

A BETEGEK ÁLTAL RIPTORTÁLT KIMENETI MUTATÓK JELENTŐSÉGE POMPE-KÓRBAN

MOLNÁR Mária Judit, MOLNÁR Viktor, LÁSZLÓ Izabella, SZEGEDI Márta, VÁRHEGYI Vera, GROSZ Zoltán

Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0105> | www.elitmed.hu

THE IMPORTANCE OF PATIENT REPORTED OUTCOME MEASURES IN POMPE DISEASE

Molnár MJ, MD, PhD, DSc; Molnár V, MD; László I, MSc; Szegedi M, MD, PhD; Várhegyi V, MD; Grosz Z, MD
Ideggyogy Sz 2021;74(3-4):105-115.

Háttér és cél – A modern, betegcentrikus egészségügyi ellátásban a beteg aktivitása, elvárásai, félelmei nagyobb szerepet kapnak a diagnózis gyors felállításának, objektíven mérhető terápiás válasz feltárásának alárendelt, orvoscentrikus információszerezéssel szemben. A krónikus betegségekben elengedhetetlen a betegek gyógyulási folyamatba történő bevonása. A Pompe-betegség egy ritka, örökletes, a lizoszomális tárolási rendellenességek közé tartozó kórkép, amelyben az a-glükozidáz enzimet kódoló gén funkcióvesztő mutációi következtében végtagöv- és axiális típusú izomgyengeség, légzési elégtelenség alakul ki. A betegség felismerésének jelentőségét kiemeli, hogy 15 éve elérhető a hiányzó enzimet a szervezetbe juttató, betegségmoduláló enzimterápia (ERT).
Módszer – Jelen vizsgálatunkban a Pompe-kórban szenvedő betegek számára készítettünk beteg által riportált kimeneti mutatókat felmérő (PROM) kérdőívcsomagot, amelyben az általános életminőségi skálákat (EuroQoL, EQ-5D, SF-36), a mindennapi tevékenységekhez kapcsolt funkcionális képességeket, a mozgásteljesítményt és a vitalitást felmérő (R-PAct-Scale, Rotterdam és Bartel mozgáskorlátozottsági skála, Fatigue Severity Score) modulokat kombináltuk. Az adatokat három éven át gyűjtöttük. A PROMs kérdőívek (patient reported outcome measures) jól kiegészítik az orvos által rögzített állapotfelmérést, és bizonyos aspektusokról (például a betegek objektív izomgyengeséget meghaladó mértékű fáradékonysága, stagnáló fizikai képességek és aktivitás mellett is romló társadalmi aktivitás, bizonyos doménekben igen jelentős individuális különbségek) csak a PROM-ok nyújtottak információt. A betegségteher pszichés hatásai is tükröződnek a PROM-okban.

Background and purpose – In recent decades it has become increasingly important to involve patients in their diagnostic and treatment process to improve treatment outcomes and optimize compliance. By their involvement, patients can become active participants in therapeutic developments and their observations can be utilized in determining the unmet needs and priorities in clinical research. This is especially true in rare diseases such as Pompe disease. Pompe disease is a genetically determined lysosomal storage disease featuring severe limb-girdle and axial muscle weakness accompanied with respiratory insufficiency, in which enzyme replacement therapy (ERT) now has been available for 15 years.

Methods – In our present study, patient reported outcome measures (PROMs) for individuals affected with Pompe disease were developed which included questionnaires assessing general quality of life (EuroQoL, EQ-5D, SF36), daily activities and motor performance (Fatigue Severity Score, R-PAct-Scale, Rotterdam and Bartel disability scale). Data were collected for three subsequent years. The PROM questionnaires were a good complement to the physician-recorded condition assessment, and on certain aspects only PROMs provided information (e.g. fatigue in excess of patients' objective muscle weakness; deteriorating social activities despite stagnant physical abilities; significant individual differences in certain domains). The psychological effects of disease burden were also reflected in PROMs.

Results – In addition to medical examination and certain endpoints monitored by physicians, patient perspectives need to be taken into account when assessing the effectiveness of new, innovative treatments. With involvement of

Levelező szerző (correspondent): Dr. MOLNÁR Mária Judit, Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete; 1082 Budapest, Üllői út 78. Telefon: +3614591492, e-mail: molnar.mariajudit@med.semmelweis-univ.hu
<https://orcid.org/0000-0001-9350-1864>

Érkezett: 2021. február 6. Elfogadva: 2021. február 28.

Eredmény – Az új, innovatív kezelések hatásosságának követésében az orvos által megfigyelt végpontok mellett szükséges a betegek nézőpontjainak figyelembevétele is. A terápiás fejlesztések aktív szereplőivé váló betegek közreműködésével olyan információk nyerhetők, amelyek a reguláris orvosi vizitek alkalmával nem kerülnek felszínre, jóllehet alapvető fontosságúak a klinikai kutatások kérdéseinek és prioritásainak meghatározásában.

Következtetés – Minden forgalomban levő orphan gyógyszer vonatkozásában kívánatosnak tartjuk a betegek bevonását az általános és az adott kórképre jellemző állapotleírók többdimenziós gyűjtésébe, azok időbeli változásának követését pedig javasoljuk felhasználni a kezelés hatásosságának monitorozása érdekében.

Kulcsszavak: beteg által riportált kimeneti mutatók (PROMs), valós életbeli adatok, terápiás hatásosság, Pompe-kór, ritka betegség, orphan gyógyszer

patients, information can be obtained that might remain uncovered during regular medical visits, although it is essential in determining the directions and priorities of clinical research.

Conclusion – For all orphan medicines we emphasize to include patients in a compulsory manner to obtain general and disease-specific multidimensional outcome measures and use them as a quality indicator to monitor treatment effectiveness.

Keywords: patient reported outcome measures (PROMs), real world data, therapeutic effectiveness, Pompe disease, rare disease, orphan medicines

„A betegek megnyerése a gyógyulásban való részvételben a század szupergyógyszere lenne, amit örültség lenne nem kihasználni”, mondta Leonard Kish 2012-ben¹. Ez különösen igaz ritka betegségeknél, melyekben a technológia fejlődésének köszönhetően napjainkban folyamatosan nő az innovatív terápiák száma. Ezek hatásosságának mérése azonban sok esetben akadályba ütközik, kis esetszámokkal futnak a klinikai vizsgálatok, relatíve rövid idő alatt szünetnek meg a hatósági engedélyek, így sok információ csak a mindennapi alkalmazás kapcsán kerül napvilágra. Ezek követése azonban egyes országokban és betegcsoportokban nagyon heterogén képet mutat.

A gyógyszerügyi hatóságok a randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokban (RCT) általában olyan elsődleges végpontokat fogadnak el, melyek standardizáltak, objektívek, reprodukálhatók. Ezek alkalmazhatósága azonban sajnos gyakran, például a súlyosabb állapotban lévő betegek esetén, korlátokba ütközik. Neuromuscularis betegségeknél a 6 perces járástávolság (6MWT) és a manuális izomerő teszt (manual muscle test, MMT) a leggyakrabban használt mutatók. Járóképeségüket elvesztett betegek esetén a módosított felső végtagi részfeladatokat vizsgáló RULM (revised upper limb modul) teszt használható, azonban azoknál a betegeknél, akik felső végtagi funkciói is súlyosan károsodottak, már a RULM teszt sem ad megfelelő információt, és ez a terápia hatásosságának megítélését bizonytalanná teszi. A betegek által készített kimeneti és tapasztalati mutatók jelenthetnek segítséget ilyen esetekben. Napjainkban a legtöbb klinikai vizsgálatban már másodlagos végpontként szerepelnek ilyen mutatók, azonban ezeket a min-

dennapi klinikai gyakorlatban még kevéssé használják. A segítségükkel megvalósítható hosszú távú adatgyűjtés különösen jól kiegészítené a terápiás hatékonyság megítélését. Mit is jelentenek a fogalmak: PROM és PREM²?

PROM: A beteg által riportált kimeneti mutatók (Patient reported outcome measures)

A PROM a betegek által készített eredmények, kimeneti végpontok mérésére szolgáló eszköz. Ez standardizált, validált kérdőívekből áll, amelyeket maguk a betegek töltenek ki (szemben az orvosi vagy az ápolószemélyzet által jelentett leírásokkal). Célja az egészségi állapot felmérése, a fogyatékos-sággal és az egészséggel kapcsolatos életminőség megismerése. Ezek követése a beteg szemszögéből teszi lehetővé az alkalmazott terápia hatékonyságának értékelését. Összefoglalva, a PROM-ok a betegek általános vagy egészségi állapotukról alkotott saját véleményét mérik egy adott betegségben, így a klinikai hatékonyság és a biztonság mérésének eszközei.

A PROM-ok általános vagy betegségspecifikus kategóriákba sorolhatók. Az általános PROM kérdőívek az egészségügyi állapot aspektusainak széles skáláját fedik le, lehetővé téve az ellátás, az életminőség és a beavatkozások költséghatékonyságának átfogó értékelését. Emellett lehetőséget nyújt az érintett betegcsoport és az általános népesség, vagy éppen az egyes betegcsoportok összehasonlítására is. A betegségspecifikus PROM-ok lehetővé teszik az aktuális állapot releváns aspektu-

sainak vizsgálatát, és azok hatását mutatják a kimenetelre. További adaptációs lehetőséget jelentenek a gyermekekre, különböző korcsoportokra alkalmazható kérdőívcsomagok (pediatric quality of life inventory, PedsQL) is. A kérdőívek individualizálhatóak, ezáltal az egyén számára fontos elemek beemelésével, egyéni szempontok bevonásával a betegek tapasztalatai alapján jobban visszajelzik állapotukat.

PREM: A beteg által riportált tapasztalati mutatók (Patient reported experience measures)

A PREM-ek információt gyűjtenek a betegek ellátás során szerzett tapasztalatairól. Ezek a betegellátás minőségét közvetett módon tükröző mutatók. A PREM-adatok leggyakrabban kérdőívek formájában készülnek. A PROM-adatokkal ellentétben a PREM-ek nem az ellátás kimenetelét kutatják, hanem az ellátás folyamata során a beteg által tapasztalt tényezők hatását vizsgálják (az ellátó személyzet kommunikációja, az ellátás időszerűsége stb.). A legfőbb különbség a betegelégedettségi felmérésekhez képest az, hogy a PREM-adatok objektív betegélményekről számolnak be, kiiktatva a beteg által alkotott szubjektív vélemény közlését. A PREM-adatok relációs vagy funkcionális kategóriákba sorolhatók. A relációs PREM-ek a beteg ellátó személyzettel létesített interperszonális kapcsolatainak minőségét azonosítják a kezelés során, például érezte-e úgy, hogy meghallgatják őt, odafigyelnek rá. A funkcionális PREM-ek viszont az előző kategóriával ellentétben inkább objektívebb feltételrendszert vizsgálnak, mint például egyes erőforrások rendelkezésre állása az ellátás során.

Miért fontos a PROM- és PREM-adatokat gyűjteni?

A PROM-okból és a PREM-ekből gyűjtött információknak számos felhasználási lehetősége van, úgymint kutatás, minőségfejlesztési projektek, kontrollig és gazdasági értékelés. Az összegyűjtött adatok segítenek a betegközpontú klinikai menedzsment fejlesztésében és fókuszálásában, de hasznos visszajelzést nyújtanak az egészségügyi szolgáltatók számára is, ami lehetővé teszi az összehasonlítást a klinikai ellátásban. A PROM-ok egy beavatkozás vagy terápia betegségre gyakorolt hatásába, míg a PREM-ek az ellátás minőségébe nyújtanak betekintést. A kettőt gyakran párhuzamosan használják, hogy bemutassák a betegek észrevételeit, észlelé-

seit mind az ellátás folyamatáról, mind eredményéről, kimenetéről.

Hogyan kell a PROM- és a PREM-adatokat gyűjteni?

A kérdőívek adatait egy előre meghatározott időpontban kell összegyűjteni a vizsgált esemény vagy betegség vonatkozásában. A kérdőív kitöltésének optimális időzítése betegségenként és eljárásonként változik. A céladatok függetlenek, ezért a kérdőívet az egészségügyi szakemberektől függetlenül kell kitölteni, szükség esetén egy barát vagy rokon segítségével. A PROM-okat és a PREM-eket e-mailben, weboldalak felhasználása segítségével online, vagy papíralapú kérdőívek segítségével tölthetik ki a betegek.

A PROM- és a valós életbeli adatok jelentősége a gyógyszerfejlesztésben

Az orvosi szektorban növekszik az érdeklődés a *valós életbeli (real world)* evidenciák iránt, ilyenek a PROM-adatok is. A gyógyszerügyi hatóságok (amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-felügyelet/FDA, Európai Gyógyszerügynökség/EMA) feladata, hogy a terápiás fejlesztéseket és innovációkat a lehető leghamarabb elérhetővé tegyék a nyilvánosság számára, a biztonságossági szempontok figyelemmel kísérése mellett. A hatóságok feladata ellátni az egyes új gyógyszerek forgalomba hozatal utáni felügyeletét az alkalmazás káros hatásainak és biztonságosságának figyelemmel kísérése érdekében. A gyógyszerfejlesztés során elkerülhetetlenül vált a *real world* adatok gyűjtése. A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok nem természetes, kontrollált környezetben igazolják a hatást. A *real world* evidenciák (RWE) viszont populációs szinten mutatják meg az adott beavatkozás hatékonyságát. Az FDA szerint a *real world* evidenciák a tipikus klinikai kutatási körülményeken kívül eső, több forrásból származó egészségügyi információk összessége, ideértve az elektronikus orvosi nyilvántartásokat, valamint a személyes digitális eszközök és egészségügyi alkalmazások által gyűjtött adatokat és a beteg szubjektív megfigyeléseit³. Az RWE nem értékelhető teljes mértékben a randomizált, kontrollált vizsgálatokkal (RCT) kapcsolatos limitációk tudomásulvétele nélkül. Az RCT-k szigorúan ellenőrzött körülmények között kezelt, „szűrt” populációkat vizsgálnak, ezzel szemben az RWE-adatok heterogén populációból származnak. Az RCT-k felbecsülhetetlen értékűek a javasolt beavat-



1. ábra. A krónikus, ritka betegségben szenvedő egyén követése során felmerülő szempontok és kérdések: Mit mérjünk? Milyen gyakran? Hogyan? Mikor avatkozunk be?

kozás hatékonyságának igazolásában, de mennyire jó egy terápia a klinikai valóságban, ahol azt sokféle betegcsoportban alkalmazzák? Az RCT-adatok és az RWE adatainak összefonódása elősegítheti a terápiás modalitás valódi hatékonyságának és biztonságosságának meghatározását. Az ilyen hibrid hatékonysági vizsgálatok segíthetnek a való élettel való szorosabb összefüggés kialakításában egy klinikai fejlesztési program során.

Az FDA és az EMA szorgalmazzák a *real world* adatok beépítését a terápiás/orvostechinikai eszközök kutatásába, ami erősíti a tanulási visszacsatolási ciklusokat, függetlenül a tapasztalt nehézségektől⁴⁻⁶.

Érdekes az a szerep, amelyet a beteg által készített kimeneti mutatók (PROM) játszhatnak az RWD létrehozásában, amelyből az RWE származhat. A PROM-ok tehát olyan eszközök, amelyekkel a betegség vagy a terápia hatása az egyéni tünetekre, az életminőségre vagy az egészségi állapotra közvetlenül a beteg szemszögéből értékelhető. Ezek az életminőség mérésének arany standardjai (HRQoL), és egyre inkább beépülnek a randomizált klinikai vizsgálatokba. Az FDA és az EMA által jóváhagyott onkológiai gyógyszerek 70,3%-ának volt PROM-alapú végpontja is 2012 és 2016 között, amelyek hiányában a gyógyszerek az általános értelmezés szempontjából nem lennének teljes értékűnek tekinthetőek⁷. Így, ha a gyógyszeripari és orvostechinikai eszközökkel foglalkozó vállalatok megalapozottan alátámasztott eredményeket kívánnak elérni, amelyek tükrözik a termék hatékonyságát a mindennapi klinikai használat során, a PROM-ok beépítése potenciális lehetőség ennek elérésére.

A PROM-ból nyert adatok eleget tesznek a *real world* adatok és a *real world* evidenciák kritérium-

mainak. Ezek standardizált kérdőívekből származó strukturált adatok, amelyek könnyen értelmezhetőek, homogének és összehasonlítható feldolgozásra adnak lehetőséget. Ezek a jellemzők előrevetítik a betegregiszterekben való használhatóságukat, ezáltal elősegítve az RWE fejlesztését és széles körű alkalmazását a terápiás és orvostechinikai eszközök fejlesztésében és értékelésében⁸.

A PROM jelentősége a Pompe-kórban

A Pompe-kórban 2006 óta áll rendelkezésünkre enzimpótló kezelés (ERT), az első magyar beteget 2006-ban kezdtük kezelni. Azóta 15 év telt el, és nagyon sok tapasztalatot szereztek kezelőorvosaink és kezelt betegeink egyaránt. A terápia hatásosságának mérését a finanszírozási protokoll által megkövetelt módon, félévente, strukturált adatbázisban szolgáltatott mutatók (laboreredmények, izomerőt és légzésfunkciót mérő tesztek) szolgálják. Ezek azonban minden alkalommal egy adott napon mért keresztmetszeti mutatók, melyeket befolyásolhatnak az adott nap egyéb történései. Egy krónikus betegségben szenvedő egyén betegségmentje során számos paraméter követendő, az objektív végpontok mellett az egyes panaszok időbelisége, fluktuációja, az életminőségre és a napi aktivitásra kifejtett hatásokkal együtt (**1. ábra**). A PROM-ok képesek felmérni az adott terápia olyan hatásait is, amelyek hagyományos orvosi vizsgálatokkal nem minden esetben figyelhetőek meg (**1. táblázat**), és betekintést nyújthatnak a beteg felfogásába azzal kapcsolatban, hogy a betegség vagy a kezelés hogyan befolyásolja az egészséggel kapcsolatos életminőséget (HRQoL, Health Related Quality of Life). A krónikus betegségek, mint amilyen a Pompe-kór is, nagy hatással vannak a HRQoL-re úgy a fizikai, mint a pszichológiai és szociális funkciók területén. Az olyan tünetek, mint a fáradtság, fájdalom, izomgyengeség és atrophia interferálnak a mindennapi élet tevékenységeivel (ADL, Active Daily Living), ami átfogó hatást eredményezhet a HRQoL-re. Egy korábbi tanulmányban a Pompe-kórban szenvedő betegek fájdalommal kapcsolatos panaszairól azt írták le, hogy a fájdalom összefügg a HRQoL csökkenésével, a mindennapi életben való csökkent részvétellel, valamint a depresszió és szorongás magasabb előfordulásával⁹.

A modern orvosi technológia annak ellenére, hogy képes mérni egy beteg fizikai, fiziológiai és biokémiai adatait, mégsem képes minden, a kezeléssel vagy a betegséggel kapcsolatos adat meghatározására. A HRQoL javítása, a betegség terheinek csökkentése nagy szerepet játszik a betegek elége-

1. táblázat. Az orvosi döntéseket támogató információk, melyek kizárólag csak a betegől nyerhetők

Szubjektív, nem megfigyelhető problémák	a probléma természetéből fakadóan nehezen megítélhető (például fejfájás, szorongás, fáradékonyság) nem a vizsgáló jelenlétében jelentkező tünetek (például alvászavar, epizodikusan jelentkező, nem triggerelhető jelenségek) legfeljebb indirekt jelek alapján észlelhető panaszok (például nyelési diszkomfort)
Egy adott probléma intenzitása és időbeli alakulása	megfeleltetés rangsorolt kategóriáknak vagy Vizuális Analóg Skála leíró és numerikus horgonyokkal (például 0 „nincs fájdalom” és 100 „rendkívüli fájdalom” között) időszakosan jelentkező panaszok gyakoriság egy adott időszak alatt (például napi vagy havi rendszerességű?) kontextus, egyedi értelmezés (például akkor egy sérülés miatt fáj)
Releváns, problémához kapcsolódó, egymásra épülő mutatók átfogó és betegség-specifikus felmérése	funkcionális képességek fizikai teljesítmény korlátozottság a mindennapi tevékenységek során egészséggel kapcsolatos életminőség (érzelmi és társadalmi) jóllét
A probléma megoldására tett próbálkozások sikerességének mérése	a páciens narrációja a betegség alakulásával, illetve a kapott kezeléssel kapcsolatban változás több dimenzióban és időben történő követése

deittségében, ezt azonban egy klinikai vizsgálat során a fiziológiai paraméterek mérésével nem lehet rögzíteni.

Harfouche és munkatársai egy PROMIS néven fejlesztett kérdőívcsoporthoz alkalmazták a Pompe-kór klinikailag releváns jeleinek (légzőszervi és motoros tünetek) felmérésére. Az ebben a vizsgálatban szereplő öt PROM-értékelés PROMIS kérdőívvel történt, amelyek a Pompe-betegséggel összefüggő ismert szempontokat (fájdalom, felső végtagi funkció, fáradtság, fizikai funkció és dyspnoe) mérték fel¹⁰. Egy másik tanulmányban kimutatták, hogy a fáradtság nagyon gyakori mind az enyhe, mind a súlyos mértékben érintett felnőtt Pompe-betegek körében, aminek felméréséhez a Fatigue Severity Scale-t (fáradtság súlyosságának mértékét felmérő skála) alkalmazták¹¹.

Betegek és módszerek

Tanulmányunkban összesen 22 Pompe-beteget kérünk meg a PROM-ok kitöltésére. A kérdőívek kitöltését egy orvos-beteg találkozó előzte meg, amelyen a betegek részletes felvilágosítást kaptak egy ismeretterjesztő előadás formájában arról, hogy miért fontos a véleményük a betegség kezelésének megítélésben. A kérdőívet a Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézetének (SE GRI) honlapján online lehet elérni (<https://semmelweis.hu/genomikai-medicina/betegeknek/>), de kérésre papíralapú kérdőívet is biztosítottunk betegeink számára.

A kérdőívek a következő fő szempontok szerint kerültek összeállításra: 1. általános életminőségi skálák, 2. vitalitás, mozgásteljesítmény, mindennapi tevékenységek felmérését célzó kérdőívek, 3. a fizikai állapot változását és az ERT hatásosságát felmérő kérdőívek.

Az általános életminőségi skálák közül az Euro-QoL skálát, az EQ-5D egészségi állapot kérdőívet és az SF-36 kérdőívet töltötték ki a betegek. A betegek mindennapi aktivitását, mozgásteljesítményét a fáradékonysági pontszámmal és Vizuális Analóg Skálával (Fatigue Severity Score), a Pompe-specifikus aktivitási skálával¹² (Rasch-built Pompe-specific Activity, R-PAct scale), és a Rotterdam mozgáskorlátozottsági skálával mértük. A PROM-okat évente legalább egy alkalommal vettük fel a követség három éve során.

A leíró statisztikai változókat az előfordulási gyakoriság százalékos arányában adtuk meg. A folyamatos változókat az átlagérték és a standard deviáció (egyes esetekben, ahol ezt fel is tüntettük: minimum, maximum, illetve 95%-os megbízhatósági tartomány) értékeivel jellemeztük. Több esetben előfordult, hogy egyes kérdőívek kitöltése nem volt teljes, a hiányzó adatokat utólag nem pótoltuk, és az adott kérdőívet mint elemet kizártuk a kérdőívcsomag további összegzéséből. Az idő előrehaladtával történő változások követése érdekében végzett összehasonlításoknál csak azokat a betegeket vontuk be az értékelésbe, akik esetében legalább két alkalommal, legalább az első és a harmadik évben rendelkezésre állt a kérdéses adat.

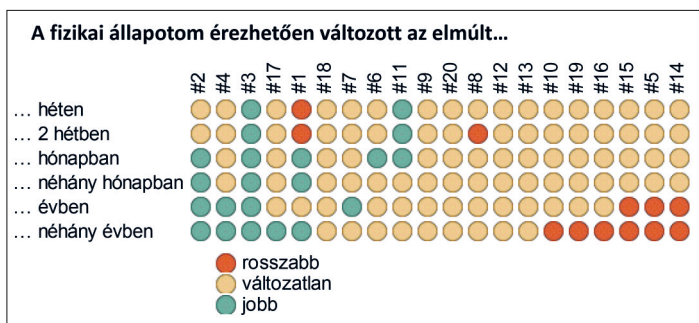


2. ábra. A betegek véleménye a PROM-ok felvételének gyakoriságáról

A páciensek megítélése szerint a hasznos felmérési gyakoriság nagyon heterogén képet ad. Időben visszatekintve a változások inkább csak nagyobb időtávban érzékelhetőek, többségében egyetértenek a kérdőív által vizsgált mutatók rendszeres, fél-évente-évente történő felvételével. Harmaduk véleménye szerint akkor is szükséges lenne a felmérés, ha érzékelhető változást tapasztalnak a betegségnek tulajdonítható állapotukban.

Eredmények

Az első alkalommal, az ismeretterjesztő előadást követően 22 betegből 20 töltötte ki a kérdőívet online formában. A betegek átlagéletkora $43,2 \pm 19,6$ év, a férfiak és a nők megoszlása 35–65% volt. A követett betegek többsége (85%) késői kezdetű Pompe-kórban szenvedett, a betegség stádiuma és az α -glükozidáz enzimpótló (ERT-) kezelés ideje különböző volt. A betegség kezdete és az első kérdőív kitöltése között átlagosan $13,14 \pm 8,23$ év (minimum 1,38 – maximum 27,77) telt el. Valamennyi beteg részesült ERT-kezelésben. A kohorsz-



3. ábra. A fizikai állapot szubjektív (!) időbeli változásának minitázaai az egyes követett betegeknél

Többféle típus különíthető el, jellelhet a betegség jellemzően lassú progressziójának követése éves vagy akár több éves visszatekintéssel lehet megbízható, nem is említve az életkori sajátosságokat és a társbetegségek szerepét.

ban szereplő egyének 25%-ánál a kezelés időtartama meghaladta az 5 évet.

Előzetes felmérés alapján (2. ábra) egyeztetve, a betegek félévente-évente vállalták a kérdőív kitöltését. A kérdésre, miszerint „Mit javasolna a vizsgáló számára: milyen gyakran mérjük fel az aktuális állapotát?”, sokan a rendszeres felmérés mellett szükségesnek tartják a kérdőív kitöltését, ha állapotukban érzékelhető változás következik be. Évente a közösségi médián keresztül is emlékeztettük őket a kérdőívek kitöltésére, de azt nem tettük kötelezővé. A személyes kapcsolat az általunk gondozott betegekkel szorosnak volt mondható, hiszen az ERT-kezelés miatt a betegek 2 hetente több órási infúziós kezelésben vettek részt intézetünkben. A betegek motivációja a felmért időszakban változóan bizonyult, néhányan rendszeresen, minden megbeszélte alkalommal kitöltötték a kérdőíveket, míg másokat többször kellett emlékeztetni erre. A 20 betegből 12 esetben sikerült mindkét, 3 év különbséggel kitűzött megfigyelési ablakban válaszokat kapnunk (amiben az is szerepet játszik, hogy további öt fő az első időablakban még nem került a látókörünkbe). A szubjektív, betegek által érzékelhető mértékű változásról a többség inkább éves-többéves távlatban tud beszámolni. 5/20 fő jobbnak ítélte meg az állapotát, mint néhány évvel ezelőtt, 9/20 fő állapotának stagnálásáról, 6/20 fő romlásról számolt be az első felmérési időszakban (3. ábra).

A PROM-ok között szerepelt a késői indulású Pompe-kórban specifikusan alkalmazható funkcionális skála (R-Pact) is. A résztvevők az „Ön képes-e az alábbi tevékenységek elvégzésére?” kérdésre az „egyáltalán nem”-től a „soha nem okozott gondot”-ig terjedő 5 fokozatú skálán adhattak választ; a válaszokat a felmérési időszakban riportált legjobb eredmények figyelembevételével összegeztük. A funkcionális R-Pact skála kérdéseit és a kapott válaszok eloszlását a 4. ábrán mutatjuk be. A kérdőíveket kitöltők az egyes funkcionális képességeiket tekintve széles skálán mozognak, ami nem meglepő: amellet, hogy ez az R-Pact kérdéssor fejlesztőinek is célja volt¹², a betegség különböző stádiumában vannak, a kezelésre különböző módon reagálhatnak, sőt egy-egy képesség jelentőségét egyénileg különbözőképpen értékelhetik. Egy beteg adott olyan választ, hogy minden funkciót tökéletesen el tud látni (#9 sorszámú beteg), míg egy beteg az összes kérdést figyelembe véve csak az elérhető pontszámok 18%-át (#11) elért állapotról számolt be (5. ábra). A betegek 98%-a a könnyű, főként felső végtagi, distalisán megtartott funkciót igénylő feladatokat – mint például könnyű tárgyak felvétele az asztalról, vagy az önálló evés – gond nélkül teljesíteni tudta. Mindössze három beteg volt a kohorszunkban, akik

	#9	#6	#19	#13	#2	#7	#17	#18	#1	#8	#15	#4	#3	#20	#14	#10	#16	#12	#5	#11	
	100%	99%	98%	97%	97%	96%	95%	94%	89%	84%	79%	78%	74%	73%	71%	62%	61%	52%	35%	18%	
Felvenni egy kisebb tárgyat az asztalról (pl. egy tollat)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	100	100	###
Enni (nyelni, rágni)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	75	###
Egy tubus csavaros zárókapakos fogkrémet kinyitni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	100	75	###
Telefont vagy számítógépet használni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	50	###
Behúzni egy cipzárt	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	100	50	###
Fogat mosni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	25	###
Írni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	50	100	50	###
Begombolni az ingét	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	100	25	###
Kitölteni egy dobozos vagy zacskós italt	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	50	100	50	###
Lezuhanyozni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	75	0	###
Nadrágot felhúzni (cipzározás és gombolás nélkül)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	50	25	###
Megfésülködni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	75	0	###
Megközelítőleg 10 métert sétálni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	100	100	50	100	100	0	###
Megtörölközni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	75	100	75	0	###
Pulóvert vagy pólót felvenni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	75	0	25	###
Állni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	75	100	75	100	50	100	100	0	###
Segítség nélkül használni a mosdót	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	0	0	###
Ételt készíteni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	100	75	100	25	0	###
Megközelítőleg 100 métert sétálni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	75	100	75	50	75	0	###
Arcot mosni mosdónál	100	100	100	100	100	100	75	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	75	0	0	###
Elérni és megfogni egy feje felett elhelyezkedő tárgyat	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	75	100	50	75	50	75	25	75	###
Munkahelyi feladatainak vagy tanulmányainak eleget tenni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	50	100	75	100	75	75	0	0	###
Hobbiját kivitelezni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	75	75	25	75	50	75	0	###
Családtagokat és barátokat meglátogatni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	75	75	25	75	25	25	50	###
Élelmiszert vásárolni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	75	100	75	25	75	0	25	###	
Ágyban megfordulni	100	100	100	100	100	100	100	100	50	75	75	75	50	50	75	50	25	25	100	###	
Több mint 1 km-t sétálni	100	100	75	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	50	50	25	50	50	0	0	###
Küszöböt átlépni vagy útjában álló akadályt megkerülni	100	100	100	100	100	100	100	100	50	50	75	75	100	75	50	50	25	0	0	###	
Egyenesen felülni segítség nélkül	100	100	100	25	100	100	100	100	75	75	75	100	50	50	25	50	0	25	75	###	
Könnyen eljutni a boltba és a postára	100	100	100	100	100	75	100	100	100	50	75	50	75	75	25	75	0	0	25	###	
Hanyatt fekvésből felállni	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	75	25	50	50	25	50	25	25	0	###	
Autóba be- és kiszállni	100	100	100	100	100	100	100	100	50	75	75	75	50	50	50	50	25	0	0	###	
Egyenetlen talajon sétálni (pl. macskaköves utcán)?	100	100	100	100	100	75	100	100	100	100	50	75	25	50	50	50	25	0	0	###	
Teljesen felmenni és lemenni egy lépcsőn (kb. 14 lépcsőfokot)	100	100	100	100	100	100	100	100	75	50	25	75	25	75	75	50	25	0	0	###	
Autót vezetni	100	100	100	100	0	100	100	100	100	100	100	25	75	75	0	100	0	0	0	###	
Félig fel- és lemenni egy lépcsőn (kb. 7 lépcsőfokot)	100	100	100	100	100	100	100	100	50	75	25	75	25	100	25	50	25	0	0	###	
Házimunkát elvégezni (porszívózás, felmosás, vasalás, ablaktisztítás)	100	100	100	100	100	50	75	50	75	50	50	75	75	50	50	75	50	0	0	###	
Ülő helyzetből felállni	100	100	100	100	100	100	100	100	25	50	25	75	75	50	25	50	25	0	0	###	
Fel- és leszállni egy bicikliről	100	100	100	100	100	100	100	75	50	75	75	25	50	50	25	50	0	0	0	###	
Felhajtón vagy emelkedőn sétálni	100	100	100	100	100	100	100	75	50	50	75	75	25	25	50	50	25	0	0	###	
Sportolni	100	100	100	50	100	100	75	75	100	75	75	25	50	25	25	75	25	0	0	###	
Tömegközlekedéssel utazni	100	100	100	100	100	100	75	100	75	100	25	25	25	50	75	25	75	0	0	###	
Lehajolni egy földön fekvő tárgyért majd ismét felállni	100	75	100	100	100	100	100	75	75	25	25	75	25	75	25	50	0	0	0	###	
Kerékpározni	100	100	100	100	100	50	100	100	75	75	50	75	25	75	25	75	0	0	0	###	
Térdét behajlítani, majd újra felállni	100	75	100	100	100	100	100	100	25	50	50	50	25	50	25	50	0	0	0	###	
Ház körüli és kerti teendőket ellátni	100	100	100	100	100	100	75	50	25	75	50	25	25	75	25	50	75	25	25	###	
Sok lépcsőt megmászni	100	100	100	75	100	100	75	25	50	75	25	25	25	25	25	75	50	25	0	###	
Gyorsan sétálni	100	100	75	100	100	75	75	25	50	75	25	75	25	25	25	50	0	0	0	###	
Szaladni (pl. hogy elérjen egy vonatot)	100	100	75	75	25	100	25	25	0	25	25	0	25	0	25	25	25	0	0	###	

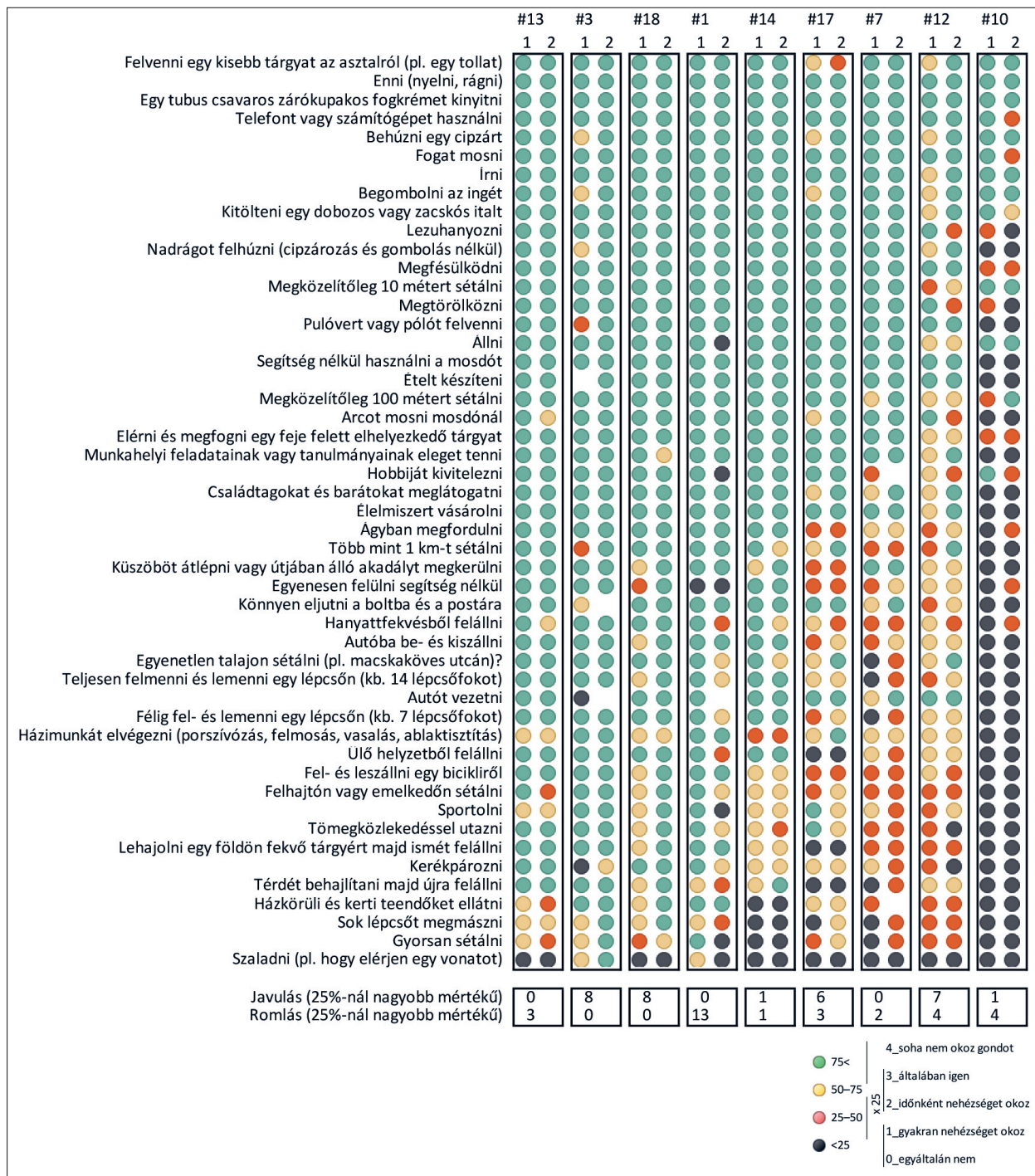
4. ábra. A késői indulású Pompe-kórban betegség-specifikusan alkalmazható funkcionális skála (R-pact) felvétele

A betegséggel eltérő mértékben érintett és a klinikai lefolyás különböző fázisaiban lévő követett betegek (oszlopokban, összpontszám szerint rendezve) és az egyes funkcionális képességek (sorokban) eloszlása. A résztvevők az „Ön képes-e az alábbi tevékenységek elvégzésére?” kérdésre az „egyáltalán nem”-től a „soha nem okozott gondot”-ig terjedő 5 fokozatú skálán adhattak választ; a válaszokat a felmérési időszakban riportált legjobb eredmények figyelembevételével összegeztük.

50%-os vagy annál nagyobb funkcióvesztést jeleztek az adott kérdések vonatkozásában. Legnehezebb feladatként a futás képességét értékelték.

Azon esetekben, amelyekben rendelkezésre állt mindkét felmérési időpontban kitöltött skála, lehetőség volt a funkcionalitás változásának megítélésére is. Figyelemre méltó a skála széles dinamikus

tartománya: a legrosszabb állapotú, kerekesszéket használó betegünk, aki csak 18%-osra értékelte funkcióit, egyes képességekben érzékelhető progresszióról számolt be. Hatékony áttekintést adhat, ha egy adott mértékű (például 25%-os) változást mutató képesség pozitív és negatív irányú eltérését összegezzük (5. ábra).

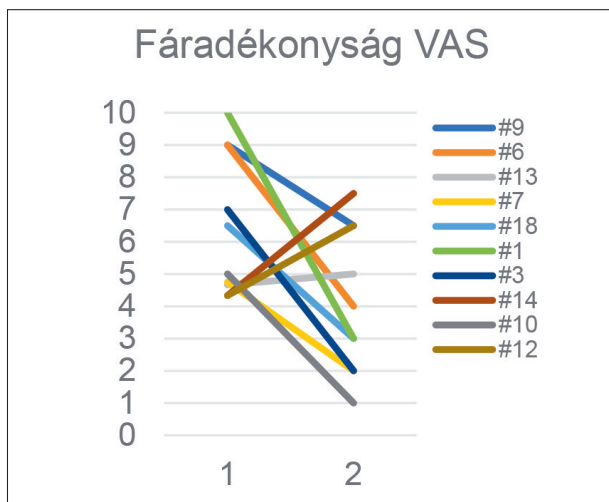


5. ábra. A késői indulású Pompe-kórban betegségsspecifikusan alkalmazható funkcionális skála (R-pact) két időpontban történő felvétele 3 év különbséggel

A funkcionális képességek felvétele során kirajzolódó profil jellemző az egyénre, és a 3 év elteltével mutatkozó különbség egy-egy képességben mutatkozik meg. Reprezentatív esetek, amelyekben a legalább 25%-os mértékű javulást vagy romlást mutató képességek számát összesítettük a két időpont között. Az ábra jelmagyarázata a 0–100%-ra történő átfordítás logikáját demonstrálja.

A fáradékonysági skála meglepő eredményt hozott, ugyanis még abban az esetben is, ha a többi kérdőív alapján nem jeleztek betegségükben progressziót, ez a skála szinte az összes válaszadó-

nál romlást mutatott a 2. kitöltés során (**6. ábra**). A fáradékonyság a betegek elmondása szerint fluktuált, és nem volt mindig összefüggésben az izomerővel.



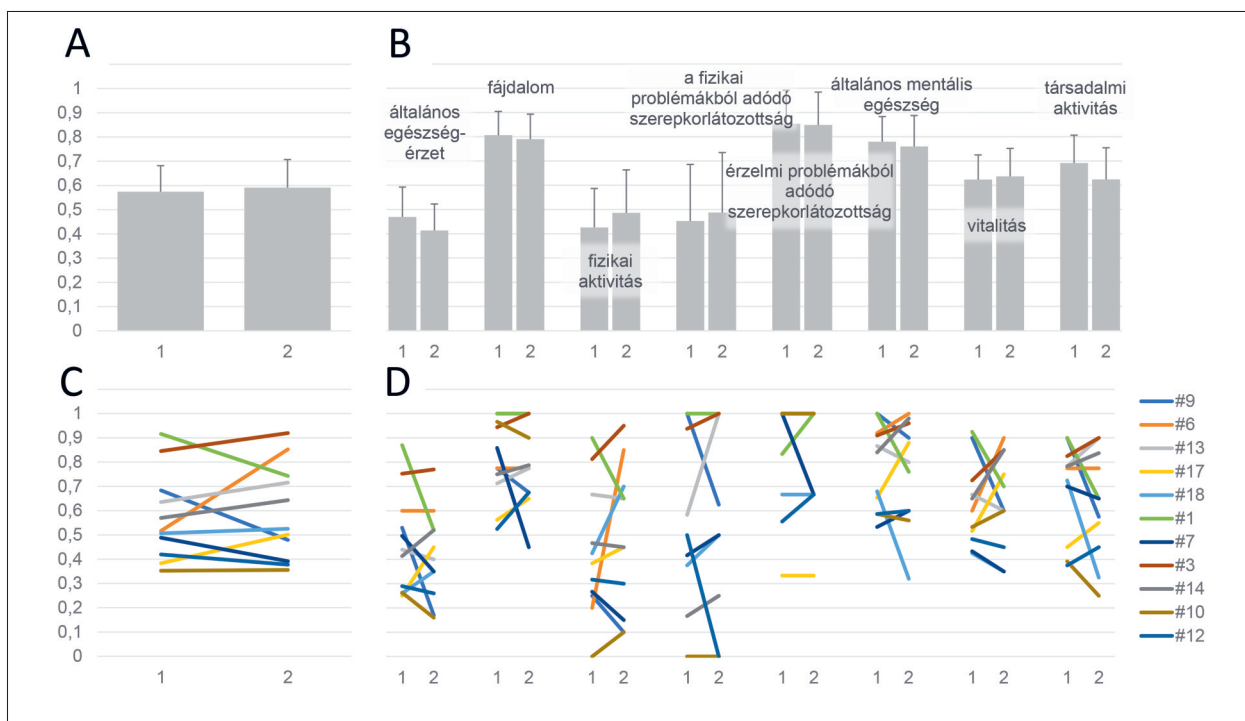
6. ábra. A résztvevők által riportált fáradékonysági pontszámok (VAS: Vizuális Analóg Skálán a 0: elképzelhető legrosszabbtól a 10: tünetmentesig)

Az SF-36 kérdőív nyolc alskálával 36 kérdésbe tömörítve méri fel a betegek egészségi állapotukról alkotott véleményét. A kérdőív nyolc életminőségi kérdéscsoportot tartalmaz a fizikai aktivitás, a fizikai problémákból adódó szerepkorlátozottság, a

testi fájdalom, az általános egészségérzet, a vitalitás, a társadalmi aktivitás, az érzelmi problémákból adódó szerepkorlátozottság és az általános mentális egészség témakörében. Az egyenes és fordított kérdések figyelembevételével az egyes alskálák pontszámait 0-tól 100-ig terjedő skálára konvertáltuk. Így minél magasabb a pontszám, annál kisebb a korlátozottság mértéke, illetve magasabb az egészséggel kapcsolatos életminőség, tehát 0 a legsúlyosabb állapotot, 100 az egészségeset jelzi. A **7. ábrán** látható, hogy az SF-36 összesített átlagérték egyáltalán nem jelezte az életminőség romlását a 3 év alatt. Az egyes alskálák megvizsgálásával ugyan láthatóvá válnak a vizsgált betegségre jellemző, az életminőséget vezérlő alskálák, ugyanakkor az individuális különbségek (az állapotban, és annak változásában is) széles megoszlása csak egyéni szinten válik értelmezhetővé.

Diszkusszió

Közleményünk az első, amely magyar kohorszban, egy ritka, krónikus neuromuscularis betegségben, a Pompe-kórban vizsgálta a betegek által riportált



7. ábra. Az SF-36 pontszámok granularitásának jelentősége. Az SF-36 (36- item Short Form Health Survey) általános életminőséget mérő skála két időpontban, 3 év különbséggel felvett összesített pontszámai igen hasonlóan bizonyultak (A panel, az SF-36 kérdőív pontszámainak átlaga \pm 95%-os megbízhatósági tartománnyal). Az egyes alskálákra bontás a betegségre jellemző, súlyosabban érintett domének kiemelésére alkalmas (B panel). Az alsó sorban az összpontszámok (C panel), illetve az alskálákra bontott pontszámok egyéni szintű megjelenítése (D panel) mutatja be igazán az alskálákig részletezett adatok egyéni változatosságát

kimeneti mutatókat, értékelte a PROM-ok hasznosságát egy hosszú távú innovatív kezelési modalitás, az enzimpótlás vonatkozásában. Vizsgálatunk egyértelműen bizonyította, hogy az éveken át tartó kezelés megítélésében a hagyományos orvosi vizsgálat kiterjesztésével felvett 6 perces járástávolság, az MMT teszttel mért izomerő, a légzésfunkciót rögzítő FEV₁ és FVC, valamint a laboratóriumi paraméterek mellett a PROM-oknak is fontos szerepe van mind a rövid, mind a hosszú távú követésben. Az objektív végpontok mellett ugyanis a PROM-ok segítségével a betegség új aspektusai is felismerhetők, és a betegségteher következtében kialakuló életminőség-romlás is jobban nyomon követhető.

A PROM-oknak köszönhetően derült fény Pompe-betegségben a betegek szokatlan, az objektív izomerő-csökkenés mértékét meghaladó fáradékonyságára, ami vizsgálatunk adatai alapján is látható. Elsőként *Yuan* és munkatársai obszervációs tanulmánya közölte, hogy Pompe-betegeknél a kimerültség az izomgyengeség mellett az első tünetek egyike lehet¹³. Vizsgálatunkban a fáradékonyság a követés 3 éve alatt szinte minden betegnél fokozódott, még abban az esetben is, ha általános izomerejét stagnálóan minősítette az illető. Egy másik érdekes megfigyelés a fájdalom kérdésköre volt, amelyre nem számítottunk egy tárolási anyagcsere-betegségben. Egy tanulmány a PROM-ok értékelése során azt találta, hogy a Pompe-betegek fájdalma olyan általános tevékenységeket is negatívan befolyásol, mint a séta, a munka, a hangulat, az alvás és az élet élvezete¹⁴. Ebben a vizsgálatban a 124 részt vevő beteg 45%-a számolt be fájdalomról. Az általunk gondozott Pompe-betegek esetében nem jelent meg a fájdalom olyan mértékű tényezőként, ami az életminőséget nagymértékben rontotta volna; nem zárható ki, hogy ennek hátterében a kohorsz mérete áll. A jelen PROM-adatok nagy része jól korrelált a korábbi megfigyeléseinkkel, melyeket a több mint 5 éve ERT-vel kezelt Pompe-betegeink állapotában figyeltünk meg a 6 perces járástávolságok és a légzésfunkciós vizsgálatok követésével¹⁵.

A betegségteher negatív hatását jól tükrözi, hogy a betegek a három év alatt a társadalmi aktivitásukat annak ellenére is romlónak ítélték meg, hogy fizikai aktivitásuk átlaga javult. Az egyes alskálákra adott válaszok individuális elemzése elengedhetetlen, ugyanis itt fontos kérdésekre kaphatunk választ. A **7. ábrán** az egyes betegek válaszainak vizsgálata kapcsán például feltűnik, hogy a világoskékkel jelölt (#18) beteg a társadalmi aktivitás, a fáradékonyság és az általános mentális egészség tekintetében egyaránt romló pontszámokat adott meg, ezzel szemben fizikai aktivitását és a fizikai állapotát korlátozó

hatásokat javuló pontszámokkal jellemezte. Ennek hátterében nagy valószínűséggel hangulatzavar áll, amit a betegségteher miatti dekompenzáció vagy exogén tényezők okoznak, mindenesetre a mintázat alapján kiszűrésre kerülhet.

Kihívást jelentett, hogy a betegek motivációja nem volt egységes. Az adherenciát a távol eső kitöltési időpontok negatívan befolyásolták, még úgy is, hogy a vizsgálat kezdetén ismeretterjesztő előadásban hívtuk fel a betegek figyelmét visszajelzéseik hasznára, és arra, hogy a PROM-ok kitöltésével ők maguk is aktív részeseivé válnak saját kezelésüknek, mivel az általuk szolgáltatott információk fontos adalékkul szolgálnak az alkalmazott terápia hatékonyságának és az életminőségükben bekövetkező pozitív vagy negatív változásoknak a lemerésében. Meggyőződésünk, hogy megfelelően érzékeny, adaptív hozzáállással megtalálható a módja, hogy a betegek passzív szereplők helyett aktív részesei legyenek kezelésüknek. A Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézetének munkatársai elkötelezettek a betegek ez irányú bevonását illetően, és terveink között szerepel, hogy más ritka betegségcsoportra is kiterjesztjük a betegség-specifikus PROM-ok fejlesztését.

A jövőben a klasszikus kérdőíves PROM-ok mellett további modern technológiai lehetőségek is bevonhatók lesznek az állapot követésére. Ha információs technológiai eszközöket alkalmazunk az egészségi állapot megfigyelésére (például hordozható szenzorok, lépésszámláló, járásgyorsulás-figyelő, elektronikus naplók stb.), megvalósul a folyamatos, valós idejű utánkövetés.

Következtetések

A PROM-adatok a beteg által, az egészségügyi szakemberek és az egészségügyi szolgáltató felé közvetlenül riportált aktuális egészségi állapotot reprezentálják. Lehetőséget nyújtanak a beteg rutinszerű ellátás során megjelenő érzéseinek és állapotának komplex visszajelzésére, a kezelési lehetőségekkel kapcsolatos, a betegek számára is hasznos információ adására. PROM-mérések hiányában adataink nem tükrözik, hogy a betegek hogyan élik meg az egyes terápiás beavatkozásokat a mindennapi életben. Ahhoz, hogy ezek az adatok hasznosak legyenek, elengedhetetlen a PROM-gyűjtés, -elemzés és -jelentés módszereinek egységesítése, valamint a szabványos PROM-adatgyűjtési eszközök elérhetősége. Egyre inkább kívánatos a valós evidenciák beépítése a szabályozási döntésekbe, a klinikai gyakorlatokra vonatkozó irányelvekbe és az egészségpolitikába.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan köszönjük Pompe-betegeink közreműködését a PROM-ok kitöltése során, valamint kezelőorvosaik támogatását. A Genomikai Medicina és

Ritka Betegségek Intézete az ERN NMD és ERN Rare Neurological Disorders tagja. A szerzők munkáját az FIKP és a Nemzeti Agykutatási Program 2.0 támogatta.

IRODALOM

1. Kish L. The blockbuster drug of the century: an engaged patient. HL7 Standards. (28 August 2012 accessed 6 July 2015). <http://www.hl7standards.com/blog/2012/08/28/drug-of-the-century/>
2. Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures. *BJA Education* 2017;17(4):137-44. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw060>
3. Submitting Documents. Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/media/124795/download>
4. European Medicines Agency (EMA). RSS; "EMA Regulatory Science to 2025". https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/ema-regulatory-science-2025-five-goals_en.pdf
5. European Medicines Agency (EMA). Qualification of novel methodologies for medicine development. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/qualification-novel-methodologies-medicine-development>
6. Food, U. S., & Administration, D. Patient-focused drug development: Methods to identify what is important to patients: Draft guidance for industry, food and drug administration staff, and other stakeholders. Washington, D.C.: U.S. Food and Drug Administration. Submitting Documents.
7. Gnanasakthy A, Barrett A, Evans E, D'Alessio D, Romano C. A Review of patient-reported outcomes labeling for oncology drugs approved by the FDA and the EMA. (2012-2016) *Health Policy Analysis* 2019;22(2):203-9. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.2842>
8. Calvert MJ, O'Connor DJ, Basch EM. Harnessing the patient voice in real-world evidence: the essential role of patient-reported outcomes. *Nature Reviews Drug Discovery* 2019; 18:731. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00088-7> <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41573-019-00088-7/d41573-019-00088-7.pdf>
9. Schoser B, Bilder DA, Dimmock D, Gupta D, James ES, Prasad S. The humanistic burden of Pompe disease: are there still unmet needs? A systematic review. *BMC Neurol* 2017;17:202. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0983-2>
10. Priya HM, Kishnani S, Krusinska E, Gault J, Sitaraman S, Sowinski A, et al. Use of the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS®) to assess late-onset Pompe disease severity. *J Patient Rep Outcomes* 2020;4:83. <https://doi.org/10.1186/s41687-020-00245-2>
11. Kenneth I, et al. Forced vital capacity and cross-domain late-onset Pompe disease outcomes: an individual patient-level data meta-analysis. *J Neurol* 2019;266(9):2312-21. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09401-1>
12. van der Beek NA, et al. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. *Neuromuscul Disord* 2013 Mar;23(3):256-64. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.10.024>
13. Yuan M, et al. Positive association between physical outcomes and patient-reported outcomes in late-onset Pompe disease: a cross sectional study. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15:232. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01469-7>
14. Güngör, et al. Pain in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *Mol Genet Metab* 2013;109:371-6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.021>
15. Molnar MJ, et al. The long-term follow-up of enzyme replacement treatment in late onset Pompe disease. *Ideggyogy Sz* 2020;73(5-6):151-9.