

DIFFERENT APPROACHES OF PREOPERATIVE FRAILTY AS
A RISK FACTOR FOR LONG-TERM MORTALITY IN
ELECTIVE CARDIAC AND VASCULAR SURGERY

Doktori értekezés

Dr. Szabó András

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Székely Andrea, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Babik Barna PhD
Dr. Fülöp András PhD

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Karádi István, PhD, DSc, egyetemi tanár
Tagok: Dr. Farkas Henriette, PhD, DSc, egyetemi tanár
Dr. Andréka Péter, PhD, főigazgató főorvos

Budapest
2024

1. Bevezetés

A preoperatív rizikóbecslés tradicionális az aneszteziológiai ellátás első lépései közé tartozik. Ekkor ugyanis a beteg adott beavatkozáshoz mért mortalitási és morbiditási rizikóját szükséges felmárnunk ahhoz, hogy az adott intervenció hasznosságát tisztán láthassuk. A klasszikus rizikóbecslési eljárások a páciens korábbi betegségeit, jelen egészségügyi állapotát (ide sorolva a laboratóriumi és képalkotó, valamint további szakkonzíliumok eredményeit) és a beavatkozás által jelentett megterhelést veszi számításba. Ezen eljárások nagy hátránya, hogy számos olyan tényezőt figyelmen kívül hagynak, amelyek nagy hatással bírhatnak a rövid- és hosszútávú végpontokra.

Az esendőség (angolul: frailty) egy összefoglaló elnevezés, klinikai szindróma, ami az általános definíció szerint a stresszválásra adott válaszreakció elégtelensége, amely további mechanizmusok révén tartós egészségromlást, akár irreverzibilis károsodást vagy fatális kimenetelt okozhat. Az esendőség szindróma összefoglalja azon aspektusokat, amelyek a tradicionális

rizikóbecslésben kevésbé, vagy egyáltalán nem hangsúlyosak. Ezen tényezők figyelembevételével a preoperatív rizikóstratifikáció pontosabbá tehető, ezzel hozzájárulva a betegellátás fejlődéséhez.

2. Célkitűzések

Jelen klinikai kutatást 3 szakcikkekben foglaltam össze, a dolgozatban ezek kerülnek szintézisre és kifejtésre. Az A jelű vizsgálat a preoperatív kognitív teljesítmény és a mortalitás kapcsolatát vizsgálta érsebészeti és általános populációs minta elemzésével. Különös figyelmet fordítottam az enyhe kognitív diszfunkció hatására, valamint ennek definiálására Mini Mental State Examination (MMSE) pontrendszer használatával.

A B jelű vizsgálatban a preoperatív krónikus opioid használat és a posztoperatív mortalitás összefüggését vizsgáltam érsebészeti betegcsoporton. Végpontként a mortalitás mellett különböző pszichológiai mérőeszközökkel (depresszió és szorongást mérő pontrendszerek) való összefüggést is feltérképeztem.

A C jelű vizsgálatban az irodalmi áttekintés és a rendelkezésre álló változók elemzésével egy átfogó esetségi skálát hoztunk létre, amellyel igyekeztünk pontosan jellemezni a betegek esendőségét, mint új típusú preoperatív rizikófaktort. A vizsgálatban ér- és szívsebészeti betegkohorsz szerepelt.

3. Módszerek

A munka alapját egy 2013 és 2017 között végzett prospektív, obszervációs klinikai vizsgálat jelenti. A vizsgálat helyszíne a Semmelweis Egyetem Városmajor Szív- és Érgyógyászati Klinika Szívsebészeti valamint Érsebészeti Osztálya volt. A vizsgálatot regisztráltuk a clinicaltrials.gov online felületen (NCT02224222). A klinikai kutatáshoz szükséges etikai engedélyt a SE-TuKeB bocsátotta ki. (TuKEB 250/2013)

A feltüntetett időszakban a vizsgálatba beválasztási kritériumokként alkalmaztuk a 18 év feletti életkort, cselekvőképesség tényét valamint a vizsgálatba történő tájékozott beleegyezés meglétét. A vizsgálatba történő bevonás, a tájékozott beleegyezés valamint a kérdőív kitöltése, felvétele a betegek preoperatív

aneszteziológiai vizitének kiegészítéseképp vagy egy külön időpontban történt a műtétet megelőző 30 napban.

A vizsgálati kérdőíven kívül gyűjtöttük a betegek antropometriai jellemzőit, korábbi betegségei, alkalmazott gyógyszeres terápiáját, anamnesztikus adatokat, felvételtkori vérkép, vese és májfunkciós paramétereit, C reaktív protein szintet, az intraoperatív adatokat (vérvesztés, folyadékbalansz) valamint a műtétet követő ellátási adatokat (intenzív osztályos és kórházi tartózkodás hossza, újraélesztés, neurológiai szövődmény, kardiális szövődmény valamint reoperáció). A betegeket a beavatkozás természete szerint csoportosítottuk, alapértelmezés szerint külön kezeltük (ér- valamint szívsebészeti betegcsoport). A beavatkozás jellege szerinti csoportosítás érsebészeti esetekben az intervenció lokalizációja szerint történt.

4. Eredmények

A vizsgálatba 284 beteg került bevonásra, 199 érsebészeti és 85 szívsebészeti páciens. A kizárásra kerülő betegek közül három az utánkövetési vizsgálatok során visszavonta a hozzájárulását, 38 páciensnek elmaradt a

műtétje, 10 végül nem volt képes a tesztek kitölteni, 3 esetben végül radiológia intervenció történt és 2 esetben szívtranszplantáció történt. A következő eredményeket végül 164 érsebészeti és 67 szívsebészeti beteg adatai feldolgozása során nyertük.

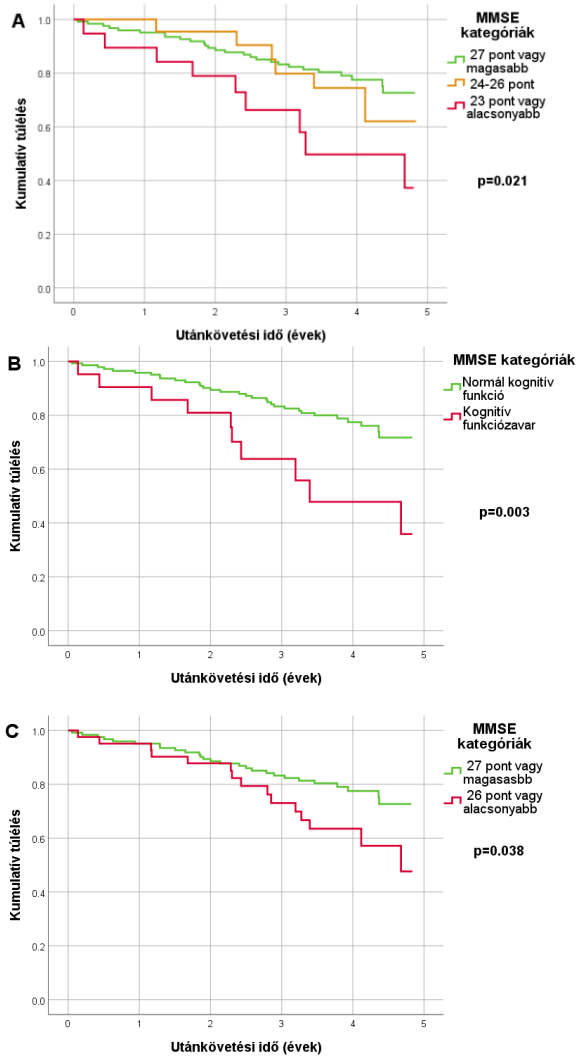
A két betegpopuláció alapvető adatai között szignifikáns különbség nem mutatható ki. Az érsebészeti betegek életkorának mediánja 68 év (IQR: 60-74 év) volt, a résztvevők közül 63.98% férfi volt. A szívsebészeti csoportban az életkor mediánja szintén 68 évnek adódott (IQR: 61-72 év) és a nemek aránya is hasonlóképpen alakult (64.18% férfi). Antropometriai adatok tekintetében sem található lényegi különbség, az érsebészeti betegek medián BMI-je 27.06 (IQR: 24.00-29.00) a szívsebészetié 27.72 (IQR: 24.77-29.64).

Az utánkövetési idő mediánja 2026.50 nap (IQR: 1470.00-2415.00 nap). Az utánkövetési idő alatt 96 haláleset történt, ami a betegek 41.56%-a.

Kognitív diszfunkció súlyossága és a túlélés összefüggése

A kognitív funkció és a túlélés kapcsolatát Kaplan-Meier analízissel vizsgáltuk. Az összefüggések

megértésére 3 csoportosítást alkalmaztunk, az eredményeket a 1.ábra mutatja be. A B vizsgálat esetén a normál és enyhe kognitív funkciózavarral rendelkező betegek csoportját vontuk össze és vetettük össze a régi definíció szerinti kognitív zavarral (MMSE kisebb, vagy egyenlő 23 pont, $p= 0.003$), a C jelű esetén pedig a normál kognitív funkciót hasonlítottuk össze a bármely szintű kognitív zavarral bírók csoportjával ($p=0.038$). A kognitív funkció mérésére szintén az MMSE indikátort használtuk.

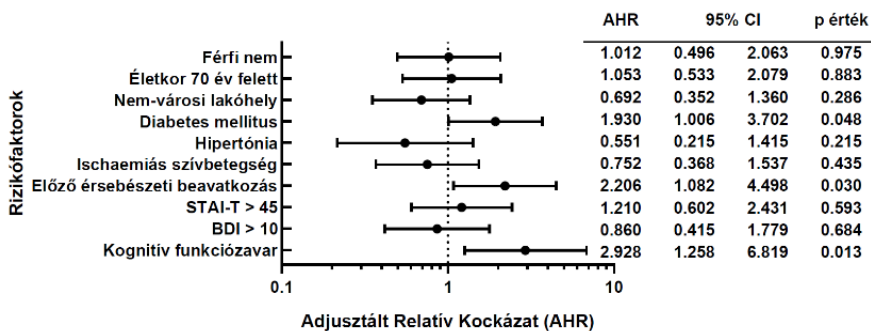


1. ábra: A kognitív diszfunkció és a mortalitás vizsgálata különböző definíciók szerint

Egy- és többváltozós Cox-regressziós analízis

Egyváltozós Cox regresszió alapján a magasabb MMSE pontszám protektívnek bizonyult a mortalitás tekintetében, folyamatos változóként (OR a mortalitásra 0.883, 95% CI: 0.802–0.973, $p=0.012$). A klasszikus pontrendszer szerint kognitív diszfunkciónak véleményezett csoport (MMSE 24 pont és az alatt) V-POSSUM-ra adjusztált összmortalitási rizikója AHR: 2.918, 95% CI: 1.380–6.170, $p = 0.005$. Az egy-éves túlélés viszonylatában a mortalitási rizikó hasonló, azonban statisztikailag nem vehető szignifikánsnak (AHR: 2.360, 95% CI: 0.476–11.692, $p = 0.293$).

Az különböző faktorokat (életkor, lakhely, nem, diabetes mellitus, hipertenzió, krónikus koszorúér betegség, korábbi érsebészeti beavatkozás, $STAI \geq 45$, $BDI \geq 10$ és kognitív diszfunkció (MMSE ≤ 23)) egy közös, többváltozós Cox regressziós modellben szelektáltuk, ennek eredményét az 2. ábrán láthatjuk.



2. ábra: a különböző faktorok hatása a mortalitás relatív kockázatára többváltozós Cox modellben

Preoperatív, krónikus opioid használat

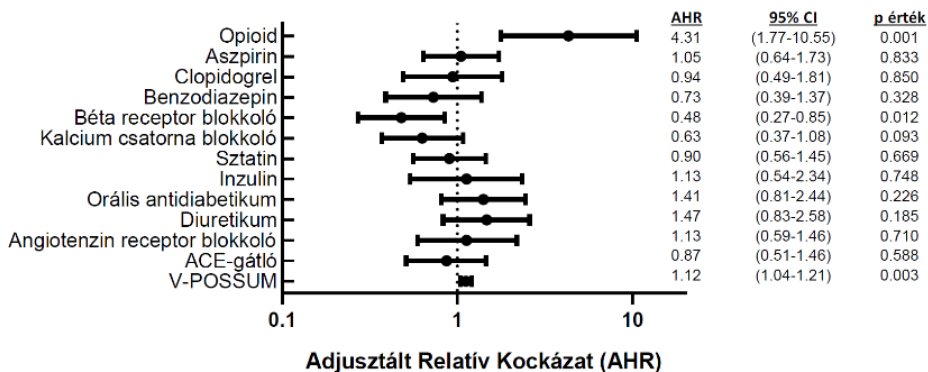
A korábbiakban ismertetett érsebészeti betegcsoporton vizsgáltam a preoperatív opioid használat hatásait a hosszú távú, azaz a teljes utánkövetési idő (medián: 1312 nap, IQR: 930-1582) alatt bekövetkezett mortalitásra. Preoperatív opioid alkalmazásnak vettünk minden opioid használatot az indikációtól függetlenül. A gyógyszerek közé minden bármely opioid receptoron ható teljes vagy parciális antagonisták készítményt beválasztottunk, az alkalmazás módjától (transzdermális, per os, intravénás) alkalmazástól függetlenül.

A csoportban az opioid használat incidenciája 3.66% (6 beteg) volt. Az utánkövetési idő alatt elhunyt

betegek között a preoperatív opioid használat szignifikánsan magasabbnak mutatkozott (1.64% vs. 9.52%, $p=0.019$).

Túlélési analízisek tekintetében Cox regressziót végeztem, amelyben az opioid használat emelkedett rizikót jelentett a hosszútávú (teljes utánkövetési idő alatt bekövetkezett) mortalitásra egyváltozós (HR: 2.49, 95%CI: 1.20-5.18, $p=0.014$) és a V-POSSUM-ra adjusztált modellben is (AHR): 2.40, 95% CI: 1.15-5.01, $p=0.020$).

Többváltozós Cox regressziós modellben az opioid használat független rizikófaktornak bizonyult a mortalitásra (AHR: 4.31 95%CI: 1.77-10.55 $p=0.001$). A tradicionálisan használt V-POSSUM rizikóbecslő rendszer szintén független rizikófaktornak igazolódott, folyamatos változóként alkalmazva (HR: 1.12, 95% CI: 1.04-1.21, $p=0.003$). Addicionálisan leírható a preoperatív beta-blokkolók használatának protektív hatása a mortalitásra (AHR: 0.48 95% CI: 0.27-0.85, $p=0.012$). A többváltozós Cox regresszió eredményeit a 3. ábrán, forest plotként ábrázoltam.



3. ábra: különböző preoperatív gyógyszerek hatása a mortalitás relatív kockázatára többváltozós Cox modellben

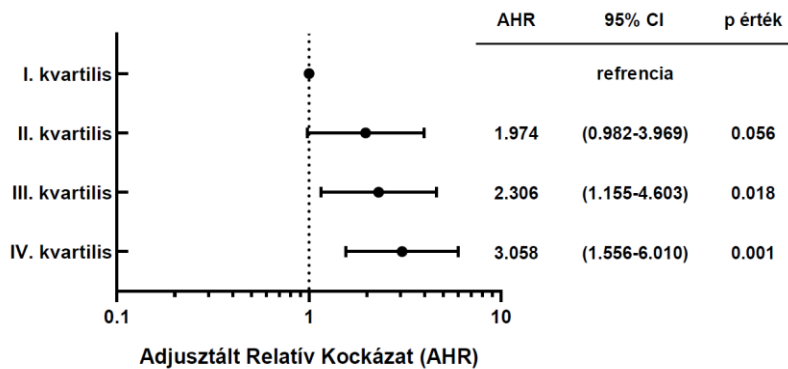
Átfogó elesettséget mérő skála – comprehensive frailty score

Az átfogó elesettséget mérő skála (comprehensive frailty score, CFS) és az ebből képzett indexált mérőszám (comprehensive frailty index, CFI) alkalmazása a túlélésre a C jelű közleményünkben került kidolgozásra. A vizsgálatához a korábbi érsebészeti betegcsoport adatai szívsebészeti betegekkel egészítettük ki. Az analízis végül 228 beteg válasza voltak felhasználhatóak (161 érsebészeti és 67 szívsebészeti páciens). Az egész kohorsz életkor értékének mediánja 68 év, IQR 60.50-73.00 év. A betegek 64.07%-a férfi volt, a BMI mediánja 27.44, az

interkvartilis tartomány 24.30-29.75. Jelen vizsgálat utánkövetési idejének mediánja 2012 nap, IQR 1471-2413. Ezen időtartam alatt a betegek 41.67%-a (95 beteg) hunyt el. Az egy-, két-, három- és négyéves mortalitás 6.140% (14), 10.088% (23), 18.421% (42) and 23.246% (53), sorrendben.

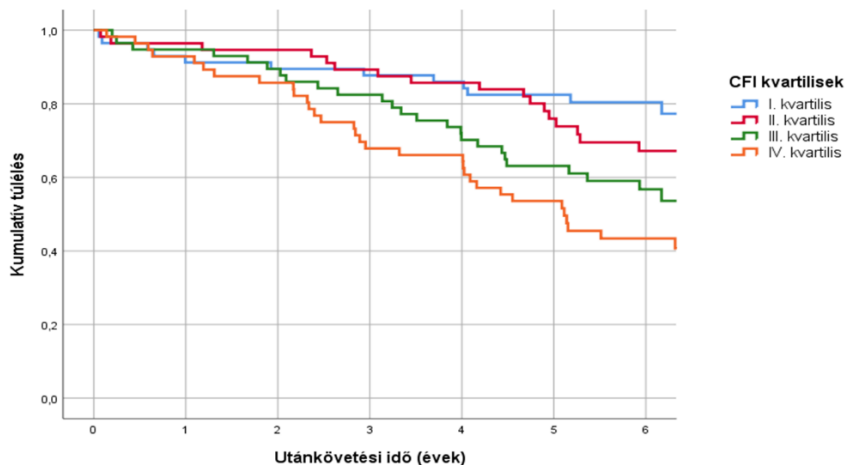
A CFI alapján készített mortalitási rizikóbecslés – regressziós modellek

A folyamatos változóként alkalmazott CFI alapján kvartilisek szerint felosztottam a betegeket. Az ez alapján elvégzett egyváltozós Cox regresszió alapján a rizikó a mortalitásra 1.449 (95% CI: 1.199-1.751, $p < 0.001$). A megfelelő sebészi rizikóbecslő módszerre adjusztált (érsebészeti betegek esetén V-POSSUM, szívsebészeti betegek esetén EuroSCORE II) mortalitási rizikó 1.384 (95% CI: 1.140-1.680, $p = 0.001$) volt. A megfelelő sebészi rizikóbecslő módszerre adjusztált Cox regresszió mortalitási rizikó kvartilisenkénti emelkedését a 4. ábra szemlélteti.



4. ábra: az átfogó elesettségi skála pontszámai szerinti kvartilisek és a mortalitás relatív kockázatának összefüggése

Az átfogó elesettségi skála kvartilisenkénti túlélési különbségeit Kaplan Meier analízissel vizsgáltam és ábrázoltam. Az elvégzett log-rank teszt alapján az als csoportok közötti különbség szignifikánsnak igazolódott.



CFI kvartilisek	1		2		3	
	Chi-négyzet	p érték	Chi-négyzet	p érték	Chi-négyzet	p érték
Log Rank teszt (Mantel-Cox)	1					
2	4.246	0.039				
3	6.968	0.008	0.681	0.409		
4	14.195	<0.001	4.239	0.039	1.573	0.210

5. ábra: Kaplan Meier analízis az átfogó elesettségi skála pontszámai szerinti kvartilisek jelölésével, valamint a kvartilisek összehasonlítása

5. Következtetések

A vizsgálat során újabb típusú rizikófaktorok hatását vizsgáltuk a posztoperatív mortalitásra ér- és szívsebészeti betegpopuláción. Az eredmények szerint megállapítható, hogy az enyhe kognitív diszfunkció is magasabb hosszútávú mortalitást okozhat. Az enyhe kognitív diszfunkció felismerésére az MMSE pontrendszer változtatása révén egy szenzitívebb vizsgálóeszközt kapunk. A preoperatív krónikus opioid használat mellett magasabb mortalitást figyeltünk meg. Az irodalmi adatok és a rendelkezésünkre álló változók elemzésével létrehozott átfogó esettségi skála alkalmas és hatékony eszköze lehet a preoperatív esendőség becslésének, ezzel segítve a klinikust a páciense funkcionális státuszának megítélésében, valamint rizikóstratifikációjának átfogóbb analízisében.

6. Saját publikációk jegyzéke

1. Szabó A, Tóth K, Nagy Á, Domokos D, Czobor N, Eke C, Sándor Á, Merkely B, Susánszky É, Gál J, Székely A. The effect of cognitive dysfunction on mid- and long-term mortality after vascular surgery. *BMC Geriatr.* 2021 Jan 13;21(1):46. doi: 10.1186/s12877-020-01994-x. PMID: 33441102; PMCID: PMC7805183.
2. Szabo A, Szabo D, Toth K, Szecsi B, Sandor A, Szentgroti R, Parkanyi B, Merkely B, Gal J, Szekely A. Effect of Preoperative Chronic Opioid Use on Mortality and Morbidity in Vascular Surgical Patients. *Cureus.* 2021 Dec 17;13(12):e20484. doi: 10.7759/cureus.20484. PMID: 35047302
3. Szabó, A., Szabó, D., Tóth, K., Szécsi, B., Szentgróti, R., Nagy, Á., Eke, C., Sándor, Á., Benke, K., Merkely, B., Gál, J., & Székely, A. (2023). Comprehensive frailty assessment with multidimensional frailty domains as a predictor of mortality among vascular and cardiac surgical patients. *Physiology international*, 110(2),191–210., <https://doi.org/10.1556/2060.2023.00195>