

Elektív lumbális gerinc műtét utáni szeptikus szövődmény rizikóbecslése és a komplikáció kezelésének hosszú távú eredményessége

Doktori tézisek

Dr. Klemencsics István

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lazáry Áron Ph.D, tudományos igazgató

Hivatalos bírálók: Dr. Terebessy Tamás, Ph.D, egyetemi tanársegéd
Dr. Viola Árpád Ph.D, osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szőke György, D.Sc, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Böröcz István, Ph.D, osztályvezető főorvos
Dr. Pánics Gergely, Ph.D, egyetemi adjunktus

Budapest
2017

1. Bevezetés

A lumbális gerincszakasz degeneratív megbetegedései fokozott figyelmet érdemelnek népegészségügyi jelentőségük okán is. Irodalmi adatok szerint a fogyatékossgal járó állapotok egyik vezető oka a derékfájdalom. Továbbá vezető oka a mindennapos tevékenységekben való mozgáskorlátozottságnak és munkából való távolmaradásnak is.

A degeneratív gerincbántalmak konzervatív és mütéti úton is kezelhetők. A terápiás irány a beteg klinikai panaszainak és neurológiai státuszának függvényében kerül meghatározásra. Lumbális gerinc eredetű degeneratív panaszok esetén akut neurológiai sürgősségi állapot hiányában, illetve a vegetatív és motoros funkciók intaktsága esetén a panaszok konzervatív úton történő kezelése javasolható.

Eredménytelen konzervatív kezelés után sokaknak újjt segítséget panaszaik mütéti úton történő kezelése. Mütéti kezelés típusát alapvetően meghatározza a degeneratív patológia típusa és annak tünettana. Ideggyöki érintettség esetén az irritált idegelemek felszabadítására, szabad anatómiai viszonyok helyreállítására kell törekedni. Szegmentális instabilitás kialakulása esetén a degenerált

szegmentum stabilizálása (is) a műtéti beavatkozás célja. Degeneratív deformitás talaján kialakult panaszok esetén a műtéti kezelés során a deformitás korrekciójának elvégzése történik.

Ugyanakkor, mint minden invazív beavatkozásnak, így a lumbális gerincszakason végzett sebészeti eljárásoknak is lehetnek szövődményei. Ezek közül az egyik lehetséges, és igen komoly szövődmény a posztoperatív sebfertőzés kialakulása. Számos beteg- és műtét-specifikus rizikótényező ismert, amelyek az életkor, diabetes mellitus, pitvarfibrilláció, korábbi gerincműtét, magasabb ASA pontérték (American Society of Anaesthesiologists), perioperatív időszakban végzett transzfúzió, kiterjesztett gerincműtét, műtét utáni inkontinencia (széklet és/vagy vizelet), hosszabb kórházi tartózkodás.

A rizikóbecsléssel kapcsolatos közlemények jelentős része általában egy jól definiált gerincsebészeti beavatkozásra áteső betegek csoportjára, például felnőttkori gerinc-deformitások műtéti kezelésére fókuszál, vizsgálataik során egyszerűsített vizsgálati tervet és analíziseket használnak. Viszonylag kevés közlemény foglalkozik a gerincsebészeti spektrumban rutinnak mondható lumbális idegfelszabadítás, vagy az egy akár kettő szegmentumot érintő elektív stabilizáció műtétre kerülő

betegek kohortjának infekciós rizikótényezőivel. Még kevesebb irodalmi közlemény található a sebfertőzésen átesett betegek jövőképeről, akár a fertőzés utáni terápiás eredményekről, vagy a sebfertőzésnek a hosszú távú terápiás eredményekre gyakorolt hatásairól.

Napjainkban széles körben elfogadott tény, hogy gerincbetegségek miatti terápia megítélése nem alapulhat pusztán radiológiai képalkotó vizsgálatok eredményein vagy az egészségügyi személyzet (pl. operáló orvosi team) véleményén. A Core Outcome Measures Index egy rövid, lényegre törő, önkitöltős állapotfelmérő kérdőív, melynek célja a derékfájdalom mindennapos életre gyakorolt hatásának felmérése. Az önkitöltős állapotfelmérő kérdőívek java része angol nyelvterületen került kifejlesztésre. Ahhoz, hogy az eredeti kérdőíveket más nyelvterületen is használni lehessen, hitelesítési vizsgálatokra van szükség. Kutatómunkánk során a COMI kérdőív magyar nyelvre adaptált és validált verziójának elkészítését is elvégeztük szerzőtársaimmal, így segítve a degeneratív gerincbántalmak miatt kezelt betegek magyar populációját és az ő kezelésükben segítséget nyújtó egészségügyi személyzetet is a terápiás eredmények monitorozására alkalmas és hiteles mérőeszköz kifejlesztésével.

2. Célkitűzés

1. COMI kérdőív kultúraközi adaptációja és nyelvi validációja.
2. COMI kérdőív konstruktív validitásának tesztelése.
3. Posztoperatív sebfertőzés prevalenciájának meghatározása a gerincgyógyászati spektrumban „mindennaposnak” vagy „rutin eljárásnak mondható” elektív, hátsó feltárásból végzett egy vagy legfeljebb kettő szegmentumot érintő lumbális idegfelszabadítás vagy stabilizációs gerincműtéteket követően.
4. Egyváltozós logisztikus regressziós analízisek segítségével sebfertőzésre hajlamosító rizikótényezők feltárása. Sebfertőzés előrejelzésére predikciós modell építése. A mindennapi klinikai gyakorlatban felhasználható rizikóbecslést segítő pontrendszer építése.
5. PROM-ok felhasználásával műtéti kezelés után a klinikai állapotban bekövetkező változás analízise, a sebfertőzést elszenvedők, illetve fertőzésen át nem esett betegek terápiás eredményeinek összehasonlítása. A szubjektív, beteg által riportált, műtét után kettő évvel mért terápiás eredmények összevetése a PROM-ok által mért eredményekkel.

3. Módszerek

3.1. Validálási vizsgálatok módszertana

3.1.1. Kultúraközi adaptáció és nyelvi validálás módszertana:

- Kérdőív eredeti, angol nyelvű verziójának magyarra történő lefordítása
- Szintézis: anyanyelvi fordítások összevetése, eltérések okának tisztázása
- Visszafordítás: V1 magyar verzió visszafordítása az eredeti nyelvre
- Konszenzus
- Előtesztelés folyamata

3.1.2. Klinikai validálási tanulmányok statisztikai módszertana:

- A COMI kérdőív esetén mind az egyes kérdésekre, mind pedig a végső, index pontértékre vonatkozóan is elvégeztük a „floor” (legrosszabb állapot) és „ceiling” (legjobb állapot) effektusok analízisét.
- A kérdőív szerkezeti validitásának tesztelése során meghatároztuk és összehasonlítottuk (t-teszt) a különböző modalitású (konzervatív vagy műtéti) terápián átesett

betegek kezelés előtti, illetve utáni COMI végső összesített pontszám, továbbá az ideggyöki érintettséget mutató (izomerő csökkenés, érzészavar) és azt nem produkáló betegek eredményeit.

- Klinikai validálási vizsgálataink folytatásaként elemeztük az ODI, WHOQoL és COMI kérdőívek közötti korreláció mértékét (Spearman rank korreláció).
- A megismételhetőségi vizsgálat, teszt-újratestelés analízis során az átlagos COMI index pontszámokban bekövetkezett változás analízise céljából páros t-próbákat alkalmaztunk.
- A belső és külső érzékenységi dimenzió (responsiveness) analízise során a műtėti kezelés előtt, illetve utána 6 hónappal mért átlagos COMI és ODI pontértékekben bekövetkező változás mértékét páros t-próba segítségével vizsgáltuk. A pontszámváltozás érzékenységét (szenzitivitását) és specifikusságát (specifitását) ROC analízis segítségével elemeztük a végső terápiai eredmények függvényében. A „cut-off point” értékek úgy kerültek kialakításra, hogy a szenzitivitás és specifititás összege a lehető legnagyobb legyen.

3.2. Műtét utáni sebfertőzésre hajlamosító rizikótényezők analízise és predikciós modell építése

Rizikóbecsléssel kapcsolatos analíziseinkben 18 év feletti betegeket vontunk be, akik az Országos Gerincgyógyászati Központban egy vagy kettő szegmentumot érintő porckorong degeneráció miatt elektív indikációjú gerincsebészeti beavatkozásban részesültek. A vizsgálati kohort alanyai a gerincsebészeti spektrumban rutinnak mondható microdiscectomia, decompressio vagy instrumentált fúzió műtéteken (TLIF vagy hátsó fúzió) estek át. Valamennyi betegnél standard medián sagittális hátsó feltárásból végezték a gerincműtétet. A sebfertőzés diagnózisának felállítása és a betegek klinikai után követése a fizikális, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok, valamint tenyésztési eredményeken alapultak, ellátásuk során pedig a felületes vagy mély letokolt gyulladásos folyamat (pl. tályog) esetén, vagy fenyegető szeptikus állapot esetén sebészeti debridementre került sor. A betegek tenyésztési eredményük alapján szisztémás antibiotikum kezelésben részesültek állapotuknak, valamint a kontroll laborvizsgálatok eredményeinek megfelelően.

3.2.1. Predikciós modell építése posztoperatív sebfertőzésre hajlamosító rizikótényezők azonosítása céljából

A vizsgálati (úgynevezett „teszt”) kohort alanyainál minden beteg- és beavatkozás-specifikus változónak a műtéti sebfertőzés kialakulására gyakorolt prediktív hatását elemeztük logisztikus regressziós modell segítségével. Azon változókból, amelyek az egyváltozós logisztikus regressziós analízis során kisebb, mint $p < 0,1$ értékkel rendelkeztek építettük fel a végső többváltozós predikciós modellünket. Modellünk diszkriminációs képességét, annak szenzitivitásával és specificitásával teszteltük ROC analízis során. Folyamatos prediktív változók „cut-off” pontértékeinek meghatározásához ROC görbéket használtunk.

3.2.2. Predikciós modellünk validálása

Predikciós modellünk validitását egy független „validációs kohorton” teszteltük. Az alfa értéket 0,05-nek választottuk. Másodfajú hiba (Type II error) valószínűségének meghatározása céljából prediktív statisztikai erő analízist végeztünk a végső modellünkön.

3.3. Posztoperatív sebfertőzésnek a hosszú távú terápias eredményekre gyakorolt hatása

3.3.1. Vizsgálati kohort

Analíziseinket a teszt és validációs kohort minimum kettő éves utánkövetési eredménnyel rendelkező alanyain végeztük el.

3.3.2. Hosszú távú terápias eredmények analízise

Az utánkövetési periódus során Vizuális Analóg Skála, ODI és COMI Back kérdőívek ismételt kitöltésére került sor. A kontrollvizsgálat során a végső terápias eredményeket (*“Mennyire segített a műtét derék panaszainak megoldásában?”*) 5 fokozatú skálán értékelhették a vizsgálati alanyok. A kérdőívre adott válaszaik alapján kedvező (*“sokat segített”* vagy *“segített”*) és kedvezőtlen (*“csak keveset segített”, “nem segített”* vagy *“rosszabb lett”*) terápias kimenetelű terápias csoportokat állítottunk fel. Az állapotfelmérő kérdőívek átlagos pontértékeiben bekövetkező változás mértékét páros t-próba segítségével elemeztük. Chi-négyzet próba segítségével vizsgáltuk az átlagos pontértékekben bekövetkező változás mértékét a posztoperatív sebfertőzés, illetve beteg által riportált terápias eredmény függvényében. Végül a teljes kohort esetén elemeztük a hosszú távú terápias eredményeket sebfertőzés függvényében.

4. Eredmények

4.1. COMI Back kérdőív validálásának eredményei

A fordítási vizsgálatok során az angol „back” és a „worst pain that I can imagine” kifejezések jelentettek adaptációs nehézséget. A „back” kifejezés helyett a „low back pain” szókapcsolatnak inkább megfeleltethető „derékfájdalom” megfogalmazást használtuk. A fájdalom jellemzésére pedig a „legrosszabb” kifejezés helyett a „legszörnyűbb” megfogalmazást választottuk.

A COMI Back klinikometriai tulajdonságainak tesztelését kettő kohorton végeztük el. A validációs kohortot 145 fő alkotta, akik műtéti vagy konzervatív kezelésben részesültek. A “floor és ceiling” hatások analízise során egyetlen beteg sem érte el a lehető legalacsonyabb (0), míg a maximum pontszámot egy fő igen. A COMI Back egyes kérdései, valamint az összesített pontszám is jó vagy kiváló mértékű korrelációt ($\rho > 0,4$) mutattak fájdalommal, ODI és WHOQoL kérdőív fizikai alskálájával. A teszt-reteszt analízis során nem találtunk szignifikáns különbséget sem a COMI kérdőív összesített pontszáma, sem pedig az egyes COMI kérdésekre adott válaszok tekintetében, a vizsgálat megbízhatóságát jellemző ICC érték 0,92-nek adódott (95%

CI_{ICC}: 0,90 – 0,94). A standard mérési hiba értéke 0,59 volt, amely alapján a legkisebb detektálható változás értéke 95%-os konfidencia intervallum mellett 1,63 volt.

Az érzékenységi dimenzió tesztelése műtéti kezelésben részesült, 159 fő alkotta kohorton („Responsiveness”) történt. A terápia után 6 hónappal mért eredményekkel végzett analízisek során szignifikáns javulást tapasztaltunk a terápia előtti állapothoz képest mind a COMI, mind az ODI kérdőívek esetén. A javulás mértékének átlagos pontértékei alapján a hatásnagyság COMI esetén 1,16, míg ODI esetén 0,97-nek adódott. A végső terápiás eredmények megítélése a következő módon alakult: 53,2%-nak sokat segített; 31,6 %-nak segített; 9,5%-nak csak keveset segített; 5,1 %-nak nem segített; míg 0,6% állapota rosszabb lett. ROC analízis során COMI Back esetén az AUC érték 0,84-nek, míg ODI esetén 0,82-nek adódott. A kedvező terápiás eredményhez tartozó „cut off” pontérték COMI Back esetén 2,0 volt (79%-os szenzitivitás és 78% specificitásnál), míg ODI esetén 8,6 volt (77%-os szenzitivitásnál és 88%-os specificitásnál).

4.2. Sebfertőzésre hajlamosító rizikótényezők analízisével kapcsolatos eredmények

Egyváltozós logisztikus regressziós modelljeinkben 5 változó esetén találtunk szignifikáns összefüggést sebfertőzés kialakulásával kapcsolatban. Ezek a következők voltak: BMI ($B=0,11$; $p=0,004$), idült májbetegség ($B=3,41$; $p=0,001$), arrhythmia ($B=1,36$; $p=0,01$), inzulin dependens diabetes mellitus ($B=1,60$; $p=0,04$) és életkor ($B=0,03$; $p=0,05$). Kettő további változó szignifikánshoz közeli értékeket mutatott, amelyek az idült ischaemiás szívbetegség ($B=1,15$; $p=0,08$) és szisztémás immunbetegség voltak ($B=1,98$; $p=0,08$). Életkor és BMI esetén „cutt-off” pontértékek kerültek meghatározásra, amelyek szerint az 54 év feletti életkor és a 28kg/m^2 -nél nagyobb BMI értékek esetén szignifikánsan magasabb sebfertőzés kialakulására vonatkozó rizikó mértéke. A további, többváltozós analíziseink során ezt a két paramétert (életkor, BMI), mint dichotóm változókat kezeltük. Végül, többváltozós predikciós modellünket az **1. Táblázatban** ismertettük.

ROC analízisünk során a c-index (görbe alatti terület nagyságát jellemző szám) a teszt kohort esetén 0,71-nek adódott, míg a validációs kohortnál ugyanez a paraméter 0,72 volt.

1. Táblázat: Elektív, rutin, egy vagy kettő szegmentumot érintő idegfelszabadítás vagy stabilizáció műtét utáni sebfertőzés predikciós modellje

Változók	OR (95% CI)	B (SE)	Wald (df)	P
Életkor (0: ≤54év, 1: > 54 év)	1,64 (0,68-4,0)	0,50 (0,45)	1,20 (1)	0,27
Szívritmuszavar (0: nem, 1: igen)	3,12 (1,01 – 9,6)	1,13 (0,58-3,9)	3,91 (1)	0,05
BMI (0 ≤28 kg/m ² , 1 > 28 kg/m ²)	1,98 (0,85-4,6)	0,68 (0,43)	2,51 (1)	0,11
Idült ischaemiás szívbetege (0: nem, 1: igen)	2,19 (0,57-8,43)	0,78 (0,69)	1,30 (1)	0,25
Autoimmun betegség (0: nem, 1: igen)	7,93 (0,79-80,0)	2,07 (1,18)	3,08 (1)	0,08
Inzulin dependens cukorbetegség (0: nem, 1: igen)	2,99 (0,53-16,58)	1,1 (0,88)	1,55 (1)	0,21
Idült májbetegség (0: nem, 1: igen)	14,2 (1,72-118,0)	2,66 (1,08)	6,06 (1)	0,01
<p><i>B: béta koefficiens; CI: konfidencia intervallum, df: degrees of freedom- szabadsági fok, OD, odds ratio, SE: standard error.</i></p> <p>Modell: Chi-négyzet próba=21,8; df=7; p=0,003</p>				

4.3. Posztoperatív sebfertőzésnek hosszú távú eredményekre gyakorolt hatásának analízise

Szignifikáns javulást tapasztaltunk a műtét előtti állapotokhoz képest ODI, COMI Back, és VAS kérdőívek eredményeiben mind a teljes kohort esetén, mind külön a sebfertőzésen át nem esett, illetve azt elszenvedők körében

Nem volt szignifikáns különbség kimutatható az állapotfelmérő kérdőívek eredményeiben a műtét előtti állapothoz képesti javulás mértékben a terápia után kettő évvel a fertőzésen átesettek és azt el nem szenvedők között (dODI=25,6; $p=0,370$; dCOMI=4,0; $p=0,383$; dVAS=3,7; $p=0,793$).

A betegek többsége műtét után kettő évvel kedvező terápiás eredményről számolt be (N=794, N%=87,3%). A fertőzést el nem szenvedőknél is hasonlóan kedvező eredmények voltak mérhetőek (N=768, N%=87,8%). Sebfertőzést elszenvedőknél (N=9, N%=25,7%) szignifikánsan (Chi-négyzet próba= 5,66; $df=1$; $p=0,017$) nagyobb arányú volt a kedvezőtlen terápiás eredmény, mint azoknál, akiknél nem alakult ki fertőzés (N=107, N%=12,2%).

5. Következtetések

A COMI kérdőív kulturaközi adaptációja és nyelvi validációja során kifejlesztett magyar nyelvű verzió közérthető volt.

A klinikai validálási vizsgálatok eredményei alapján a magyar verzió működése az eredetinek megfeleltethető, amely alapján alkalmas a betegek állapotában bekövetkező változások érzékeny után követésére. Így használata a lumbális gerincszakasz degeneratív megbetegedéseivel küzdő betegek széles körében javasolható mind a mindennapos klinikai gyakorlatban, mind nagy elemszámú, prospektív klinikai vizsgálatok esetén is.

Vizsgálati kohortjainkban előforduló sebfertőzéses esetek prevalenciájának értéke beleilleszkedik a szakirodalomban is publikált értékek sorába. Egyváltozós logisztikus regressziós analíziseink során sebfertőzésre hajlamosító rizikótényezőkből szignifikáns predikciós modell volt építhető ($\chi^2=21,8$, $df=7$, $p=0,003$), amely validnak bizonyult mind összes típusú sebfertőzés, mind külön mély sebfertőzés előrejelzésével kapcsolatban is. Predikciós modellünk segítségével a mindennapi klinikai gyakorlatban is felhasználható, posztoperatív sebfertőzés kialakulásának rizikóbecslését elősegítő pontrendszert készítettünk. Ez

esetben a végső modellben szereplő rizikótényezők egyszerű összeadását javasoljuk betegenkénti rizikóbecslés során. Ilyen formán egy 8 pontos skálán, 0-tól egészen 7 pontig lehet a sebfertőzés bekövetkezésének rizikónagyságát modellünk segítségével becsülni. Ezt a módszert alkalmazva vizsgálati kohortunkra, a rizikó nagyságával szignifikáns kapcsolatot mutató pontértéket kaptunk, amelyek a sebfertőzés bekövetkezésével erősen korreláltak. Kohortunkban 0 és 4 között mozgott a betegenkénti komorbiditások száma, amelyek modellünk gyakorlati alkalmazása során a **2. Táblázatban** szereplő százalékos rizikóértékeket jelentették a sebfertőzés bekövetkezésének előrejelzésére vonatkozóan.

2. Táblázat: Predikciós modell alapján posztoperatív sebfertőzési rizikó elektív, rutin, egy vagy kettő szegmentumot érintő idegfelszabadítás vagy stabilizáció műtét

Rizikótényezők száma	Sebfertőzési rizikó
0	1,6%
1	2,8%
2	5,9%
3	12,1%
4	20,0%
Chi-négyzet=24,0; df=4; p<0,0001	

Modellünk gyakorlati alkalmazásának legfontosabb üzenete, hogy mindazon betegeket, akiknek egy, akár több, a prognosztikai modellünkben is szereplő rizikótényezőjük ismert, és elektív indikációjú egy vagy kettő szegmentumot érintő lumbális idegfelszabadítás vagy stabilizációs gerincműtetre készülnek, javasoljuk a műtéti előkészítés részeként egy, az általánosnál részletesebb kivizsgálásnak alávetni, valamint a perioperatív időszakban a megszokottnál sokkal szorosabb infekció kontroll alá vonni.

A hosszú távú, végső terápiás eredmények tekintetében az állapotfelmérők kérdőívek eredményei alapján nem volt kimutatható különbség sebfertőzést elszenvedők, illetve azt el nem szenvedők között. Ugyanakkor a végső terápiás eredmények szubjektív megítélése kedvezőtlenebb volt azon betegek esetén, akiknél a posztoperatív időszakban sebfertőzés alakult ki. Mindezek okán, a terápiás eredmények javítása céljából fontosnak tartjuk a műtéti kezelés előtt a betegek műtéttel kapcsolatos várakozásainak részletekbe is menő, szövődményekre nagy hangsúlyt fektető tájékoztatását, fokozott preoperatív szűrését a csökkenthető vagy kiiktatható rizikótényezők azonosítása céljából. Szövődmény bekövetkezése esetén szoros betegvezetés, akár pszichológiai intervenció alkalmazása is javasolható.

6. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

Klemencsics I, Lazary A, Valasek T, Szoverfi Z, Bozsodi A, Eltes P, Fekete TF, Varga PP. (2016) Cross-cultural adaptation and validation of the Hungarian version of the Core Outcome Measures Index for the back (COMI Back). Eur Spine J. 25:257-64.

Klemencsics I, Lazary A, Szoverfi Z, Bozsodi A, Eltes P, Varga PP. (2016) Spine J. Risk factors for surgical site infection in elective routine degenerative lumbar surgeries. Spine J. 16:1377-1383.

Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Valasek T, Varga PP, Szövérfi Z, Bozsodi A, **Klemencsics I**, Fekete L, Lazary A. (2015) Validation of the Hungarian version of the Roland-Morris disability questionnaire. Disabil Rehabil. 37:86-90.

Szoverfi Z, Lazary A, Bozsodi A, **Klemencsics I**, Eltes PE, Varga PP. (2014) Primary Spinal Tumor Mortality Score

(PSTMS): a novel scoring system for predicting poor survival.
Spine J. 14:2691-700.