

Egyetemi Doktori (PhD) értekezés tézisei

A SZÍVSEBÉSZETI RIZIKÓBECSLÉS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Dr. Koszta György

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora



Debreceni Egyetem

Ideg tudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2014

A szívsebészeti rizikóbecslés aktuális kérdései

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Koszta György, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori Iskolája
keretében

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Magyar János, az MTA doktora

Prof. Dr. Vokó Zoltán, az MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Anatómiai, Szövet-és
Fejlődéstani Intézet

2015. január 26., 11 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Édes István, az MTA doktora

Dr. Babik Barna, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Édes István, az MTA doktora

Prof. Dr. Magyar János, az MTA doktora

Prof. Dr. Vokó Zoltán, az MTA doktora

Dr. Babik Barna, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet
"A" épület tanterme

2015.január 26., 13 óra

1. Bevezetés

A legtöbb orvosi beavatkozás tervezése kapcsán felmerül a kockázat mérlegelésének igénye. A kockázat becslése kiemelt jelentőségűvé válik, ha az adott beavatkozás alapvető életfunkcióért felelős szervrendszer működését érinti, technikailag komplikált és költséges. Ezen ismérvek mindegyike teljesül a szívsebészeti műtéteknél.

Jelen PhD tézis középpontjában a szívsebészeti betegek rizikóbecslése áll. Vizsgálataink alapvetően két témakör köré csoportosultak:

1. Az EuroSCORE II, megújult szívsebészeti rizikóbecslő skála, hatékonyságának vizsgálata saját szívsebészeti beteganyagunkban.
2. A teljes vér szelén koncentrációjának prediktív értéke bizonyos posztoperatív kimeneteli paraméterek szempontjából.

A szívsebészeti rizikóbecslés gyakorlati jelentősége

A szívsebészeti rizikóbecslés gyakorlati jelentősége négy gondolat köré csoportosítható:

1. A műtéti kockázat kommunikációja. Etikai szempontból ez az egyik legfontosabb kíváncsi. A rizikó megfogalmazásának a kor színvonalán állónak és tudományosan megalapozottnak kell lennie.
2. Döntés támogatás: műtét vagy alternatív kezelés kérdésében. Ma már a korábban csak műtéti úton kezelhető szívbetegségek ellátására kevésbé invazív katéteres eljárások is rendelkezésre állnak. Ezek többsége palliatív megoldást nyújt ugyan, de a rövid távú mortalitásuk kedvezőbb.
3. Műtéti eredmények objektív összehasonlítása centrumokon belül és egyes centrumok között

4. Prognosztikai függvényekben nem specifikált rizikófaktorok relatív súlyának meghatározása. A tudományos kutatásban gyakran merül fel új rizikófaktorok vagy akár új kezelési eljárások hatásának vizsgálata a kimenetel szempontjából. Ebben nyújt hatékony módszertani segítséget a várható mortalitás becslése. Ilyen tényező lehet a szívműtétre váró betegek szelén státusza is. Ismert, hogy a szívműtét teljes perioperatív időszaka fokozott oxidatív stresszel jellemezhető körülményeket teremt. A vér szelén koncentrációja viszont, nem része egyik általánosan használt szívsebészeti prognosztikai függvénynek sem.

2. Célkitűzések

Kutatásaink során célul tűztük ki a megújult szívsebészeti rizikóbecslő skála az EuroSCORE II magyarországi validálását, mivel azon betegpopuláció tulajdonságai, melyen ez a prognosztikai függvény alkalmazásra kerül, alapvetően eltérhet a rizikó prediktorok súlyát tekintve, a derivációs adatbázistól. A Debreceni Egyetem Szívsebészeti Tanszéke adatokkal járult hozzá az EuroSCORE II megalkotásához, de összességében a közép-és kelet-európai régiók az adatszolgáltatás szempontjából meglehetősen alulreprezentáltak voltak.

A szervezet szelén státusza számos módon kötődik a szívbetegségek kialakulásához. Kapcsolatban áll a legfontosabb kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal (emelkedett lipid szintek, 2-es típusú diabétesz) és a hatásukra kialakult betegségekkel (koszorúér betegség, szívizom károsodás). Ezen betegek műtéti ellátása, az extracorporalis keringés hatása és a gyakori szisztémás gyulladásos válaszreakció révén, fokozott oxidatív stresszel jellemezhető körülményeket teremt. Az oxidatív stressz elleni védekezésben a szelén fontos szerepet tölt be, de a szelénhiány, mint önálló műtéti rizikófaktor súlya nem ismert (az EuroSCORE II-ben nem specifikált) és egyéb rizikófaktorokkal való kapcsolata is tisztázásra szorul.

3. Metodikák

Az EuroSCORE II debreceni validálása

Az EuroSCORE II debreceni validálásához 2010. november 1. és 2013. január 31. közötti időszakban gyűjtöttük az adatokat, a Debreceni Egyetem Szívsebészeti Tanszékén. Az adatgyűjtés röviddel azután kezdődött, hogy az EuroSCORE II project adatgyűjtési fázisa befejeződött. A fenti időszak alatt minden CABG, billentyű, aorta aszcendens szerzett vagy veleszületett betegségei illetve ezek kombinációja miatt végzett műtéten áteső betegek bekerültek az adatbázisunkba. Betegeinket a posztoperatív 30. napig követtük. Az egyetlen kimeneteli paraméter a műtétet követő harminc napon belüli halálozás volt.

A logisztikus EuroSCORE és az EuroSCORE II p-értékek számítása a www.euroscore.org helyen található on-line kalkulátorok segítségével történt.

Az régi és új EuroSCORE modellek prognosztikai teljesítményét leíró alapvető paraméter az O:E-arány volt.

A modellek kalibrációját a Hosmer-Lemeshow tesztel (H-L teszt) vizsgáltuk. A várt illetve tapasztalt mortalitás eltérését akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a H-L teszt p-értéke 0.05-nél kisebb volt. A kalibráció vizuális megjelenítése lokális polinomiális regresszió alapuló simított görbék segítségével történt. Epanechnikov kernel függvényt használtunk 0.05 sávszélességgel.

A modellek diszkriminatív erejét a ROC-módszer (receiver operating characteristics) ROC AREA számítása alapján jellemeztük. A diszkriminatív érték leírásának másik paramétere a Brier score (BS) volt, külön értékelve

azon esetek arányát, ahol a $BS > 0.25$ azaz a jóslat és bekövetkezett kimenetel ellentétes irányú volt.

A prognosztikai modellek teljesítményének fontos markere az uniformitás is. Az egyes betegcsoportokban a modellek kalibrációja és diszkriminatív értéke eltérhet, ennek felmérése érdekében klinikai alcsoportokat hoztunk létre egyrészt a műtét típus, másrészt a műtét sürgősségi fokozatai alapján. A fenti statisztikai tesztek ezekben az alcsoportokban is elvégeztük, a keletkező alcsoportok méretétől függően, kisebb módosításokat eszközölve. Ezek a módosítások a H-L tesztet érintették: ha az alcsoport mérete túlságosan kicsinek adódott és a decilisekbe csak kevés megfigyelés jutott, az adott alcsoportot öt illetve három elemzési csoportra bontottuk.

A szelén szerepének vizsgálata a szív-műtétek perioperatív időszakában

Feltevésünk, miszerint az alacsony teljes vér szelén-szint magasabb mortalitással és fokozott gyulladásos válasszal jár szív-műtétet követően, ami a műtét utáni szervi működésszavarok fellépésének gyakoriságában is megmutatkozik - bizonyítása érdekében, 197 egymást követő beteg bevonásával prospektív klinikai vizsgálatot végeztünk a Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centruma Szívsebészeti Tanszékén tizenöt hónapos vizsgálati időszak alatt. Kizárási kritériumok: a műtét előtti aktív infekció, aorta disszekció, pulmonális a embolectomia és a motor nélküli szív-műtét voltak. Az aorta disszekció miatt operált és a pulmonális embolectomián áteső betegeket azért nem válogattuk be a vizsgálatunkba, mert esetükben a műtét az akut keringési krízisállapot megoldása érdekében volt szükséges és azok az anamnesztikus vagy laborvizsgálati adatok, amiket a többi beteg esetén értékeltünk, csak részlegesen álltak rendelkezésünkre. A műtét előtti infekció hiánya részletes góckutatással (fogászat, fül-orr-gégészet,

nőgyógyászat, urológia) és a C-reaktív protein (CRP) szintjének értékelésével nyert bizonyítást.

Minden beteg esetében összegyűjtöttük a logisztikus EuroSCORE szívsebészeti rizikó becslő pontrendszer kiszámításához szükséges adatokat. Emellett olyan rizikótényezőket is értékeltük, amelyek nem szerepelnek a logisztikus EuroSCORE-ban, mint diabétesz, body-mass-index (BMI), szérum albumin-szint.

A szelén-szint vizsgálata

A vérminták - a teljes vér szelén-szintjének vizsgálatára - közvetlenül a műtétet megelőzően, a centrális vénás kanül behelyezésekor kerültek levételre. A vérminták hűtését mínusz 30 °C-ra a levételt követően azonnal megkezdtük és a laboratóriumi analízisig megszakítás nélkül folytattuk. A teljes vér szelén szintjének mérésére - atom abszorpciós spektroszkópia módszerrel - egy erre dedikált (Byosin Arzneimittel, Fellbach, Németország) laboratóriumban került sor. A laboratóriumi személyzet nem ismerte a vérmintákhoz tartozó betegek klinikai adatait, ugyanakkor a betegeket ellátó személyek sem ismerték a szelén értékeket, mivel azokat jóval a periódus lezárása után közölte a laboratórium. A diagnosztikai és terápiás döntés tehát, annak ismerete nélkül történtek.

Kimeneteli paraméterek

Az elsődleges klinikai kimeneteli paraméter a műtétet követő 30 napon belüli mortalitás volt. A másodlagos kimeneteli paramétereket az alábbiak szerint definiáltuk:

(1) súlyos SIRS incidenciája az első két posztoperatív napon

- (2) fertőzőeses szövődmények és súlyos szepszis incidenciája a teljes követési időszak alatt
- (3) klinikailag fontos szervi működészavarok: alacsony perctérfogat szindróma, poszt-operatív pitvarfibrilláció, dialízist igénylő akut veseelégtelenség.
- (4) posztoperatív laboratóriumi markerek: C-reaktív-protein (CRP) pro-calcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6) és posztoperatív 24 órás kardiális troponin-I (cTnI) szérum koncentrációja

A SIRS és súlyos SIRS megállapítása a ACCP/SCCM konszenzus irányelv alapján történt.

A posztoperatív veseelégtelenséget a RIFLE kritériumok alapján diagnosztizáltuk: (1) szérum kreatinin $> 350 \mu\text{mol/L}$, vagy (2) a préoperatív érték háromszorosát meghaladó emelkedés, (3) vizelet-kiválasztás $< 0.3 \text{ ml/kg}$ több mint 24 órán keresztül.

Statisztikai módszerek

A folytonos adatok normalitásának elemzése a Shapiro-Wilk teszttel történt. A varianciák összehasonlítására az F-tesztet használtuk. A varianciák egyezése esetén a középértékek összehasonlítása kétmintás t-próbával történt. Ha a fenti teszt a varianciák szignifikáns különbözőségét mutattak a Mann-Whitney rank-sum tesztet alkalmaztuk. A teljes vér szelén szintjének korrelációját más folytonos paraméterekkel a Spearman rank-korrelációs teszt segítségével vizsgáltuk.

Adatainkra logisztikus regressziós modellt illesztettünk, amelyben függő változóként a posztoperatív mortalitás szerepelt, magyarázó változóként a logisztikus EuroSCORE p-értékét a posztoperatív troponin emelkedés mértékét és a teljes vér szelén szintjét használtuk, különböző

csoportosításban. Az első modell maga a logisztikus EuroSCORE volt, a második modellben az EuroSCORE mellé a cTnI emelkedés mértékét is beválasztottuk, a harmadik modellben mindhárom fenti független változó szerepelt. A fenti modellek diszkriminatív értéknek összehasonlítására ROC analízist végeztünk.

4. Eredmények

Az EuroSCORE II debreceni validálásának eredményei

Általános jellemzők

2287 beteg bevonásával végeztük el a EuroSCORE II validálását Debrecenben. 1491 férfi és 796 nő került az adatbázisunkba.

A női résztvevők szignifikánsan idősebbek voltak, mint a férfiak (61.7 ± 10.1 év vs. 64.4 ± 9.8 év, $p < 0.01$) és a régi és az új score alapján is magasabb kockázattal bírtak. Logisztikus EuroSCORE férfiak: 0.0727 ± 0.1037 vs. nők: 0.0982 ± 0.1380 , $p < 0.001$. EuroSCORE II férfiak: 0.0397 ± 0.0619 vs. nők: 0.0553 ± 0.0901 , $p < 0.001$. Nem kombinált CABG műtét az esetek 45.4%-ában 1038 beteg esetében történt, ezek döntő többsége extrakorporális keringés segítségével zajlott. Az aorta billentyű csere volt a leggyakoribb nem koronária műtét. A logisztikus EuroSCORE alapján számított várható mortalitás 8.18% (95% CI: 7.7-8.6%) magasabb volt, mint amit az EuroSCORE II jelzett előre: 4.5% (95% CI: 4.2% - 4.8%). A kétféle várható mortalitás közötti különbség statisztikailag is szignifikáns ($p < 0.01$). 123 beteg halt meg a műtétet követő 30 napon belül, ez adja az 5.4%-os tapasztalt mortalitást. A logisztikus EuroSCORE csak 244 beteg esetében jóslott magasabb mortalitást, mint az EuroSCORE II, akik közül 109 beteg halt meg.

A kalibrációk összehasonlítása

A tapasztalt és a várt mortalitás eltérése a logisztikus EuroSCORE esetén igen magasan szignifikáns ($p=0.0001$). A logisztikus EuroSCORE esetén az O:E-arány 0.66-nak adódott, ez azt jelent, hogy a logisztikus EuroSCORE több, mint 1.5-szer magasabb mortalitást jelez előre, mint a tapasztalt, valós mortalitás, azaz igen jelentős mértékű a kockázat túlbecslése. Az igazi problémát azonban a régi EuroSCORE esetében az jelenti, hogy ez az eltérés nem minden rizikó-kategória esetén konzekvens és azonos mértékű, hanem hektikusan hullámzó jellegű.

A H-L teszt az EuroSCORE II esetében is szignifikáns különbséget jelzett a várt és valós mortalitás között ($p=0.0084$), azonban ennek iránya a prognosztikai modell előző verziójához képest ellentétes - az O:E-arány: 1.19. A 40%-os várható mortalitási kockázatig majdnem tökéletes az illeszkedés, de e felett az EuroSCORE II a mortalitás valós kockázatát alulbecsli.

A logisztikus EuroSCORE és az EuroSCORE II, diszkriminatív értékének összehasonlítása

A ROC analízisben az EuroSCORE II-höz tartozó görbe alatti terület (AUC) 0.8177-nek adódott (95% CI: 0.7786-0.8569), ami a logisztikus EuroSCORE AUC-értékénél alig magasabb - AUC: 0.8017 (95% CI: 0.7596-0.8438). A két érték közötti különbség nem adódott statisztikailag szignifikánsnak ($p=0.1930$).

Az EuroSCORE II Brier score értéke 0.0447, ez szintén csak nem szignifikáns mértékben tér el a logisztikus EuroSCORE értékétől ($p=0.775$). Az egyedi predikciók BS értékei az EuroSCORE II esetén 119 betegnél adódtak 0.25-nek vagy annál magasabbnak (5,2%). A logisztikus EuroSCORE 126 betegnél (5.5%) hozott hasonlóan magas értéket. Ez azt jelenti hogy a pontatlan jóslások gyakorisága az EuroSCORE II esetében csak nem szignifikáns mértékben volt alacsonyabb ($p=0.6521$).

A szívsebészeti alcsoportok elemzése

Az izolált koronária műtétek esetén a Hosmer-Lemeshow teszt az EuroSCORE II jó kalibrációját igazolta ($p=0.5789$). Az O:E-arány 0.75 volt. a diszkriminatív érték szintén kitűnőnek bizonyult - AUC:0.8118 (95% CI: 0.7132 - 0.9105).

A nem izolált koronária műtétek csoportjában a kalibráció közel sem volt ennyire tökéletes. A jóslt és valós mortalitás közötti különbség itt szignifikánsnak adódott ($p<0.001$), de a ROC AUC csak kissé volt alacsonyabb: 0.7873 (95% CI: 0.7401 – 0.8345). Ez abból adódik, hogy ez a csoport nagyon különböző kardiális alapteregségben szenvedő és különféle sebészeti megoldást igénylő betegeket foglal magába és további három alcsoportra bontható a műtét komplexitása alapján.

Az egyszeres nem koronária csoportban derült ki a legkevésbé tökéletes kalibráció. Itt a valós mortalitás 1.77-szer volt magasabb, mint a jóslt. A műtétek komplexitásának fokozódásával romlott.

A Brier score az izolált koronária csoportban volt a legalacsonyabb (0.0195) és $BS>0.25$ mindössze 2.1%-ban fordult elő. A BS szintén emelkedő tendenciát mutatott a beavatkozás komplexitásával párhuzamosan, a legösszetettebb műtétek esetén ez 0.1225-ig emelkedett. Ebben a csoportban a $BS>0.25$ már 13.2% volt.

A sürgősségi alcsoportok elemzése

Elektív műtétek esetén az O:E-arány 1.1 volt, a HL-teszt szerint a várt és tapasztalt mortalitás közötti eltérés nem volt szignifikáns ($p=0.1396$). A ROC analízis és a Brier score számítás is kitűnő diszkriminatív értéket bizonyított.

Az O:E-arány a sürgős műtétek esetén 1.045, így a jóslat-tapasztalt mortalitás között különbség nem szignifikáns ($p=0.0921$). A ROC AUC a még elfogadható értéket adott: 0.7067, BS: 0.0606, BS>0.25: 6.6% mellett. Az ettől magasabb sürgősségi csoportokban sem a kalibráció sem a diszkriminatív érték nem volt megfelelő, illetve a számított ROC AUC és a BS között diszkrepancia derült ki. Szembetűnő a BS>0.25: 27.27% az életmentő műtétek esetén.

Az alacsony szelén szint, mint perioperatív rizikófaktor vizsgálatának eredményei

Az alacsony szelén-szint, mint perioperatív rizikófaktor tanulmányozása során 71 nőt és 126 férfit vizsgáltunk ($n=197$). Életkoruk középértéke 63.6 ± 9.6 év volt. Az logisztikus EuroSCORE p-értékek összege 13.65 volt, ami megfelel 6.93 %-os várható mortalitásnak. A telje vér szelén-szint a vizsgált kohorszban normális eloszlást követett.

A rizikó prediktorok és a szelén-szint összefüggése

A szelén-szint szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az emelkedett pulmonális nyomással ($MPAP > 60$ Hgmm) bíró betegeknél, azon betegeknél, akik sürgős műtéti beavatkozást igényeltek instabil angina pectoris miatt és azoknál, akik 90 napon belül miokardiális infarktust szenvedtek el. Tendencia figyelhető meg a krónikusan pitvarfibrilláló betegek alacsonyabb szelén-szint

quartilisekben való kumulálódására, de a Kruskal-Wallis teszt nem jelzett statisztikailag szignifikáns gyakorisági eltérést.

A logisztikus EuroSCORE p-érték, ami a betegek műtétet követő 30 napon belüli mortalitási valószínűségét számszerűsíti fordított korrelációt mutatott a teljes vér szelén szintjével (Spearman rho = -0.3118, p=0.01). A számított préoperatív glomeruláris filtrációs ráta (GFR) és a szelén-szint között gyenge pozitív korrelációt találtunk (rho=0.1713, p=0.0161, hasonlóan a BMI (rho=0.2736, p<0.01 és a preoperatív albumin-értékekhez (rho=0.3531, p<0.01).

Az életkor, a nem és a szelén szint összefüggése

A 71 nőbeteg szelén szintjének középértéke 106 ± 16.6 µg/l volt, ami szignifikánsan alacsonyabb, mint a férfi betegek szelén szintjének középértéke (113 ± 17.4 µg/l, p=0.01). Viszonylag szoros korrelációt találtunk az életkor és a szelén koncentráció között, a számított Spearman rho-érték: -0.342 (p<0.01).

Mortalitás, morbiditás és a szelén-szint

A műtét utáni 30 napos mortalitás incidenciája 5.58% (n=11) volt. Az elhunyt betegek szelén-szintjének középértéke (102.2 ± 19.5 µg/L) statisztikailag szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint a túlélő betegek értékei (111.1 ± 16.9 µg/L, p=0.047). Az elhunyt betegek közül hat esetben került a szelén-szint az első, legalacsonyabb kvartilisbe. Hasonlóan alakult azon betegek szelén-értéke, akiknél a műtét után alacsony perctérfogat szindróma vagy pitvarfibrilláció alakult ki, de nem volt kimutathatóan alacsonyabb a szelén-szint azoknál a betegeknél, akik SIRS vagy akut veseelégtelenség alakult ki a korai posztoperatív időszakban.

Meg kell azonban jegyeznünk azt is, hogy a fenti szövődmények azon betegeknél leptek fel gyakrabban, aki idősebbek és egyszersmind, a logisztikus EuroSCORE szerint is, magasabb kockázattal bírtak. A szövődményes betegeknél az aorta lefogási idő, az extrakorporális keringési idő is szignifikánsan magasabb volt és a posztoperatív cTnI jelentősebb mértékű emelkedését tapasztaltuk. Nem volt viszont statisztikailag kimutatható különbség a teljes vér szelén-szintje tekintetében az infekciós szövődményt elszenvedő és attól mentes betegek között beleértve a posztoperatív szepszist és a mély sternum fertőzést is.

Laboratóriumi paraméterek, gyulladásos és a myocardium károsodását jelző markerek

Az első posztoperatív napon mért CRP-értékek fordított arányosságot mutattak a szelén szinttel (Spearman rho: -0.2499, $p < 0.01$), de statisztikailag szignifikáns korrelációt az IL-6 és a poszt-operatív PCT vonatkozásában nem sikerült kimutatni. Az alacsonyabb teljes vér szelén szinttel bíró betegek körében tapasztalt magasabb akut veseelégtelenség incidencia a legalacsonyabb posztoperatív GFR-értékekben is megmutatkozott (Spearman rho: 0.1722, $p = 0.0155$). A hetedik posztoperatív napon mért szérum albumin-értéknek a szelén szinttel relatíve erős a korrelációja (rho: 0.3505, $p < 0.01$).

A posztoperatív szérum albumin koncentráció állt legsorosabb korrelációban a vér szelén-szinttel (rho: 0.3423, $p < 0.01$).

A regressziós analízis eredménye

Adataikra háromféle regressziós modellt illesztettünk. Mindhárom modell esetében a kimeneteli változó a 30 napon belüli mortalitás volt. Az első modell magyarázó változói a logisztikus EuroSCORE p-értéke és a vér szelén koncentráció voltak, ezen modell AUC-értéke csaknem szignifikáns mértékben bizonyult magasabbnak a kiindulási prognosztikus modellénél, ami

maga a logisztikus EuroSCORE volt. A második regressziós modell magyarázó változói a logisztikus EuroSCORE p-érték és a posztoperatív troponin emelkedés mértéke voltak, a modell AUC-értéke szintén alig bizonyult magasabbnak a logisztikus EuroSCORE-énál. A harmadik modell mindhárom magyarázó változót tartalmazta és az AUC alapján szignifikánsan jobban diszkriminált a 30 napon belüli mortalitás szempontjából.

5. Megbeszélés

Az EuroSCORE II validálási vizsgálatunk eredményeinek értékelése

Fontos hangsúlyozni, hogy az EuroSCORE II validálási tanulmányunk adatgyűjtése a EuroSCORE II derivációs adatbázis lezárása után kezdődött, visszamenőleges adatgyűjtés nem volt, ami fontos elvi biztosítéka annak, hogy adataink valóban a jelen időszak szívsebészeti ellátásának kimeneteli adatait tükrözik.

A rizikó prediktorok gyakoriságának vonatkozásában nem mutatható ki lényeges különbség az EuroSCORE II létrehozására szolgáló adatbázis és a validálási tanulmányunk rizikó prediktor gyakoriságát illetően. Betegeik életkora kevesebb, mint két évvel alacsonyabb és a nők részaránya kissé magasabb volt, ami sem statisztikailag, sem gyakorlatilag nem volt szignifikáns.

Számos egyéb validációs tanulmány eredményével egybehangzóan igazoltuk, hogy a EuroSCORE II precízebb képet ad a várható kimenetel előrejelzésére, különösen akkor, ha a leggyakoribbnak számító koronária műtétekről valamint elektív beavatkozás történt. A CABG csoportban az O:E-arány 0.75 volt, ami azt jelenti hogy az új EuroSCORE is hajlamos túlbecsülni a valós kockázatot, de ennek mértéke nem érte el a statisztikai szignifikancia hátárát.

Az igen magas kockázatú betegek körében viszont, akiknél a 30 napon belüli halálozás esélye meghaladja a 60%-ot, az EuroSCORE II alulbecsli a kockázatot.

A gyengébb modell-illeszkedés másik területe a sürgős, valamint az életmentő beavatkozások csoportja volt. Anyagunkban az egyszerű, nem-koronária műtéti csoportban tapasztalt nem kielégítő kalibráció egyik lehetséges magyarázata részben a nem-elektív beavatkozások magasabb aránya ezen betegek körében. Ugyanakkor számításba kell vennünk a több kísérő betegséggel rendelkező, idős, aorta billentyű szűkület miatt operált betegek fokozott esendőségét is. Az aorta billentyű cserén átesett betegek életkorának átlaga megközelítőleg öt évvel volt magasabb a kohorsz életkori átlagánál.

A magas Brier Score-t a modell bizonytalanágának jellemzőjeként értékeltük. Azon betegek incidenciája, akiknél a számított BS nagyobb volt mint 0.25 a CABG csoportban 2.1%-nak adódott. Minden típusú elektív műtét esetén ez az arány 3.3% volt. Az EuroSCORE II nem informatív vagy egyenesen félrevezető jóslást eredményezett a nem elektív műtétek esetén, ahol 0.25 feletti Brier score a betegek több, mint 10%-ánál fordult elő. Az azonnali beavatkozást igénylő sürgősség esetén a $BS > 0.25\%$ aránya 25% körüli és 50% fölötti, ha a műtét hemodinamikai katasztrófa elhárítás miatt volt szükséges. Ez utóbbi alcsoportban volt a legalacsonyabb a modell diszkriminatív értékét jellemző ROC görbe alatti terület, de itt kell azt is megjegyeznünk, hogy ezen alcsoport létszáma volt a legalacsonyabb, ezért az általános következtetések levonásának lehetősége limitált. Ez utóbbi eredmények különböznek Grant és munkatársai nemrégiben publikált közleményében foglaltaktól: sürgősségi műtéten átesett betegek rizikó leírót és kimenetelét értékeltve csaknem tökéletes általános O:E arányt írtak le, de - úgy találták - a magasabb kockázatú betegeknél az EuroSCORE II túlbecsli a valós kockázatot, ami a mi eredményeinkkel éppen ellentétes irányú. Ezen a ponton vethető fel az a kérdés, hogy az EuroSCORE II gyenge kalibrációja a

nem elektív betegcsoportban valóban az EuroSCORE II hibája-e vagy egyéb - lokális illetőleg az egészségügyi ellátó rendszer működésével összefüggő - faktorokra vezethető vissza?

A fenti kérdésre választ keresve a következőkből kell kiindulnunk: (1) A nem elektív műtétek egyik ismert és érthető jellemzője - épp a szorító idő miatt - a beavatkozást megelőző inkomplett adatgyűjtés. A kimenetel szempontjából fontos prediktorok nem kellő mélységgel kerülhetnek feltárássra, elemzésre és korrekcióra. (2) Más megközelítést alkalmazva ugyanakkor fölöttébb valószínű, hogy az akutan romló, vagy éppen dekompenzálódó kórélettani folyamatok igen komplex, gyakran megjósolhatatlan kölcsönhatásokat eredményeznek a rizikó prediktorok között. Sajnálatos módon az EuroSCORE II-ben a rizikó összetevők közötti kölcsönhatások nincsenek specifikálva, ami elméleti szempontból is komoly hiányosságnak tekinthető. A rizikó prediktorok között - az életkor mellett - éppen a különböző sürgősségi fokozatok azok, amelyek az egyéb rizikó leírók hatását nagymértékben módosíthatják. (3) A lokális illetve univerzális hatások elkülönítése természetesen nem lehetséges egy validálási tanulmány eredményinek áttekintésével. Az ilyen vizsgálatok minél szélesebb spektrumának értékelése feltétlenül szükséges.

A tökéletesen kalibrált szívsebészet prognosztikai függvény minden bizonnyal csak elméletileg létezik, mivel nem számol bizonyos később fellépő tényezőkkel. Az egyébként "minor" vagy kis jelentőségű rizikófaktorok súlya bizonyos körülmények között felértékelődhetnek. A legtöbb prognosztikai modell csak a műtét előtt ismert rizikótényezőket veszi figyelembe és nem számol az intraoperatív és a posztoperatív események módosító hatásával. Ezek additív módon befolyásolhatják a kimenetelt. A minőségbiztosítás célja ezen lokális, a kimenetel szempontjából negatív következményekkel járó tényezők feltárása és korrigálása. Nem könnyű azonban olyan az intra - és posztoperatív eseményeket jellemző paramétert találni, amelyek segítségével a preoperatív kockázat későbbi módosulása leírható. A fenti kívánalmaknak

leginkább elméletileg a kardiális troponinok műtét utáni emelkedésének mértéke felelhet meg.

A prognosztikai függvények gyakori aktualizálása, recalibrálása segíthet lépést tartani a szívsebészet és tárasszakmai területén manapság tapasztalt örvendetesen gyors haladás okozta kedvezőbb kimeneteli eredményekkel. A magas vagy igen magas kockázatú betegek aránya várhatóan növekedni fog. Ezen, többnyire idős betegek ellátása egyre komplexebb és költségesebb lesz ugyanakkor az eredmények lényeges javulása alig várható. Erre a problémára jelenthet megoldást a katéteres technikán alapuló módszerek térnyerése. Ezen eljárások, céljait tekintve, sokszor palliatívak és magas költséggel járnak. A betegek szelekciója a fenti intervenciós eljárásokra ma még nem teljesen megoldott, ezért valószínűleg kiemelkedő jelentősége lesz a szívsebészeti kockázat minél tökéletesebb felmérésének.

Az alacsony teljes vér szelén koncentráció jelentősége a szívűműtétek perioperatív időszakában

Prospektív tanulmányunkban a teljes vér szelén szintjének kapcsolatát elemeztük a műtét utáni morbiditás és mortalitás, valamint bizonyos laboratóriumi markerek tükrében szívűműtéten átesett betegek körében.

A rizikó prediktorok vonatkozásában a szívsebészeti beteganyag közel sem tekinthető homogénnek, de a várható mortalitás valószínűsége a logisztikus EuroSCORE segítségével számszerűen is becsülhető. A szelénhiány a koronária betegség egyik rizikófaktora és ismert az összefüggése a krónikus szívelégtelenséggel is, ami ezen betegeknél gyakorinak mondható. Nemrégiben publikált tanulmányok leírták, hogy maga a kiterjesztett műtét és az extrakorporális keringés a vér szelén-szintjének csökkenése irányában hat, ami fokozott oxidatív stresszt eredményezhet, ezért felvetődik ezen betegek körében a szelén szubsztitúció létjogosultsága.

Adataink közép-európai értékeket tükröznek. A vér szelén koncentrációja jelentős földrajzi változatosságot mutat, 60 és 110 ug/l közötti populációs középértékeket írtak le, ami döntően azon termőtalajok minőségétől függ, ahonnan a növényi táplálékaink származnak.

A vér szelén koncentráció normál értéke egy korábbi Magyarországon végzett, 96 beteg adatait összesítő vizsgálat szerint 123.86 ± 19.4 ug/l volt. A publikált adatok szerint a szeleno-enzimek optimális működéséhez szükséges minimális szelén vérkoncentráció: 80-95 ug/l. A teljes vér szelén tartalmának közel 80%-a található a plazmában, így a teljes vérrre vonatkoztatva a normális érték 100-120 ug/l-re tehető. A szelén a vérben főként albuminhoz kötődik, így nem meglepő, hogy a szelén koncentráció relatíve szoros korrelációt mutatott a szérum albumin-szinttel. (Az alacsony albumin koncentráció önállóan kapcsolatba hozható a várható kedvezőtlen kimenetellel.) Az alacsony szelén-szint a 7. posztoperatív napon mért alacsonyabb albuminnal korrelációt mutatott, de ezt számos egyéb, elsősorban folyadék-háztartásbeli eltérések is magyarázhatják.

A demográfiai és antropometriai adatok közül az életkor mutatott legszorosabb összefüggést a vér szelén-szintjével. Statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a nők és a férfiak vér szelén koncentrációi között. Feltételezve tehát, hogy a szelén-szint legfontosabb determinánsainak egyike az életkor és mindkét nemnél hasonló regressziós egyenes írja le az életkor - szelén-szint összefüggést, a tapasztalt különbség minden bizonnyal a férfiak és nők eltérő átlagos életkorából fakadó statisztikai artefaktum.

Ha a preoperatív kategorikus rizikófaktorok és a szelén státusz kapcsolatát vizsgáljuk kijelenthetjük, hogy szinte minden rizikófaktor megléte társítható az alacsonyabb szelén értékekkel, de ez a statisztikai szignifikancia határát csak az instabil angina pectoris, a 90 napon belüli miokardiális infarktus és a pulmonalis hypertensio esetében érte el. Ezek az eredmények korábbi európai vizsgálatokkal azonos irányba mutatnak, de az amerikai vizsgálatok ezt a jelenséget nem írták le. A kardiovaszkuláris diszfunkció a

posztoperatív időszakban is társult az alacsonyabb szelén értékekkel, ami a gyakoribb alacsony perctérfogat szindróma és magasabb pitvarfibrilláció incidenciában nyilvánult meg. Utóbb említett szövődmények celluláris patomechanizmusának az oxidatív stressz is részét képezi.

Stoppe és munkatársai nemrégiben közölt tanulmánya szerint a szív-műtétet követő többszervi elégtelenség is társítható az alacsonyabb vér szelén koncentrációval. 60 beteg perioperatív adatait tekintették át: a preoperatív és a közvetlen posztoperatív szelén szinteket értékelték. A szelén koncentráció középértéke az általuk vizsgált kohorszban a földrajzi területüknek megfelelő értékek (100-110 ug/l) alatt helyezkedett el már a műtétet megelőző időszakban és statisztikailag szignifikáns csökkenést tapasztaltak mind a szelén, mind más antioxidáns nyomelemek (Cu, Zn) vérkoncentrációjában. Azon betegek, akiknél többszervi elégtelenség alakult ki a műtétet követően látványosan nagyobb mértékű nyomelem szint esést mutattak, mint akik szövődménymentesek maradtak. A fenti jelenség hátterében számos mechanizmus feltételezhető: redisztribúció, dilúció és deplécio, bár ezek egyike sem volt bizonyítható.

Stoppe és munkatársai kutatási hipotézise és a vizsgálatuk felépítése nagyon hasonló a jelen érkezés alapját képező egyik tanulmányunkhoz, azonban az a fontos kérdés miszerint az alacsony szelén-szint milyen mértékben és súllyal emeli a műtét utáni szövődmények kialakulásának esélyét nem került megválaszolásra. Az általunk készített tanulmányban ez a szempont is az adatelemzés részét képezte.

Eltérően a Stoppe tanulmánytól az elsődleges klinikai kimeneteli paraméterünk a 30 napon belüli mortalitás volt. Kizárólag a preoperatív szelén koncentrációt vizsgáltuk, mivel úgy gondoljuk, hogy ez - egyéb tényezők torzító hatásától mentes érték - mint rizikófaktor, releváns információt hordoz. Az extrakorporális keringés alatt és a közvetlen posztoperatív időszakban ható tényezők eddig nem tisztázott módon és mértékben befolyásolják a nyomelemek vérszintjét. A fenti zavaró tényezőkre való korrekcióhoz emiatt

nem áll rendelkezésre elegendő adat. Vizsgálatunkban szignifikáns különbséget találtunk a túlélők és az elhunytak vér szelén szintje között. Az alacsonyabb szelén-szint mellett az elhunyt betegek életkora és az általános műtéti kockázatot jelző logisztikus EuroSCORE értékeik is magasabbak voltak. A posztoperatív morbiditást jellemző paraméterek közül az alacsony pertérfogat szindróma, a pitvarfibrilláció és a vesepótló kezelést igénylő akut veseelégtelenség vonatkozásában is hasonló eredményt kaptunk a szelén szintek az EuroSCORE p-érték és az életkori megoszlás vonatkozásában egyaránt.

Annak érdekében, hogy - a zavaró tényezők ellenére - a szelén posztoperatív mortalitásban betöltött szerepéről korrigált képet kapjunk, logisztikus regresszió alapuló modelleket hoztunk létre. Ezen elemzés vonatkozásában magyarázó változók voltak a logisztikus EuroSCORE p-értéke, a posztoperatív troponin-I emelkedésének mértéke illetve a teljes vér szelén koncentrációja. A logisztikus EuroSCORE számításának az életkor is része, ezért ez elemzésünkben külön nem szerepel. A fenti magyarázó változókat három különböző módon válogattuk a regressziós modellek létrehozásakor. A ROC analízis szerint csak az a modell, amelyikben mindhárom magyarázó változó szerepelt, rendelkezett az EuroSCORE-tól szignifikánsan magasabb ($p=0.0119$) diszkriminatív értékkel.

A szelén életfontos nyomelem, melynek - szeleno-enzimek kofaktoraként - az oxidatív stressz elleni védekezésben van szerepe. A glutathion-peroxidáz (GPx) enzimben szeleno-cystein formájában található. A SIRS, szepszis, a többszervi elégtelenség, a sebészi trauma közös jellemzője a fokozott oxidatív stressz. Ilyenkor a reaktív oxigén metabolitok (ROS) képződésének üteme meghaladja az eliminációjukért felelős mechanizmusok kapacitását. A reaktív oxigén metabolitok a direkt sejtorganellum károsító hatásukon felül számos mediátor, citokin szintézisének fokozásáért is felelősek, melyek mélyreható metabolikus változásokat eredményeznek. Ezek

a kezdetben sejtszintű változások később szervi diszfunkciók kialakulásának révén vezetnek fokozott morbiditáshoz és mortalitáshoz.

Jelenleg csak kevés klinikai adat áll rendelkezésre a szelén hiány, mint perioperatív rizikófaktor vonatkozásában, mivel a szelén-szint vizsgálata nem része a klinikai rutinnak. Eredményeink alapján viszont kijelenthetjük, hogy a perioperatív szelén státus nem tekinthető közömbös, elhanyagolható tényezőnek.

Vizsgálatunkból származó új információ, hogy a szelén hiány valószínűsége emelkedik a fokozódó műtéti kockázattal. A regressziós modellekben a szelén-szint alacsony béta-értéke alapján a teljes vér szelén-szintje minor rizikótényezőnek tekinthető. Adataink szerint - nagyon kismértékű befolyással bír a műtéti kimenetel szempontjából. Az a kérdés azonban, hogy ezen hatás jelentősebbé válhat-e számos kísérőbetegséggel rendelkező, idős betegeknél, akiknél a műtéti kockázat eleve magas, továbbra is nyitva marad és valószínűleg csak randomizált szelén szubsztitúciós vizsgálattal válaszolható meg. Ilyen jövőbeli préemptív szelén szubsztitúciós tanulmány azon kérdés megválaszolásához is hozzásegít, hogy a szelénhiány csak egy kollaterális velejárója vagy ok-okozati kapcsolatba is hozható a poszt-operatív mortalitással és morbiditással.

6. Összefoglalás

Az EuroSCORE debreceni validálása kapcsán bizonyítottuk, hogy a várható klinikai kimenetel szempontjából ezen prognosztikai modell újabb verziója alkalmasabb a szív-műtétek kockázatának felmérésére, mint a korábbi volt.

Az EuroSCORE II azonban sok vonatkozásban nem tekinthető optimálisan kalibráltnak. A koronária műtétek esetén kissé túlbecsli a valós mortalitási kockázatot, míg a nem koronária műtéteknél a valósnál alacsonyabb halálozási valószínűséget ad meg. Általában elmondható, hogy a műtét komplexitásának emelkedésével az EuroSCORE II pontatlansága fokozódik.

A magasabb kockázati kategóriákban progresszív módon jelentősebbé válik a kockázati alul-becslés mértéke. A nem elektív műtétek esetén mind a kalibráció, mind a diszkriminatív érték rosszabb, összehasonlítva az elektív beavatkozásokkal.

Az EuroSCORE II ebben a formájában alkalmasnak tűnik az egyes centrumok eredményeinek összehasonlítására, de a helyi viszonyokra rekalibrált változata sok szempontból hasznos lehet.

Bemutattuk az EuroSCORE egy lehetséges klinikai alkalmazását is a teljes vér szelén-szintje jelentőségének felmérésekor. A mortalitás várható kockázatát számszerűen is megadó pontrendszer használatával részben kiküszöbölhető a homogén betegcsoportok létrehozásának igénye és ezáltal a ritka vagy kisebb súlyú rizikófaktorok hatása könnyebben tanulmányozható.

Igazoltuk, hogy a preoperatív, kiindulási teljes vér szelén koncentráció mortalitásra kifejtett hatása önmagában csekély és nem független az egyéb magas műtéti kockázatot előrevetítő prediktortól, mint például a közelmúltban lezajlott akut koronária szindróma vagy a lényegesen emelkedett pulmonális vérnyomás.

Későbbi klinikai vizsgálatok tervezése szempontjából feltételezhető, hogy szelén szubsztitúció potenciális haszna csak a magas kockázatú betegek körében lesz klinikailag is detektálható.



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK

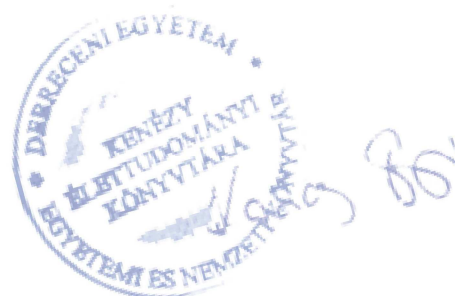


Iktatószám: DEENKÉTK/258/2014.
Tételszám:
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Koszta György
Neptun kód: AL7KG8
MTMT azonosító: 10038450
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Koszta, G.**, Sira, G., Szatmári, K., Farkas, E., Szerafin, T., Fülesdi, B.: Performance of EuroSCORE II in Hungary: A Single-centre Validation Study.
Heart Lung. Circ. Epub ahead of print (2014)
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2014.04.005>
IF:1.172 (2013)
2. **Koszta, G.**, Kacska, Z., Szatmári, K., Szerafin, T., Fülesdi, B.: Lower whole blood selenium level is associated with higher operative risk and mortality following cardiac surgery.
J. Anesth. 26 (6), 812-821, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-012-1454-y>
IF:0.867





További Közlemények

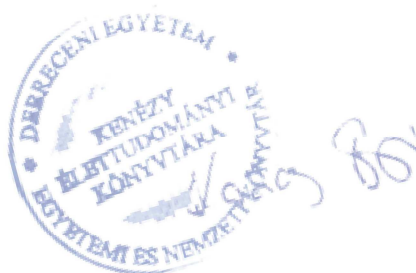
3. **Kosztá G.**, Fülesdi B.: A szelén szerepe a cardiovascularis és intenzív kezelést igénylő betegségek létrejöttében és kezelésében.
Orv. Hetil. 154 (41), 1621-1627, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29727>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 2,039

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
2,039

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2014.09.11.



7. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek Dr. Fülesdi Bélának, aki értékes tanácsaival segítette a jelen értekezés alapjául szolgáló közlemények megírását és publikációját.

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Szívsebészeti Tanszéke minden dolgozójának, de különösen az aneszteziológiai munkacsoport tagjainak, akik a vizsgálatok lefolytatásához elengedhetetlenül szükséges precíz adminisztrációs tevékenységükkel lehetővé tették az adatok rendszerezett összegyűjtését.

Dr. Farkas Eszter és Dr. Per Arbrink a 2012/2013-as tanévben VI. éves orvostanhallgatók, jelenleg gyakorló orvos kollégák felbecsülhetetlen segítséget nyújtottak a több mint kétezer beteg kimeneteli és rizikófaktorokra vonatkozó adatainak statisztikai analízisre alkalmas formába hozásában.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Bársony Olga angol nyelvi lektornak a közlemények nyelvi ellenőrzéséért, ami a publikációs folyamatot nagymértékben felgyorsította.

Végül, de nem utolsó sorban hálás vagyok családomnak, amiért a napi klinikai feladataim végzéséhez szükséges nyugodt otthoni légkört minden körülmények között igyekeznek biztosítani.