

A perioperatív májelégtelenség és a perioperatív pajzsmirigyhormon szubsztitúció hatása a szívtranszplantációt követő túlélésre

Doktori tézisek

Dr. Holndonner-Kirst Enikő

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Székely Andrea, PhD, med. habil, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Babik Barna, PhD, egyetemi tanár
Dr. Fülöp András, PhD, szakorvosjelölt

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sótonyi Péter, PhD, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Fazakas János, PhD, egyetemi docens
Dr. Bobek Ilona, PhD, osztályvezető főorvos

Budapest
2020

1. BEVEZETÉS – IRODALMI HÁTTÉR

1.1 A végstádiumú szívelégtelenség és a szívatültetés

A társadalom öregedésével párhuzamosan nő a végstádiumú szívelégtelenség előfordulása. A kardiovaszkuláris halálozás az összes haláleset harmadáért felelős, előfordulása növekszik. Végleges terápiás megoldást egyelőre csak a szívatültetés jelent, így donorszervek számának és minőségének maximalizálása, gondos allokációs döntések meghozása, valamint a recipiensek szoros követése és kezelése a feladatunk.

Világszerte jellemző a donorhiány, és ebből következően a várólistán lévő betegek magas halálozási aránya.

1.1.1. A szívtranszplantációk kimenetelét befolyásoló tényezők, szövődmények

A preoperatív tényezők közt az életkoron és társbetegségeken, mint általános, szinte minden műtét kimenetelét jelentősen befolyásoló tényezően túl több specifikus rizikófaktor is azonosítható, mely kisebb-nagyobb mértékben befolyásolja a kimenetelt. Fontos tényező a transzplantáció indokál szolgáló kardiális alapbetegség, a műtét előtti szervtámogató kezelések igénye, valamint immunológiai szenzitizáció. A recipiens jellemzőin túl jelentős hatása van a donor egyes tulajdonságainak a transzplantációt követő túlélésre. Ilyen a donor életkora, a méretbeli és nembeli különbség a recipiens és a donor között.

A szívtranszplantáltak halálozásáért különböző okok felelősek a korai, illetve a késői posztoperatív időszakban. A korai, 30 napon belüli halálozásért nagy arányban a graftelégtelenség felelős, ezt követi a többszervi elégtelenség és az infekció. Az első év végére az infekciók előfordulása lesz a vezető halálok, az előbbiek előfordulásának csökkenése mellett. Rejekciós eredetű halálozás és a graft immunológiai károsodása egy éven túl jellemző. A későbbi 1-5 éves, illetve 5 évet meghaladó posztoperatív halálozásban fokozatosan emelkedő tendenciát mutat a malignitások, illetve az allograft vaszkulopátia előfordulása.

1.1.2. A donorok felismerése és kezelése

A transzplantációs folyamat kulcseleme a potenciális donorok felismerése, kezelése, a transzplantációra alkalmas szervek kiválasztása és funkciójuk megóvása a teljes folyamat során.

Az agyhalott donoroknál, akik jelenleg hazánk kizárólagos kadáver donor poolját alkotják, a donorkezelés rendkívül fontos a szervek funkciójának megőrzésében, a donor stabil állapotának fenntartása által. A donorkezelés során az intenzív terápia, gépi lélegeztetés, egyéb terápiás lépések mind a fenti célt szolgálják. A transzplantációra való alkalmasság, a szervek funkciójának megítélése végett számos vizsgálat elvégzése szükséges.

A súlyos agykárosodás minden esetben egy szisztémás gyulladással válaszreakciót indukál az agyhalál beállta előtt. Ezt követően pedig egy vegetatív vihar kíséri az agyhalál beálltát, míg az azt követő időszakot a centrális szimpatikus adrenerg hatások fokozatos megszűnése jellemzi. Erre jellemző a kardiovaszkuláris instabilitás, a hipotermia, endokrin kisiklások, legfőképpen diabétesz inszpidusz, az anyagcsere lassulása, ezáltal a széndioxid produkció csökkenése. Mindezen eltérések szoros monitorozása, prevenciója és kezelése a kulcsa a szervfunkciók megőrzésének.

1.1.3. A recipiens-donor párok közös rizikójának felmérése

A megszokott rizikóbecslő pontrendszerektől eltérő logikát alkalmaz a United Network for Organ Sharing (UNOS). Ez a kockázatbecslő rendszer a transzplantációs folyamat későbbi szakaszában méri fel a betegeket: recipiens és donor párok összesített rizikójával számol.

Számításba veszi a recipiens életkorát és testtömegindexét, a pulmonális hipertenzió mutatójaként a pulmonális artériás középnyomás értékét. A preoperatív fennálló szervdiszfunkciók becslésére a szérum kreatinin és össz. bilirubin szint, a gépi lélegeztetési és a mechanikus keringéstámogató, bridge terápia igény szerepel a pontrendszerben. Emellett a retranszplantációt és a tumoros anamnézist is figyelembe veszi, mint kockázatnövelő tényezőt.

A pontszám alapján a recipienseket nagyon alacsony, alacsony, közepes, magas, és nagyon magas kockázatú csoportba sorolják.

A donor tekintetében figyelembe veszi annak életkorát, diabéteszes anamnézisének. A szerv isémiás idejét, valamint a donor és a recipiens ellentétes nemét, mint rizikófaktort. Esetükben három csoport képezhető a pontszám alapján: alacsony, közepes és magas.

A fenti két, recipiensre és donorra vonatkozó pontszám összegéből adódik a teljes pontszám, mely az adott transzplantáció kockázatának jellemzésére szolgál, az egyéves és az ötéves túlélésnek is jó előrejelzője a kapott érték. A szerzők, Trivedi és munkatársai arra a megállapításra jutottak nagy esetszámú validáló vizsgálatuk során, hogy a recipiens jellemzői erősebb befolyást gyakorolnak a kimenetelre, mint a donor jellemzői.

1.2. A májdiszfunkció és a szívelégtelenség kapcsolata

A szívelégtelenségben megfigyelhető többszervi diszfunkció részjelenségei közül kezdetben a kardio-renális kölcsönhatások kaptak kiemelt figyelmet. Az utóbbi években azonban egyre nagyobb érdeklődés mutatkozott a szív és a máj bonyolult kölcsönhatásának feltárására, melynek a legújabb eredmények szerint prognosztikai szerepe is van a szívelégtelen betegek túlélésének vizsgálatában.

1.2.1. Az szívelégtelenségben kialakuló hepatopátia mechanizmusa és jellemzői

A szívelégtelenség előreható és a hátraható komponense különböző változásokat indukál a májban. Legtisztabban előreható, isémiás elégtelenség jellemzi az akut szívelégtelenséget. Ekkor a hipoxia talaján májsejt nekrozis és kötőszövetes átalakulás folytán cirrózis alakul ki. A májsejt nekrozis jeleként a transzaminázok, valamint a laktát-dehidrogenáz (LDH) gyors emelkedése jellemző a szérumban. Ha a máj szintetikus aktivitása is jelentősen csökken, melyet a koagulációs faktorok és a hipalbuminémia jelez. A krónikus szívelégtelenekre inkább pangásos eltérések jellemzőek. A pangás hatására az acinusok feszülés alá kerülnek, a szoros sejtkapcsolatok felbomlásával megnyílnak az epekanalikulusok a szinuszoidok felé. Emiatt a szérumban bilirubin, alkalikus-foszfátáz és gamma-glutamil-transzferáz emelkedést észlelünk. Krónikus szívelégtelen betegekben is kimutatható a májdiszfunkció prognosztikai jelentősége a túlélésre nézve.

Súlyos szívelégtelenekben azonban különböző mértékben kevert eltérések jellemzőek.

1.2.2. A Model for End-Stage Liver Disease (MELD) pontrendszer és módosított változatai

A MELD pontrendszert elsősorban májelégtelen betegek prognózisának becslésére fejlesztették ki, transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás söntre (TIPS) és májátültetésre várókban is alkalmazták. A pontrendszer a bilirubin, az INR (international normalized ratio) és a kreatinin értéket foglalja magában, ezáltal figyelembe veszi a máj szintetikus és metabolikus aktivitását valamint a társuló veseelégtelenség súlyosságát, ezáltal egyfajta multiszisztémás rizikóbecslő pontszám.

Hamarosan azonban szívelégtelen transzplantációra váró, és mechanikus keringéstámogatott betegcsoportokon is alkalmazták, ebben a populációban is hasznos prognosztikai markernek bizonyult. Ekkor fontossá vált az antikoaguláció hatásától független számítási mód, melyre a MELD-XI (MELD excluding INR) és módosított MELD (modMELD) adott megoldást. Előbbi nélkülözi a szintetikus funkció beszámítását, utóbbi pedig INR helyett albuminszinttel számol.

1.3. A pajzsmirigyműködés és a szívtranszplantáció kapcsolata

A szívtranszplantációra kerülő betegek súlyos krónikus szívelégtelenségben szenvednek. Ebben a betegcsoportban, mint más súlyos kórállapotokban is ismert, és intenzíven kutatott a pajzsmirigy diszfunkció előfordulása és a hormonpótlás szerepe a kimenetel javításában.

1.3.1. A kritikus állapotú betegekben jellemző alacsony T₃ szindróma

Régóta ismert, hogy a kritikus állapotú betegekben a pajzsmirigy hormonok szintje a legtöbb esetben elmarad a normálistól. Az elmúlt néhány év kutatási eredményei azonban arra utalnak, hogy a betegség akut fázisában jelentkező változások adaptívak, egyfajta éhezési, takarékos üzemmódba állítják a szervezetet. Sem a hormonpótlás, sem a korai táplálás nem ajánlott ebben a korai fázisban. A hormonális változásokat feltehetően a

gyulladásos mediátorok felszaporodása indukálja. Az akut fázisban a leghatékonyabb T₃ szintjének csökkenése mellett a kevésbé hatékony T₄ átmeneti emelkedése, majd csökkenése, és a reverz T₃ emelkedett szintje jellemző.

Ezzel szemben a hosszan fennálló súlyos betegség eltérő hormonális változásokkal jár. Ebben a fázisban már a T₄ szint is csökkent (akárcsak alultáplált, régebb óta éhezõ betegek állapotromlása esetén a kezdeti fázisban is), a TSH és a TRH termelés is csökken. A kép egészében egyfajta centrális hipotireózisra emlékeztet. A háttérben álló kórfolyamatokból kiemelendõ a hipotalamusz visszacsatolási pontjának változása a hipotalamikus 2-es típusú dejodináz aktivitásának növekedése, valamint a TRH termelés csökkenése nyomán. Mindezek kiváltó okai egyelőre tisztázatlanok, felmerül a megnövekedett endogén dopamin- és kortizolszint a hipotalamuszban, vagy ezek exogén adagolásának szerepe. Mindezen változások maladaptívnak tûnnek: a csökkent T₄ szint a mortalitás független prediktora volt, továbbá hosszabb intenzíves tartózkodással és gépi lélegeztetési igénnyel párosult.

1.3.2. A pajzsmirigyhormonok szintjének és hatásának változásai szívbetegekben

A kritikus állapotú betegekhez hasonlóan krónikus, súlyos szívelégtelenségben is jellemző a T₃ szint csökkenése, mely a mortalitással összefüggést mutat. A pajzsmirigy hormonpótlás ilyen esetekben javította a hemodinamikai állapotot, szövdményt, pl. ritmuszavart, isémiás epizódot nem észleltek.

Novitzky és munkatársai több, állatkísérletes vizsgálatban kimutatták a pajzsmirigyhormon adagolás jótékony hatását az isémiás inzultust követõ miokardium regenerációban.

A szívmûtéten átesett betegekben is megfigyelhetõ a T₃ szint jelentõs csökkenése a posztoperatív szakban. Felmerült, hogy ez a kardiopulmonális bypass következménye lenne, azonban a csökkenés mértéke nem különbözött motoros, és nem motoros mûtétek esetén. Az ilyen esetekben végzett hormonpótlást több munkacsoport is vizsgálta, ám a hemodinamikai paraméterek, vazodilatátor igény szignifikáns javulása mellett az intenzíves tartózkodásban és a mortalitásban nem találtak jelentõs változást.

1.3.3. A donorok pajzsmirigyhormon kezelése

Az agyhalott donorokban a szabályozó működések zavarának részeként megjelenik a hipotalamo-hipofizeális tengely működészavara is. A donorok kardiovaszkuláris instabilitásának hátterében éppen emiatt felmerül, hogy a pajzsmirigyhormon hiány is szerepet játszik. A hormonpótlás szükségességét és hasznosságát vizsgáló tanulmányok eredményei ellentmondóak.

Mindezek alapján sem az amerikai, sem az európai donorgondozási irányelv nem javasolja a rutinszerűen a pajzsmirigyhormon-pótlást, azonban instabil, szívatültetésre egyébként alkalmas donor esetében alkalmazása jótékony lehet.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatócsoportunk a szívműtétek és a szívtranszplantációk nem kardiális rizikófaktorainak feltérképezésével foglalkozik. Jelen dolgozatban a perioperatív májelégtelenség hatását tárgyalom a poszttranszplantációs túlélésre.

- A korábbi irodalmi adatok főként a preoperatív májelégtelenség hatásáról szóltak, emellett jelen vizsgálatainkban az értékek perioperatív változását és a posztoperatív májdiszfunkciós paraméterek szerepét is vizsgáltuk.
- Ehhez kapcsolódóan a MELD pontszám, és különböző módosított formáinak alkalmazhatóságát is elemeztük a transzplantáció előtti, illetve a hazabocsátáskor végzett hosszú távú mortalitási rizikóbecslésben.

Az értekezés másik fókuszpontja a recipiensek és a donorok pajzsmirigyhormon szubsztitúciója.

- Megvizsgáltuk, hogy a recipiensek perioperatív pajzsmirigyhormon-pótlása mutat-e kapcsolatot a poszttranszplantációs túléléssel.
- Mindemellett a donorok hormonszubsztitúciójának hatását is vizsgáltuk a recipiensek túlélésére.

3. MÓDSZEREK

3.1. A vizsgált betegcsoport

A perioperatív májdiszfunkció poszttranszplantációs túlélésre gyakorolt hatására vonatkozó retrospektív vizsgálatunkat a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján 2012 január 30. és 2016 október 19. között szívatültetésen átesett betegek körében végeztük. A perioperatív pajzsmirigyhormon szubsztitúció hatását vizsgáló tanulmányunkba, melyet szintén retrospektív módszerrel végeztünk, már a 2017 december 31-ig transzplantációra került betegeket is bevontuk a korábbi betegcsoportot bővítve. A betegek mind 18 évnél idősebbek voltak, egyéb kizárási kritériumot nem alkalmaztunk.

3.2. A recipiensek adatai

Mindkét vizsgálathoz felhasználtuk a recipiensek demográfiai és anamnesztikus adatait, gyógyszerelésüket. Elemeztük perioperatív laborvizsgálataik eredményeit, vércsoportjukat, a preoperatív hemodinamikai vizsgálatok és a közvetlen posztoperatív három napban végzett echokardiográfiás mérések eredményeit.

Feltüntettük, és analízisünkbe bevontuk a preoperatív gépi lélegeztetési vagy mechanikus keringéstámogatási igényt, illetve a perioperatív transfúziós igényüket. Az elvégzett vírusszerológiai és vércsoport vizsgálatok eredményét szintén szerepeltettük adatbázisunkban.

Rögzítettük a perioperatív szakban bekövetkező, illetve a poszttranszplantációs szövődeményeket, melyek az adott kórházi kezelés alatt léptek fel. Ezek között vizsgáltuk a légzési elégtelenség, a hemodialízis kezelést igénylő veseelégtelenség, infekciók, primer graftelégtelenség, mechanikus keringéstámogatási igény, cerebrovaszkuláris események és a kórházon belüli halálozás előfordulását.

3.2.1. A májműködés jellemzésére szolgáló laboratóriumi adatok és MELD pontszámok

A májműködés jellemzésére rögzítettük és elemeztük a preoperatív, a posztoperatív első, második és harmadik napi, a posztoperatív 4-7. napi maximális, és a kórházból való hazabocsátást megelőző utolsó elérhető transzamináz és szérum össz. bilirubin értékeket.

Ezek ismeretében kiszámítottuk a posztoperatív 4-7. nap közt elért maximális növekedést a preoperatív értékekhez képest. Mindezek mellett a 4-7. posztoperatív nap maximális értékeit kvartilisekbe sorolva is elemeztük. Továbbá az ebben az időszakban mért maximális értékeket kifejeztük a laborunkban alkalmazott nemre specifikus normál tartomány felső határértékének többszöröseként is.

A preoperatív és a kórházi elbocsátást megelőző utolsó elérhető laborparaméterek alapján kiszámítottuk a recipiensek standard, módosított MELD, MELD-XI és MELD-Na (MELD-nátrium) pontértékét.

3.2.2.. A pajzsmirigyhormon-pótlásra vonatkozó adatok

A betegek anamnesztikus adatain és gyógyszerelésén kívül gyűjtöttük a perioperatív pajzsmirigyhormon vizsgálati eredményeket. Tekintettel arra, hogy ez a rutin pretranszplantációs és perioperatív vizsgálatoknak nem képezi részét, retrospektív vizsgálatunkban nem találtunk megfelelő mennyiségű hormonvizsgálati eredményt a további analízishez. Így betegeinket a kórtörténetben szereplő hipo-, eu-, vagy hipertireózis, valamint a preoperatíván, vagy posztoperatíván megkezdett pajzsmirigyhormon-pótlás alapján csoportosítottuk későbbi analíziseinkhez.

3.3. A felhasznált donor adatok

A donorról a transzplantációs regiszterben és a klinikai CorDB adatbázisban elérhető adatokat is bevontuk vizsgálatunkba: korukat, nemüket, testmagaságukat, testtömeg indexüket, inotróp igényüket, szérum nátrium szintjüket, diabéteszes anamnéziséket. Mindemellett a donorkezelés alatt alkalmazott szteroid-, l-thyroxin és desmopressin pótlásról is gyűjtöttünk adatokat, valamint rögzítettük a szerv isémiás idejét.

3.4. United Network for Organ Sharing (UNOS) pontszám

Többváltozós Cox-regressziós analíziseinket UNOS összpontszámra adjusztáltuk.

Felhasználtuk továbbá a pontszámok alapján alkotott rizikócsoportokat is analíziseinkhez.

3.5. A vizsgált kimenetel

Mindkét vizsgálatunk végpontja a transzplantációt követő halálozás volt, melybe bármely okból bekövetkező halálozást bevontunk, a teljes követési idő alatt. A perioperatív májműködés hatását vizsgáló tanulmányunk esetében az utolsó túlélési adatok 2016. november 15-éről származnak, míg a később operált betegeket is bevonó pajzsmirigyhormon szubsztitúcióval foglalkozó vizsgálatunkban 2018 április 27-én ellenőriztük a halálozási adatokat tartalmazó klinikai adatbázist.

3.6. Alkalmazott statisztikai módszerek

Statisztikai elemzéseinket az SPSS 22.0 programmal (IBM Corp., Armonk, NY, USA) végeztük. A folyamatos változókat mediánjukkal és interkvartilis tartományukkal (IQR), míg a kategorikus változókat elemszámmal és százalékkal adtuk meg. Kétoldalú, nem parametrikus tesztek alkalmaztunk.

Kvartilisek szerint végzett túlélési vizsgálatok esetén minden esetben a 25-ös percentil alattiak csoportja jelentette a referenciát. Logisztikus regresszió, Kaplan-Meyer és Cox-regresszió módszerével vizsgáltuk a különböző percentilekhez tartozó mortalitási rizikót. A különböző kvartilisek, csoportok túlélési esélyének összehasonlítására Mantel-Cox-féle log-rank tesztet alkalmaztunk.

A vizsgált pre-, peri- és posztoperatív tényezők túlélésre gyakorolt hatását első lépésben egyváltozós Cox-regressziós analízissel vizsgáltuk. A többváltozós modellekbe azon változókat vontuk be, melyek az egyváltozós analízisben $p < 0,2$ értéket ért el. A modelleket korrigáltuk az irodalmi adatok, és a saját mintánkon végzett egyváltozós analíziseink szerint jelentős változókra. Minden vizsgálatban a $p < 0,05$ összefüggést tekintettük szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A májdiszfunkció szerepének vizsgálata

A 2012 január 1-e és 2016 október 15-e közti első vizsgált időszakban 209 transzplantált beteg került bevonásra. Életkori mediánjuk 53 év (interkvartilis tartomány 44-58,5 év)

volt. A követési idő alatt 55 beteg (26,3%) halt meg, a 30-napos mortalitás pedig 14,4% volt (n= 30). Az átlagos túlélés 3,61 év volt (95%-os konfidencia intervallum (95% CI) 3,3-3,6 év).

4.1.1. A recipiensek preoperatív jellemzőinek vizsgálata

Nem találtunk szignifikáns különbséget a hosszútávú túlélés alapján képzett csoportok között a betegek életkora, társbetegségei és demográfiai adatai szerint. A hosszú távú követés során meghalt betegek közt kisebb arányban szerepeltek férfiak (a túlélők 78,6%-a vs. a meghalt betegek 63,9%-a, $p=0,029$), valamint olyan betegek, akik a műtétet megelőzően már bridge terápiaként mechanikus keringéstámogatásra szorultak (6,5% vs. 23,6%, a túlélők, illetve az elhunytak csoportjában, $p=0,001$). A legtöbb preoperatíván mért laboratóriumi paraméter és a MELD pontszám nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport közt. Kivétel volt ez alól a preoperatív albumin szint, mely a túlélőkben szignifikánsan magasabb volt (medián a túlélők csoportjában: 44,24 g/l, IQR= 38,5- 47,4 vs. medián a meghaltak csoportjában: 39,9 g/l, IQR=33,8-75,0; $p=0,004$). A preoperatív adatokból számított modMELD pontszám is jelentős eltérést mutatott: a túlélőkben szignifikánsan alacsonyabb volt (medián a túlélők csoportjában: 9,47, IQR= 7,47-12,89 vs. medián a meghaltak csoportjában 11,59, IQR= 7,94-16,93; $p=0,043$).

Nem találtunk jelentős különbséget a két csoport között a szívelégtelenség etiológiájában és a transzplantációs listára helyezéskor végzett hemodinamikai mérések eredményeiben.

4.1.2. A posztoperatív laboratóriumi értékek és szövődmények előfordulásának vizsgálata a hosszú távon túlélő és nem túlélő betegek körében

A poszttranszplantációs időszakot vizsgálva elmondható, hogy a hosszú távon meghaltak között nagyobb arányban fordult elő primer graftelégtelenség (6,5% vs. 30,9% a túlélők és nem túlélők csoportjában, $p<0,001$) és nagyobb részük szorult posztoperatíván szervpótló kezelésekre, mint például mechanikus keringéstámogatásra (9,1% vs. 49,7%, $p=0,001$), 72 órát meghaladó gépi lélegeztetésre (40% vs. 80%, $p=0,001$) és hemodialízis kezelésre (20,1% vs. 43,6%, $p=0,001$).

Akárcsak a preoperatív hemodinamikai mérések során, a korai posztoperatív szak echokardiográfiás mérési eredményei esetében sem találtunk jelentős különbséget a hosszú távon túlélő és meghalt betegek csoportjai közt. Kizárólag a harmadik műtét utáni napon, a végdiasztolés bal kamra hátsó falvastagsága mutatott szignifikáns különbséget (túlélők mediánja 12 mm, IQR 11-13 mm; meghaltak mediánja: 11 mm, IQR 9-12,3 mm, $p=0,025$).

Az első poszttranszplantációs héten mért bilirubin és transzamináz értékekben szignifikáns különbség mutatkozott a hosszú távon túlélő és nem túlélő betegek között. A transzaminázok már a posztoperatív 2. napon szignifikáns eltérést mutattak, a bilirubin érték esetében ez a posztoperatív 3. naptól látszott. A különbség a hét második felére egyre kifejezettebbé vált a két csoport között. A kórházból való elbocsátás előtt mért értékek azonban már nem különböztek jelentősen a két csoportban.

A kórházi elbocsátáskor mért paraméterek, valamint az ezekből számított MELD pontszámok közül mindössze az INR, MELD-Na és modMELD érték mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között: a túlélők csoportjában jelentősen alacsonyabb értékeket találtunk. Megjegyzendő, hogy a késői transzamináz és bilirubin értékek már nem mutattak különbséget a két csoportban.

4.1.3. A hosszú távú mortalitás rizikófaktorait vizsgáló egy- és többváltozós tesztek

Az egyváltozós Cox-regressziós analízisek során a preoperatív hepatobiliáris markerek szoros összefüggést mutattak a hosszú távú mortalitással. A posztoperatív 4-7. napon mért maximális transzamináz és bilirubin értékeket kvartiliseik szerint vizsgálva a legmagasabb negyedbe tartozó transzamináz értékek magasabb hosszú távú mortalitást jeleztek.

Továbbá a preoperatív értékekből képzett modMELD pontszám is szignifikáns eredményt mutatott ($HR=1,06$, $95\% CI=1,01-1,11$; $p=0,012$).

Többváltozós Cox-regressziós modellünk tanúsága szerint, melyet nemre, UNOS pontszámra és a posztoperatív mechanikus keringéstámogatási és 72 órát meghaladó gépi lélegeztetésre adjusztáltunk, a preoperatív értékekből számított modMELD pontszám, valamint a posztoperatív 4-7. napon mért maximális GOT és GPT érték független rizikófaktor a hosszú távú mortalitásnak (utóbbiakat kvartilisekben feltüntetve).

Ugyanezen változókra adjusztált modellben szintén független kapcsolatot találtunk a bilirubin és a GOT érték preoperatív szinthez képest mutatott növekedése és a mortalitás között. A fenti többváltozós modellek eredményeit az 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat: Többváltozós Cox-regressziós modellek. Minden modellt korrigáltunk UNOS pontszámra, nemre, posztoperatív mechanikus keringéstámogatási elhúzó gépi lélegeztetési igényre. Rövidítések: HR: hazard ratio, CI: konfidencia intervallum, modMELD módosított Model for End-stage Liver Disease, PO: posztoperatív, GOT: glutamát-oxálacetát transzamináz, GPT: glutamát-piruvát transzamináz, max.: maximális

Változók	HR (95% CI)	p	Változók	HR (95% CI)	p
PO 4-7. napon mért max. GOT és GPT kvartilisek szerinti vizsgálata					
modMELD	1,05 (1,00-1,10)	0,051	modMELD	1,06 (1,01-1,12)	0,025
PO 4-7. napi max. GOT		0,009	PO 4-7. napi max. GPT		<0,001
1. kvartilis	referencia		1. kvartilis	referencia	
2. kvartilis	0,85 (0,32-2,26)	0,744	2. kvartilis	0,86 (0,31-2,38)	0,767
3. kvartilis	0,73 (0,27-1,97)	0,537	3. kvartilis	0,56 (0,21-1,46)	0,231
4. kvartilis	2,47 (1,12-5,45)	0,025	4. kvartilis	2,87 (1,35-6,10)	0,006
Bilirubin, GOT és GPT emelkedés vizsgálata (a PO 4-7. napi maximális érték és a preoperatív érték különbsége)					
modMELD	1,06 (1,01-1,11)	0,029	modMELD	1,06 (1,01-1,12)	0,016
Bilirubin emelkedés (µmol/l)	1,01 (1,002-1,02)	0,014	Bilirubin emelkedés (µmol/l)	1,01 (1,003-1,02)	0,008
GOT emelkedés (U/l)	1,000 (1,000-1,001)	<0,001	GPT emelkedés (U/l)	1,001 (1,000-1,001)	0,007

Megvizsgáltuk a kórházból való hazabocsátás előtt mért utolsó transzamináz értékek, illetve az ekkor mért adatokból számított modMELD érték és a hosszú távú halálozás kapcsolatát is. A magasabb modMELD pontszám (HR= 1,17, 95%CI= 1,09- 1,27; p <0,001), valamint a magasabb késői posztoperatív GOT érték is (folyamatos változóként vizsgálva: HR= 1,002, 95%CI= 1,001-1,003; p <0,001; a nemre specifikus normálérték felső határának többszöröseként kifejezve: HR= 1,07, 95%CI= 1,05- 1,10; p <0,001) független kapcsolatot mutatott a halálozással. Ezeket a modelleket is UNOS pontszámra, nemre, posztoperatív mechanikus keringéstámogatási és elhúzó gépi lélegeztetési igényre adjusztáltuk.

4.2 A pajzsmirigyhormon szubsztitúció szerepének vizsgálata

A kiterjesztett vizsgálati idő alatt 266 beteget vontunk be vizsgálatunkba. Életkoruk mediánja 53 év volt (IQR= 44-58,5 év), közülük 156 férfi volt (74,6%). Az átlagos túlélési idő 4,59 év volt (95% CI= 4,26-4,92 év). A követési idő alatt 70 beteg halt meg (26,3%). A betegek halálához leggyakrabban graftelégtelenség (n=17, a halálesetek 24,7%-a), többszervi elégtelenség (n=15, 21,4%), illetve infekció (n= 13, 18,6%) vezetett.

A betegek közül 48-an (18,1%) részesültek l-tiroxin pótlásban a műtét körüli időszakban, Közülük 30 betegnél (11,3%) ezt már preoperatíván megkezdték Harmincnégy beteg kórtörténetében szerepelt hipotireózis, 12 recipiensében hipertireózis. Az amiodaron kezelés gyakorisága (n=65, 24,4%) nem mutatott szignifikáns különbséget a pajzsmirigybetegségben szenvedő és nem szenvedő recipiensek csoportja közt (23,2% versus 30,4%; p = 0,298).

4.2.1. A preoperatív tiroxin pótlásban részesült és nem részesült recipiensek összehasonlítása

A preoperatív l-tiroxin pótlásban részesült és nem részesült betegeket külön csoportokban elemezve statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk több paraméterben is. A preoperatív szubsztitúcióban részesülők csoportjában fele-fele arányban fordultak elő nők és férfiak, míg a teljes betegpopulációt, és a műtét előtt pajzsmirigyhormonnal nem kezelték csoportjában a férfiak voltak többségben.

A preoperatív hormonpótlásban nem részesülők testtömege, magassága, valamint BMI-je és testfelülete nagyobb volt. A szívelégtelenség etiológiájában és társbetegségeikben nem mutatkozott különbség. A preoperatív hemodinamikai adatok közül csak a szívperctérfogat különbözött: ami a nem szubsztituáltak csoportjában magasabb értéket mutatott.

A posztoperatív szak szövődményeinek előfordulásában a két csoport között nem mutatkozott jelentős különbség.

4.2.2. A recipiens jellemzőinek és a túlélés kapcsolatának vizsgálata

Egyváltozós Cox-regressziós analíziseink tanúsága szerint a betegek jellemző demográfiai adatai (a testmagasságtól eltekintve), társbetegségeik, hemodinamikai mérési eredményeik nem állnak kapcsolatban a mortalitással. Ugyanakkor a preoperatív megkezdett l-tiroxin szubsztitúció szignifikáns védőfaktornak (HR=0,22; 95% CI= 0,05-0,91; p=0,037), a magasabb UNOS pontszám (mind a recipiens pontok (HR= 1,18, 95% CI= 1,04-1,33, p= 0,009), mind az összpontszám (HR= 1,12, 95% CI= 1,02-1,23, p= 0,017), a műtétet megelőző gépi lélegeztetési (HR= 3,10, 95% CI= 2,01-4,76, p< 0,001) és mechanikus keringéstámogatási igény (HR= 2,94, 95% CI= 1,70-5,10, p< 0,001) pedig rizikófaktorok bizonyultak.

A preoperatív megkezdett hormonpótlásban részesülők szignifikánsan hosszabban éltek túl a hormonpótlásban nem (p=0,022), vagy csak posztoperatív részesülő (p=0,043) betegtársaikhoz képest.

4.2.3. A donor pajzsmirigyhormon szubsztitúciójának hatása a recipiens túlélésére

A donor jellemző adatainak, valamint a szerv isémiás idejének vizsgálata során kizárólag a testmagasság (HR= 0,97, 95% CI= 0,94-1,00, p=0,020) és az l-tiroxin kezelés mutatott összefüggést (HR= 0,41, 95% CI= 0,18-0,94, p=0,035), mégpedig negatív összefüggést a recipiens hosszú távú mortalitásával.

A donorok közül 52-en kaptak l-tiroxint a donorkezelés alatt (19,5%). Azon recipiensek, akik l-tiroxinnal kezelt donor szívét kapták, szignifikánsan jobb hosszú távú túlélést mutattak (p=0,028).

4.2.4. A recipiens és a donor jellemző adatainak hosszú távú mortalitással mutatott kapcsolatának vizsgálata többváltozós modellekkel

Az elvégzett statisztikai számítások szerint, melyet a vizsgálat relatíve alacsony elemszáma miatt UNOS összpontszámra korigáltunk, a recipiens preoperatív megkezdett l-tiroxin kezelése, és a donor l-tiroxin szupportációja független védőfaktornak mutatkozott a hosszú távú mortalitás vizsgálata során. A modell tanúsága szerint a posztoperatív megkezdett l-tiroxin pótlás már nem javítja a túlélést (2. táblázat).

2. táblázat: A tiroxin pótlás és a hosszú távú mortalitás kapcsolatának vizsgálata többváltozós Cox-regressziós analízissel. Rövidítések: HR: hazard ratio, CI: konfidencia intervallum, UNOS: United Network for Organ Sharing, preop.: preoperatív, posztop.: posztoperatív

Többváltozós Cox-regressziós analízis hosszú távú mortalításra nézve			
	HR	95% CI	p
UNOS összpontszám	1,09	0,98-1,20	0,101
Recipiens pajzsmirigyhormon szubsztitúció			0,130
Nincs szupplementáció	referencia		
Preop. indított kezelés	0,24	0,06-0,98	0,047
Posztop. indított kezelés	1,14	0,46-2,85	0,780
Donor l-tiroxin pótlás	0,31	0,11-0,87	0,025

5. KÖVETKEZTETÉSEK

5.1. A perioperatív májelégtelenség túlélésre gyakorolt hatása

- Eredményeink szerint a preoperatív modMELD pontszám független rizikófaktora a hosszú távú mortalitásnak.

A preoperatív emelkedett modMELD pontszám egyfajta mérőszáma a súlyos krónikus szívelégtelenséghez társuló többszervi működészavarnak. Figyelembe veszi a veseműködés zavarát a kreatinin szint bevonásával, a máj konjugációs, kiválasztó és szintetikus funkciójának beszűkülését a bilirubin és az albumin szint inkorporálásával. Figyelemre méltó továbbá, hogy a hemodinamikai mérések adatai nem mutattak szignifikáns korrelációt a túléléssel. Ez arra enged következtetni, hogy nem önmagában a mérhető hemodinamikai elégtelenség okozza a rosszabb kimenetelt, hanem az általa okozott szervdiszfunkciók érdemelnek inkább különös figyelmet. Míg a szívtranszplantációval az elégtelen pumpafunkciót orvosoljuk, addig a szekunder szervdiszfunkciók reverzibilitása már nem minden esetben lehetséges a javuló keringésük ellenére sem.

Mindezek alapján megfontolandó a MELD pontszám, illetve valamely módosított változatának alkalmazása a transzplantációt megelőző rizikóbecslésben, az allokációs és sürgősségi kérdések mérlegelésében. Tekintve, hogy a betegek jelentős része antikoagulált, az INR értéket kihagyó MELD-XI, vagy helyette a máj szintetikus aktivitását albuminszinttel figyelembe vevő modMELD alkalmazása helytállóbb.

- Eredményeink alapján a posztoperatív szakban jelenlévő májdiszfunkció szintén rosszabb hosszú távú kimenetelt jelez a szívtranszplantáción átesett betegek körében.

Az első posztoperatív hét második felében mutatkozott a legkifejezettebb transzamináz és bilirubin emelkedés. A bilirubin emelkedés lassabb és kevésbé kifejezett voltát a lényegesen hosszabb, majdnem két hetes felezési ideje magyarázhatja. A preoperatív értékekhez mért bilirubin emelkedés azonban már kellően hosszú időtávot ölel fel, így érthető, hogy az értékek ilyen kontextusban történő vizsgálata szignifikáns eredményt hozott.

A perioperatív májdiszfunkciót jelző értékek vizsgálatunkban a primer graftelégtelenségtől és az echokardiográfiás, jobb kamra funkciót illető mérésektől

függetlenül jelezték a hosszú távú mortalitást. Ez szintén a korábbi megállapítást támasztja alá, miszerint a szervi diszfunkciók megjelenése érzékenyebb markere a rossz prognózisnak, mint önmagában a kardiális funkció mérése, rendszeres ellenőrzése mindenképp javasolt.

Vizsgálatunkban a preoperatív rizikóbecslésben alkalmazott UNOS és modMELD pontszám mellett a posztoperatív maximális GOT emelkedést és a szövődményeket is magában foglaló modell diszkriminatív ereje kiváló volt a hosszú távú mortalitásra nézve. A máj-szív kölcsönhatást azonban az ellenkező oldalról is meg kell vizsgálnunk. A cirrózis következtében vazodilatáció, hipervolémia lép fel, mely az amúgy is csökkent rezervvel rendelkező szívnek kritikus terhelést jelenthet. Továbbá szoros metabolikus és endokrin kapcsolat fűzi egymáshoz a két szervet. Mindezek alapján könnyen belátható, hogy a májelégtelenség önálló rizikófaktora lehet a hosszú távú mortalitásnak abban az esetben is, ha az pusztán a szívelégtelenség talaján, szekunder módon alakult ki.

5.2. A recipiens és a donor pajzsmirigyhormon szubsztitúciójának hatása a szívtranszplantációt követő túlélésre

- Eredményeink szerint a recipiens preoperatív megkezdett tiroxin pótlása valamint a donor l-tiroxin szubsztitúciója jobb hosszú távú túléléssel társul szívtranszplantált betegek körében.

Valószínűleg a szívátültetést megelőző pajzsmirigy diszfunkció nagyban hasonló a krónikus betegségeknel megfigyelhető pajzsmirigy működészavarhoz. Mindazonáltal a súlyos szívelégtelenség szövődményei közt a többszervi elégtelenség mellett az endokrin működészavar is ismert szövődmény. Így a súlyos, krónikus szívelégtelen betegek, akik szívátültetésre szorulnak, már a NTIS késői, maladaptív fázisában lehetnek.

Eredményünk, miszerint a recipiensek preoperatív l-tiroxin pótlása erős protektív hatással van a szívtranszplantációt követő hosszú távú mortalitásra a fentiek alapján azzal magyarázható, hogy az endokrin diszfunkció mellett jótékony hatású az exogén pajzsmirigyhormon-pótlás. Mindezek alapján, ha a súlyos szívelégtelen recipiensben preoperatív rendszeresen ellenőrizzük és szükség esetén megkezdjük a hormonpótlást, egy rendezett endokrin működés támogatja a beültetett szerv működését és a normális

receptor szenzitivitás segíti a keringés adaptációját. Tudomásunk szerint korábban nem publikáltak a recipiensek pajzsmirigyhormon-pótlásáról szóló eredményeket.

Az agyhalott donorok endokrin szubsztitúciójának szerepe a szervfunkciók megőrzésében továbbra is kérdéses a szakirodalomban. A pajzsmirigyhormonok rutinszerű pótlása nem javasolt, ám mind az európai, mind az amerikai irányelv szerint megfontolandó hemodinamikai instabilitás esetén, különösen potenciális szív donoroknál, akik csökkent ejekciós frakcióval bírnak.

Eredményeink szerint a donor l-tiroxin szupplementációja is a recipiensek hosszabb túlélésével társul. Mindezek alapján megfontolandó az l-tiroxin alkalmazása szív donorok kezelése során.

Mindazonáltal hangsúlyozandó, hogy jelen eredmények önmagukban nem elegendőek. További prospektív, több centrumban végzett vizsgálatok szükségesek a felmerült kérdések, feltevések meggyőző igazolására, kauzatív és terápiás következtetések levonására, ennek megfelelően kutatócsoportunk is több prospektív vizsgálatot indított.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

6.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

1. Holndonner-Kirst E, Nagy A, Czobor NR, Fazekas L, Dohan O, Kertai MD, Lex DJ, Sax B, Hartyanszky I, Merkely B, Gál J, Székely A. (2019) The impact of l-thyroxine treatment of donors and recipients on postoperative outcomes after heart transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 33(6):1629-35.

2. Holndonner-Kirst E, Nagy A, Czobor NR, Fazekas L, Lex DJ, Sax B, Hartyanszky I, Merkely B, Gál J, Székely A. (2018) Higher transaminase levels in the postoperative period after orthotopic heart transplantation are associated with worse survival. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 32(4):1711-18.

3. Nagy A, Holndonner-Kirst E, Eke Cs, Kertai MD, Fazekas L, Benke K, Pólos M, Szabolcs Z, Hartyánszky I, Gál J, Merkely B, Székely A. (2020) Model for End-Stage Liver Disease Scores in Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Int J Artif Organs*, 2020 Febr 25. Published Online Ahead of Print

6.2. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

1. Czobor NR, Lehot JJ, Holndonner-Kirst E, Tully PJ, Gál J, Székely A. (2019) Frailty in patients undergoing vascular surgery: a narrative review of current evidence. *Ther Clin Risk Manag.* 15: 1217-32.