közegészségügyi kérdéseiről, valamint a WHO elveinek és sztenderdjeinek megfelelő alapvető gyógyszerek és diagnosztikai módszerek használatáról.

Célja szisztematikus áttekintések készítése és a kutatásokból származó legjobb bizonyítékok összegyűjtése, összefoglalása és közzététele a Cochrane Library-ben, ezzel lehetőséget adva magas színvonalú információk felhasználására, segítve az embereket- legyen akár klinikus, beteg vagy ápoló, kutató vagy döntéshozó. A Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions módszertani útmutatót tartalmaz a beavatkozások hatásairól szóló Cochrane-vizsgálatok elkészítéséhez és karbantartásához.⁵

Kutatásunk kezdetekor a 40 160 releváns tanulmányt a PubMed, az Embase és a Cochrane tudományos adatbázisokban gyűjtöttük össze, szisztematikus kereséssel. A duplikált tanulmányokat az EndNote szoftver segítségével távolítottuk el, 25 480-ra szűkítve a találataink listáját. A cikkek további szűrését és kiválasztását a Rayyan alkalmazással végeztük. A folyamat során először a cím és az absztrakt alapján vé-

³ WHO (2017) Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services . Geneva.

⁴ WHO (2015) Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. Geneva.

⁵ Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

geztünk szisztematikus szűrést, majd az így kapott 1048 tanulmány teljes szövegének átvizsgálásával, illetve további cikkek manuálisan azonosításával jutottunk el ahhoz a 234 randomizált klinikai vizsgálathoz, amelyek adatait elemezve választ kaphatunk klinikai kérdéseinkre: mely terápiák a leghatásosabbak a cerebrális parézis kezelésében és miért?

Annak érdekében, hogy a vizsgálat során gyűjtött adatok megbízhatóak és pontosak legyenek, valamint, hogy a következtetések tudományos alapossággal készüljenek, elvégeztük a lehetséges torzítások értékelését is. Mivel a metaanalízisenkbe randomizált kontrollált vizsgálatokat vontunk be, a „Risk of Bias-2” eszközt használtuk. Az összes bevont tanulmány torzítási kockázatát két független kutató értékeli a QUIPS eszköz segítségével.⁶ Az adatok statisztikai elemzése folyamatban van. Terápiánként és a vizsgálatok kimenetelei alapján is alcsoportokat hoztunk létre, a vizsgálatok heterogenitása miatt random-effect modelleket használunk. A hatásvizsgálat statisztikai elemzése során folytonos kimenetek esetén, mint például a skálákon mért eredmények, az átlag és az átlagkülönbség kerül összevonásra. Amikor ugyanazt az eredményt különböző skálákon mérik, az standardizált átlagkülönbséget (SMD) használjuk. Dichotóm kimenetek (igen/nem típusú eredmények) esetén az arányokat, az esélyhányadost (OR) és a relatív kockázatot (RR) alkalmazzuk.

A kezelés előtti és utáni értékek összehasonlításához az átlagkülönbséget (MD) alkalmazzuk 95%-os konfidencia intervallummal. Ha nincsenek kontrollcsoportos adatok, a kezelés előtti és utáni különbségeket is összevonjuk. Az eredmények összefoglalásához forest plotokat készítünk.⁷

A terápiák vizsgálata azt mutatja, hogy a legjellemzőbb terápiás módszerek a nagy-és finommotoros képességek javítását, ill. fenntartását és az egyensúly fejlesztését célzó mozgásterápiák, amelyeket gyakran kiegészítő, ill. alternatív terápiákkal együtt alkalmaznak. Egyre szélesebb körben alkalmazzák a modern technika vívmányait, mint az aktív videójátékok, a virtuális valóság, vagy a robotterápia, ezek hatékonyságának mérésével számos kutatás foglalkozik. A komplex terápiák esetében a mozgásfejlesztésen túl az önállóságra és az életminőségre fektették a hangsúlyt a bevont klinikai vizsgálatokban, míg a gyógyszeres terápiákat főként az izomtónus javításra, a műtéti eljárásokat pedig a ficamok és kontraktúrák megelőzése, ill. javítása érdekében alkalmazzák.

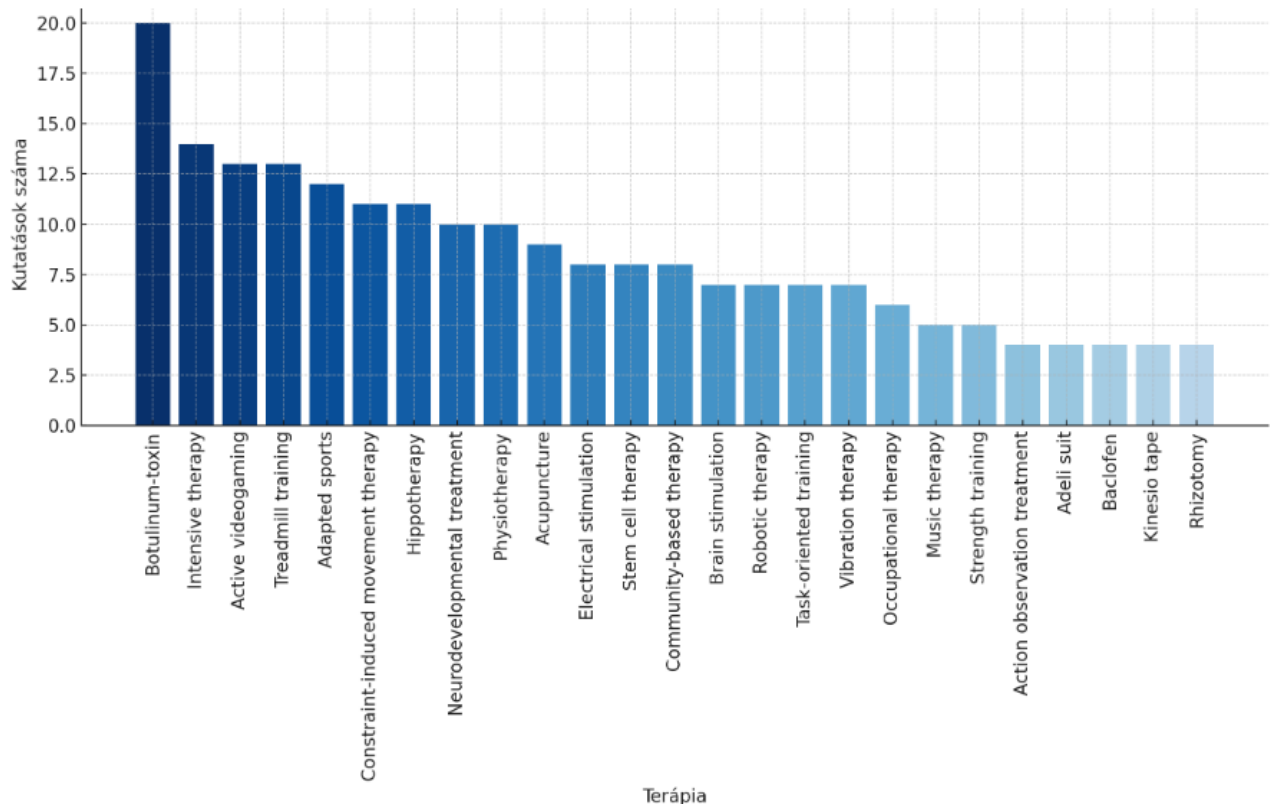
⁶ Higgins, J., & Savovic, J. (2024). Assessing risk of bias in a randomized trial. In J. Higgins, & J. Thomas, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.5* (old.: Chapter 8). Cochrane.

⁷ Deeks, J. J., & Higgins, J. (2024). Analysing data and undertaking meta-analyses. In J. Higgins, & J. Thomas, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.5* (old.: Chapter 10). Cochrane.

Mozgásterápiák	Komplex terápiák	Műtéti terápiák	Gyógyszeres terápiák	Kiegészítő és alternatív terápiák
Robot therapy	Intensive therapy	Rhizotomy	Botulinum toxin	Acupuncture
Treadmill training	Task-oriented training	Single-event multi-level surgery	Baclofen	Brain stimulation & electrical stimulation
Physiotherapy	Community-based therapy	Achillotomy		Vibration therapy
Constraint-induced movement therapy	Active videogaming & Virtual reality			Stem cell therapy
Gait therapy	Conductive education			Equine therapy
Adapted sports	Action observation treatment			Kinesiotape
Occupational therapy	Bobath therapy			Ayurveda
Strength training	Goal-directed training			Music therapy
Pilates	Sensory integration therapy			Massage
Trunk training	Vojta therapy			Reflexology
Aquatic exercise				Adeli suit

A kutatások a populáció, az alkalmazott terápiák kombinációja és időtartama és az alkalmazott módszerek szempontjaiból mind-mind rendkívüli heterogenitást mutatnak. Ebből kifolyólag az adatgyűjtés során számos terápia bevonásáról le kellett mondanunk.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján 25 terápia elemzésére lesz lehetőségünk, a legtöbb magas színvonalú, szakmai szttenderdeknek megfelelő klinikai kutatás az izotónus javítására széleskörben, világszerte használt Botulinum-toxin hatásairól készült.



A kutatás során használt módszertan lehetővé teszi a cerebrális parézissel élő gyermekek és fiatal felnőttek napjainkban alkalmazott gyógyszeres, műtéti és mozgásterápiáinak objektív hatásvizsgálatát, ezzel rendkívül hiánypótló információt biz-

tosítva az érintetteknek, családjaiknak és a szakembereknek egyaránt. A hatások objektív mérése létfontosságú az érintett gyermekek és fiatal felnőttek állapotjavítása, - ill. fenntartása szempontjából, továbbá előremutató lehet további terápiák kifejlesztéséhez, és a meglévő terápiák hatásosságának növeléséhez, ezzel hosszútávon javítva a cerebrális parézissel élő gyermekek és fiatal felnőttek életminőségét.

Irodalomjegyzék

- Cerebral Palsy Treatment Market Size, Share, Growth Analysis, By Type (Surgery and Medication), By Distribution (Hospital pharmacies, Retail pharmacies and Online pharmacies), By Region - Industry Forecast 2024–2031. (2024 February). SkyQuest.
- Deeks, J. J., & Higgins, J. (2024): Analysing data and undertaking meta-analyses. In J. Higgins, & J. Thomas, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.5 (old.: Chapter 10)*. Cochrane.
- Higgins, J., & Savovic, J. (2024): Assessing risk of bias in a randomized trial. In J. Higgins, & J. Thomas, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.5 (old.: Chapter 8)*. Cochrane.
- Higgins, J., & Thomas, J. (2024): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- McIntyre, S., & Goldsmith, S. (2019 August): Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*.
- Shih, S. T., & Tonmukayakul, U. (2018 January 10): Economic evaluation and cost of interventions for cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*.
- WHO (2015): *Guidelines for the treatment of malaria*. 3rd ed. Geneva.
- WHO (2017): *Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services*. Geneva.