

Prof. Dr Fülesdi Béla egyetemi tanár

az MTA doktora

Tisztelt Professzor Úr!

Amikor megköszönöm dolgozatomra vonatkozó figyelmes és részletes bírálatát, ennek legfőbb indokaként kell kiemelnem a kritikai megjegyzéseket, bár természetesen hálás vagyok a elismerő szavakért is. Ami a dolgozat egészére, szerkezetére vonatkozó észrevétele, hogy ugyanis, tekintettel a munka jelentős területet átölelő kiterjedésére, helyes lett volna – a statisztikai analíziseket bemutató táblázatok és a rövidebb szöveges értékelések kiegészítéseként – a megjelent közlemények különlenyomatait szerepelteti mellékletként, csupán terjedelmi kérdés. Sajnos, én nem tudtam ennek a lehetőségéről. Mivel egy rendkívül szűk területen végeztem a vizsgálataimat, belátom, hogy a számomra „természetesnek” tűnő összefüggések időnként részletesebb magyarázatra szorultak volna. Ennek a fontosságát ismerte fel az a gyermekszívsebészeti aneszteziológusokból és intenzív terápiás orvosokból álló európai csoport is (EACTAIC, Congenital Cardiac Disease Committee), amelynek szerencsés módon én is tagja lehetek, s amely kifejezetten azon munkálkodik, hogy egy másfél éves kurrikulumot dolgozzon ki európai jelöltek, szakorvosok számára, akiknek speciális ismereteit a tanfolyam sikeres vizsgával történő befejezése után a nemzetközi szervezet elismeri.

Az alábbiakban szeretnék válaszolni a bírálatnak a dolgozat 12 elkülönülő egységére vonatkozó esetleges kérdéseire.

- 1. Milyen préoperatív rizikópalettával rendelkeztek ezek a gyermekek a műtét előtt? Nyilvánvalóan különösen az örökletes alapbetegségek (pl. izombetegségek) befolyásolhatták a kimenetelt, de erre vonatkozóan nincs adat. Az is kérdés, hogy miért pont a 61 órát definiálták „prolonged ventilation time”-ként?*

A hosszabb lélegeztetési időt a felső interkvartilis határ, azaz a felső 25% alapján határoztuk meg. A hosszú lélegeztetési idő terminusát pedig a felső 10 %-ba eső lélegeztetési igénynél. Ebben az időben a 72 órán túli lélegeztetést tekintették elhúzódó lélegeztetésnek a nemzetközi szakirodalomban, mi a 61 órát az osztályspecifikus gyakorlat alapján és a statisztikai értékek mentén definiáltuk. A 7 napon túli lélegeztetés pedig egybeesett a HBCS alapján is elhúzódó intenzív osztályos kezelésnek számító kategóriával.

A preoperatív rizikófaktorok alapján a kort, a testsúlyt, a koraszülöttséget, az újszülöttséget (0-30 nap), a genetikai vagy valamilyen szindrómába sorolható megbetegedéseket, a tracheomaláciát, a disztrófiát, a preoperatív intenzív osztályos ellátást, az inotróp, illetve a lélegeztetési igényt rögzítettünk. Talán valóban érdemes lett volna az örökletes alapbetegségeket (pl. izombetegségek) is regisztrálni, de ez a bíráló által észrevételezett faktor sajnos elkerülte figyelmünket. A hét napon túli lélegeztetés rizikófaktorai továbbra sem változtak, vagyis a műtét előtti lélegeztetés, a bronhiális rendellenességek, a pulmonális hipertónia megléte, a műtét hossza, az inotróp igény, valamint a posztoperatív szövődmények fellépte. A nemzetközi irodalmi adatok alapján három fontos tényező javított a gyermekszívsebészeti betegcsoport perioperatív ellátásának minőségén. Az első a nagy betegszámú és számos változót elemző regiszterek és munkacsoportok megalapítása volt (pl. e Pediatric Cardiac Critical Care Consortium), a második a definíciók egységesítése, hiszen a gépi lélegeztetés elhúzódását számtalan módon le lehet írni, és harmadszor, s nem utolsó sorban a műtét utáni gyors extubálást és felépülést biztosító protokollok összeállítása és alkalmazása (fast track anesthesia és enhanced recovery after surgery).

2. Kérem a jelöltet, kommentálja ezt, és véleményezze, nem tartaná-e indokoltnak ezt a kérdést egy prospektív vizsgálat során tisztázni, vagy esetleg ismer-e az irodalomban erre vonatkozó eredményeket.

A CCL számítására azért volt szükségünk, hogy a mintánkat homogenizálni tudjuk a 0-18 éves beteganyagban. A CCL fiziológiásan is nő az újszülött kortól a hatodik hónapig, ahol nagyjából eléri a felnőttekre jellemző értéket. Az AKI meghatározására ekkor a pRIFLE kritérium rendszer alapján számolt súlyosságcsoportokat alkalmaztuk, ami a műtét előtti értékhez hasonlítja a változást. Ez mindkét csoportban (aprotinin vs. kontroll) és egyszerűbb és összetett szívűműtét hasonló volt, köztük különbséget nem találtunk. A másik fontos tényező, hogy a felnőttekben leírt ún. "fiziológiás kreatinin" emelkedést az okozza, hogy a proximális tubulus területén a kreatinin és az aprotinin ugyanazon a helyen választódik ki, versengenek a kiválasztódásért, ezért emelkedik meg a kreatinin szint, és nem az vese károsodása miatt. Ennek tisztázására más, rutinszerűen alkalmazható AKI markereket is érdemes lenne mérni, mint pl. a cisztatin.

Ami egy esetleges prospektív vizsgálat lebonyolítását illeti, szükséges elmondani, hogy az aprotinin közel húsz éves története során – azzal együtt, hogy ma ismét a piacon van, és

engedélyezett termék – nem alkalmaztatott olyan széles körben, mint éppen a visszavonását megelőzően. A tranexámsav ma elterjedt és olcsó antifibrinolitikum. Se az utóbbi két évben e kérdésben megjelent expert opinion, se a nagyszámú klinikai vizsgálat, amelyet végeztek, nem találta előnyösebbnek az aprotinint, mint a tranexámsavot (Faraoni, Willems A).

3. *Rendelkezésre áll-e saját beteganyagukban esetleg olyan frissebb adat, amely bemutatná, hogy az időközben bevezetett patient blood management koncepciónak megfelelő betegellátás hogyan változtatja meg a szövődmények előfordulási gyakoriságát?*

Sajnos, ilyen adat nem áll rendelkezésre, mert 2010 óta ezen változók részletes gyűjtése megszűnt a GOKVI-ban. Ugyanakkor a nemzetközi irodalomban már megjelent egy – a Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis (NATA, www.nataonline.com) Bizottság által megalkotott – irányelv 2019-ben. A patient blood management bizonyítékokon alapuló ajánlásokat kínál a preoperatív anémia, az intra és a posztoperatív transzfúziós technikák tárgykörökben, kifejezetten újszülöttkori és gyermek szívsebészeti betegekre szabottan, a GRADE rendszer szerint (Faraoni). Fontos megjegyezni azonban, hogy a transzfúziós igény megbecslése továbbra is a figyelem középpontjában van. Továbbra is a betegek közel nyolcvan százaléka igényel transzfúziót a perioperatív időszakban, és leinkább a kor, a hipotermia mélysége, a kardiopulmonális bypass feltöltő folyadékának mennyisége, valamint a preoperatív hematokrit áll független összefüggésben a transzfúzió mennyiségével. (Mulaj)

4. *Ezek az egyébként nem meglepő eredmények biztosan szövődményeknek tekinthetők? Nem arról van inkább szó, hogy az AKI feltételeit eleve teljesítő betegek eleve súlyosabb állapotúak voltak? Nem világos a bíráló számára a metodológiai leírás (32. oldal) alapján, hogy az osztályozás a préoperatív, vagy a posztoperatív vesefunkciós értékeken alapján történt-e?*

Az AKI kiszámolása a posztoperatív első három napon mért kreatinin szint és a preoperatív kreatinin szint arányából történt. Ahhoz, hogy az AKI statisztikailag bizonyítható kóroki szerepét megmutassuk, propensity score-ral (kiegyenlítő pontszámmal) párokat képeztünk, így a párok két oldala között más különbség az AKI kialakulásán kívül nem volt. Ezek után megalapozottan feltételezhettük, hogy az AKI fellépte a szövődmények kialakulásával összefüggésbe hozható.

5. *A pRIFLE bevonult-e a rutinszerű döntéshozatalba az elmúlt 10 esztendőben a vizsgálatok hatására a gyermek szívsebészeti posztoperatív ellátásban.*

Véleményünk szerint a pRIFLE ideális volt beteganyagunk tekintetében az AKI meghatározására. Az Acute Dialysis Quality Initiative csoport alkotta meg a RIFLE kritérium rendszert 2004-ben, nem sokkal utána követte a gyermekekre adaptált változat Akcan-Arikan és munkatársai kutatásai alapján. Az AKI Network kiegészítette a definíciót azzal, hogy az első stádium már $27 \mu\text{mol/l}$ kreatinin emelkedés esetén is kórjelző kritérium. A Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Csoport 2013-ban a párhuzamosan fennálló kritériumrendszereket összeolvasztotta, így jelenleg a KDIGO rendszert használjuk a gyermekgyógyászati betegeknél is az AKI kategorizálására. Sutherland és mtsai 14795 gyermekgyógyászaton fekvő, 0-18 éves beteg adatait elemezték a három kritérium rendszer szerint. Eredményeinkkel összhangban a pRIFLE szenzitivitása általános gyermekgyógyászati betegeknél is szignifikánsan magasabb volt az AKIN és a KDIGO rendszerekhez képest, azonban a mortalitást mindhárom rendszer hasonlóan becsülte, és a stádiumok emelkedésével a mortalitás is növekedett (Sutherland.). Az AKIN kritériumokhoz nem szükséges a testsúly és a testmagasság, a KDIGO pedig a III stádiumba besorolja a dialízis szükségességét is – a kreatinin klírensz csökkenésétől, illetve a kreatinin szint emelkedésétől függetlenül.

6. *Metodológiai szempontból különösen fontos annak ismertetése, hogy mi alapján definiálták a „túltöltést”, milyen folyadékterápiás stratégiák (esetleg protokollok) jellemezték ebben az időszakban a folyadékterápiát? Mivel prospektív adatgyűjtésről volt szó, ezért minden bizonnyal kellett lennie valamilyen előre definiált szempontrendszernek erre vonatkozóan. Különösen a HES-sel kapcsolatos későbbi kritikák miatt fontos lenne azt is tisztázni, milyen típusú folyadék oldatok szerepeltek, hiszen az egyes infúziós oldatoknak a viselkedése kizárólag más és más lehet.*

A gyermek szívsebészetben a Kirklin séma szerint a műtét napján 500 ml krisztalloid/ m^2 , az első posztoperatív naptól $1000 \text{ ml}/\text{m}^2$ a javasolt. A folyadék egyensúly meghatározására a betegek összes folyadékbevitelét és -vesztését regisztráltuk a perioperatív időszak 72 órájában. Ez magában foglalta a bevitt krisztalloid és kolloid oldatok mellett a parenterális és a szájon át történő táplálással bejutatott folyadékokat, illetve a transzfúziót is. Ebből levonásra került az összes draineken, mellkasi csöveken át, illetve a székletként és vizeletként elveszített folyadékmennyiség, valamint a vérvételhez társuló és aktívként megjelenő vérzés is. Mindezen adatokat gyűjtöttük az intraoperatív időszakban is, és külön lett regisztrálva az ultrafiltráció, a vérkészítmények, a krisztalloid és a kolloid (ekkor még HAES-t adtunk az intenzíven, ill. a

CPB feltöltő folyadékba zselatin oldat került). A betegek napi folyadékgyensúly adatait felhasználva a napi folyadéktúltöltést a következőképpen számoltuk ki:

$$\text{Folyadéktúltöltés (\%)} = \frac{\text{Teljes folyadékbevitel (l)} - \text{Teljes folyadékvesztés (l)}}{\text{Testtömeg (kg)}} \times 100$$

A fenti képlet alapján elmondható, hogy 5%-os folyadéktúltöltés 50ml/kg folyadéktöbbletnek felel meg. A betegek testtömegeként a kórházi felvételnél vagy az intenzív osztályon mért legfrissebb testtömeget vettük számításba. A kumulatív folyadéktúltöltés (cFO) kiszámolása a posztoperatív időszakban addig elért napi FO-k összegeként történt:

cFO a műtét napján = intraoperatív folyadékgyensúly + FO a műtét napján.

cFO az első posztoperatív napon = cFO a műtét napján + FO az első posztoperatív napon.

cFO a második posztoperatív napon = cFO az első posztoperatív napon + FO a második posztoperatív napon.

Az elvégzett beavatkozások száma a folyadék túltöltés és dialízis szerint (VSD: kamrai szeptum defektus; cFO: kumulatív folyadék túltöltés) (Forrás Lex DJ PhD dolgozat)

Műtét	n	%	cFO <5%	cFO > 5%	Dialízis
Artériás switch műtét (ASO)	68	4.1	65	3	8
Bidirekcionális Glenn műtét	41	2.5	41	0	2
Norwood műtét	37	2.2	31	6	11
ASO + VSD korrekció	33	2	31	2	9
Fallot-tetralógia korrekció ventrikulotómiával	33	2	32	1	0
Fontan- műtét (fenesztrált)	26	1.6	21	5	11
Fontan- műtét (nem fenesztrált)	26	1.6	23	3	0
Ross- műtét	26	1.6	26	0	1
Fallot-tetralógia korrekció ventrikulotómia nélkül	21	1.3	21	0	2
Fallot-tetralógia korrekció (jobb kamra-a. pulmonalis összeköttetéssel)	16	1	15	1	1

Mint a táblázatból látható, a folyadék túltöltés (5%-nyi magasabb kumulatív folyadék egyensúly) előfordulása nem volt gyakori. Az általános gyermekgyógyászatban 10% feletti folyadéktöbblet jár együtt magasabb morbiditással és mortalitással. Az első naptól negatív folyadék egyensúlyra törekedtünk. A renális angina miatt a betegek a kumulált folyadéktöbbletet elhúzódóan, csak a harmadik napra ürítették ki. A koloidok kóroki szerepét mintánkban nem vizsgáltuk célzottan, csak a vérvesztés és a transzfúzió mikéntjét és mennyiségét.

7. Ez itt a bemutatott eredmények tükrében egy, a témától függetlennek tűnő (manapság divatos nevén: 'off-topic') megállapítás: „... viszont nem nevezhető megnyugtatónak a neurológiai szövődmények előfordulási aránya a komplex szívhibák miatt operált betegek körében a chylothorax tényétől függetlenül.” Kérem a jelöltet, kommentálja és értelmezze ezt a megjegyzést.

Újraolvasva a citált fejezetet, egyet kell értenem Professzor Úr korholó szavaival. A chylothorax feldolgozásánál néztünk utána először, mi történt a chylothoraxszal műtött, illetve a kontroll csoporttal a tíz éves utánkövetési időszak alatt. Ezek a betegek estek át komplex szívűműtéten, és általában elhúzódó gépi lélegeztetést, hosszú intenzív ápolást igényeltek. Túlságosan magasnak tartom a bekövetkezett fejlődésneurológiai elmaradást, a képalkotó eljárásokkal kimutatott idegrendszeri sérülés, valamint a halálozás magas előfordulási arányát mind a két betegcsoportban. Ezért 2012-ben kezdtünk el egy prospektív vizsgálatot, amely az ambulanciára éves ellenőrzésre érkező, 2002-2008 között legalább egyszer operált betegcsoportot célozta meg. Sajnos a vizsgálatot, amelybe pszichológusokat is bevontunk, két évvel később, 84 fő bevonása, vizsgálata után be kellett fejeznünk, ezért ennek eredményei már nem szerepelnek dolgozatomban. dr. Czobor Ráchel Nikolett írta belőle PhD téziseit. Annak a dolgozatnak egyik fontos megállapítása volt, hogy a gyermekszívsebészeti műtétet követő neuropszichológiai kimenetel nagyban függ az idegrendszer aktuális fejlődési stádiumától, amely meghatározott életkori sajátosság. A 3 év alatt műtetre kerülők körében nem, a 3 év felett operáltak körében viszont szignifikánsan magasabb ADHD incidenciát tapasztaltunk, annak ellenére, hogy a betegek között alacsonyabb volt az inkomplett keringéssel rendelkezők aránya, és kevesebb reoperáción estek át. A lehetséges okok között tartjuk számon az újszülöttek és a csecsemők jelentős idegrendszeri plaszticitását és a synaptogenesis aktív folyamatait.

10. Mi indokolta a nem diabeteszes betegekben az izulin perioperatív alkalmazását? Nyilván a magas VC szint. Ha ez így van, akkor adódik a következő kérdés, hogy milyen

algoritmust használtak az aktuális vércukorszint és az inzulin dózis illesztésére? Volt erre egy egységes protokoll? b.) Az 5 és 10%-os glucose tartalmú oldat alkalmazását mi indokolta a posztoperatív szakban? Volt egy időszak, amikor inkább 5%-os, máskor inkább 10%-os oldatot alkalmaztak? Volt valami rendező elv erre vonatkozóan? Az inzulin és glukóz terápia nagyon fontos kérdés a szívsebészeti anesztéziában, ezt már van den Berghe munkássága óta tudjuk. A Kérdés tehát nagyon nagy jelentőségű.

E tétel fontosságának kiemelésében a bírálónak teljes mértékben igaza van. 2001-ben jelent meg van der Berghe említett cikke. E dolgozat szerzőjének nem sokkal azután sikerült elnyernie egy ösztöndíjat, amely kifejezetten a vércukor szint prediktív értékét kutatta egy nagy, multicentrikus, prospektív módon gyűjtött adatbázison, diabeteszes és nem diabeteszes beteganyagon. Ebben a felnőtt szívsebészeti mintában azt a vizsgálati eredményt találtuk, hogy a posztoperatív hiperglikémia független összefüggést mutat a mortalitással, de a diabeteszes csoportban ez az összefüggés nem mutatható ki. Bár a cikk csak 2012-ben jelent meg, ekkor kezdtünk elgondolkodni (2003!), hogy a gyermekgyógyászatban is kellene figyelni, és esetleg kezelni is a hiperglikémiát. Intézetünkben az inzulin adását 10 mmol/l feletti vércukor értékek esetén kezdtük el adni 0,05 IU/kg/h dózisban, és célértéknek a 5-8 mmol/l közötti értéket tekintettük. A cukoroldat cukor tartalmát 2007-ben csökkentettük 5%-os cukoroldatra, az ajánlásoknak megfelelően.

Meg kell jegyeznünk, hogy a hiperglikémia általában a magas vazoaktív-inotróp kezelést, nyitott mellkast igénylő, alacsony perctérfogattal és akut vesekárosodással kezelt betegeknél fordult elő. A hipoglikémia előfordulását egy nyolc hónapos adatbázisunkban, ahol a betegek vércukorértékeit gyűjtöttük az első 72 órában (2002-2003) még a napi legmagasabb és legalacsonyabb vércukor értékeket gyűjtöttük. A mintában 751 beteg közül 80 kapott inzulin infúziót. Az elő három napon a minimális vércukorszint átlagértéke nem különbözött a két csoportban, viszont a 2,2 mmol/l alatti vércukor érték előfordulása az első posztoperatív napon az inzulinos csoportban lényegesen magasabb volt (11,3% az inzulint kapott és 1,3 % a kontroll csoportban $p < 0,001$). A műtét napján és a második posztoperatív napon a hipoglikémia előfordulása nem különbözött szignifikánsan. A maximum és a minimum vércukor értékek közötti különbség viszont az inzulinos csoportban mindhárom napon magasabb volt.

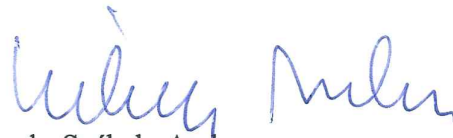
Fontos tényező, hogy az Agus és a Heart and Lung Failure–Pediatric Insulin Titration (HALF-PINT) Csoport, valamint a Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) kutatóhálózat 2017-ben közzétett vizsgálatát 35 centrumban idő előtt hagyták abba, mert a szoros vércukorkontroll növelte az infekcióveszélyt és a hipoglikémia előfordulását

($vc < 2,2$ mmol/l), ugyanakkor az intenzíves napok számában nem volt különbség (Agus). A közelmúltban Chen és munkatársai elemezték metaanalízisben a szoros és a liberális vércukor kontrollt gyermekekben (ezen vizsgálatok több, mint 50 % szívsebészeti műtét volt). Azt találták, hogy a dialízis igény alacsonyabb volt a szoros vércukor kontroll esetén, ugyanakkor ez nem volt igaz a mortalitásra, de a hipoglikémia előfordulása is gyakoribb volt (Chen).

Tisztelt Professzor Úr!

Még egyszer megköszönöm jogos és további vizsgálatokra serkentő bírálatokkal együtt megfogalmazott dicsérő sorait, remélve, hogy kiegészítő válaszaim a feltett kérdésekre lényegileg megfeleltek.

Budapest, 2021. május 17.



dr. Székely Andrea

Felhasznált irodalom:

Faraoni D, Rahe C, Cybulski KA Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now?. *Paediatr Anaesth*. 2019 May;29(5):435-440. doi: 10.1111/pan.13533. Epub 2018 Nov 18.)

Willems A, De Groote F, Dumoulin M, Fils JF, Van der Linden P Aprotinin versus tranexamic acid in children undergoing cardiac surgery: an observational study.. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Oct 1;56(4):688-695. doi: 10.1093/ejcts/ezz088.)

Faraoni D, Meier J, New HV, Van der Linden PJ, Hunt BJ. Patient Blood Management for Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery: 2019 NATA Guidelines. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Dec;33(12):3249-3263. doi: 10.1053/j.jvca.2019.03.036. Epub 2019 Mar 20. PMID: 31076306

Mulaj M, Faraoni D, Willems A, Sanchez Torres C, Van der Linden P. Predictive factors for red blood cell transfusion in children undergoing noncomplex cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2014 Aug;98(2):662-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.089. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24968768.

Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, Goldstein SL. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr 7;10(4):554-61. doi: 10.2215/CJN.01900214. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25649155; PMCID: PMC4386245

Agus MS, Wypij D, Hirshberg EL, Srinivasan V, Faustino EV, Luckett PM, Alexander JL, Asaro LA, Curley MA, Steil GM, Nadkarni VM; HALF-PINT Study Investigators and the PALISI Network. Tight Glycemic Control in Critically Ill Children. *N Engl J Med*. 2017 Feb 23;376(8):729-741. doi: 10.1056/NEJMoa1612348. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28118549; PMCID: PMC5444653.

Chen L, Li T, Fang F, Zhang Y, Faramand A. Tight glycemic control in critically ill pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018 Mar 4;22(1):57. doi: 10.1186/s13054-018-1976-2. PMID: 29501063; PMCID: PMC5835325.