

Válaszok Professzor Dr. Forster Tamás opponensi kérdéseire

Köszönöm Professzor Úr bírálatát és értékelését. Kérdéseire a következőket válaszolom.

A Professzor Úr első kérdése: „Milyen kivizsgálási protokollt tartana megfelelőnek a kardiopulmonális érintettség pontosabb megítélésére?”

A kardiopulmonális érintettség szisztémás sclerosisos betegek közötti rendszeres és protokollszerű szűrését a kórképek vizsgálataink által is alátámasztott prognosztikai szerepe indokolja. Eredményeink alapján a kivizsgálási protokollnak nem elégséges a pulmonális hipertónia igazolására koncentrálnia, hanem az intersticiális tüdőérintettség és a primer szívérintettség mellett a koronáriabetegség irányában is diagnosztikus lépéseket kell tartalmaznia. Ismerve a kórképek egymással jelentős átfedést mutató klinikumát és a non-invazív vizsgálmódszerek korlátait, ez egy egymásra épülő, szisztematikus rendszer formájában kivitelezhető, amely a klinikum alapján azonosítja azokat a betegeket, akiknél a kardiopulmonális érintettség felmerül, „lehetséges”. (1. ábra) A non-invazív diagnosztika szerepe kiemelni a „valószínű” betegeket. A szűrőprotokoll részeként alkalmazott echokardiográfia és légzésfunkciós vizsgálat orientáló diagnosztikus lépéseket tesznek lehetővé, melyek alapján a potenciális kórképek szempontjából érintett betegeket kiemeljük. Ebben a szűkített betegcsoportban történik meg aztán a kórképek igazolása, szemi-invazív ill. invazív diagnosztikus módszerek segítségével, melyek használata természetesen csak azokban az esetekben jogos, ahol a kórkép igazolásának terápiás következménye is van.

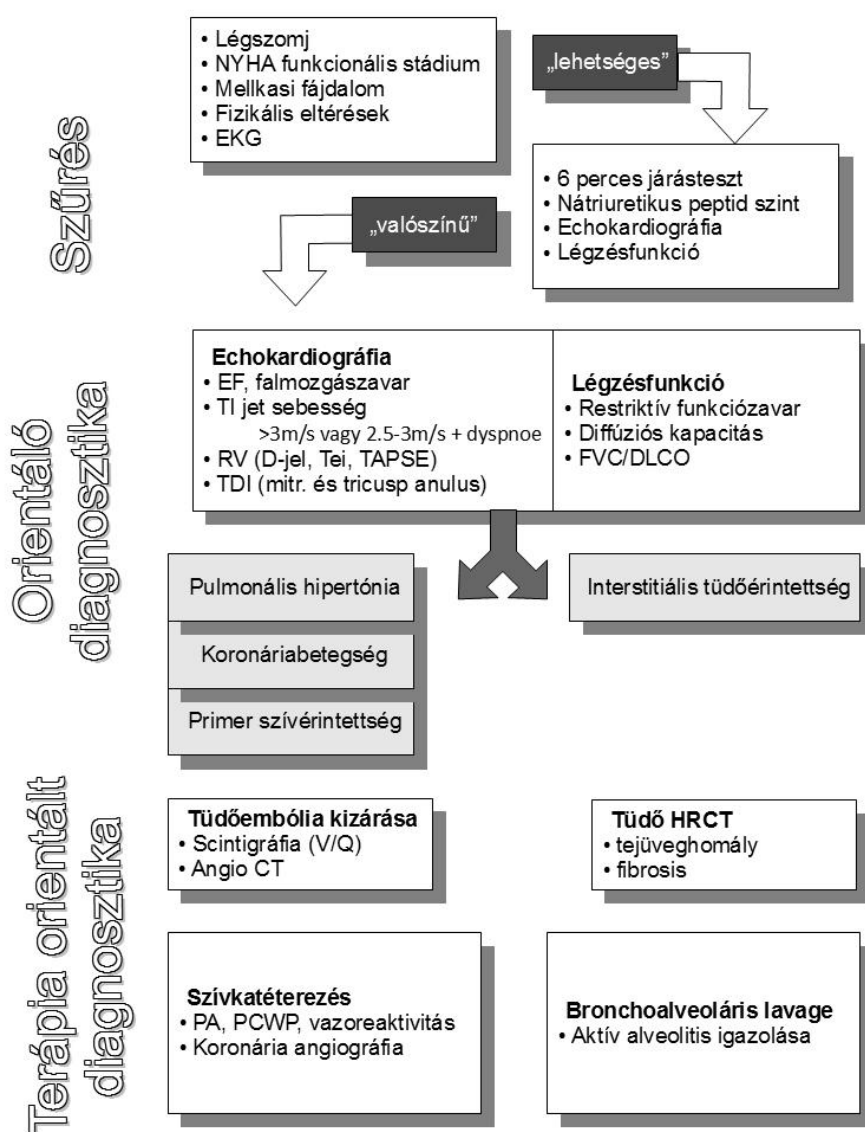
Az aktuális nemzetközi ajánlások szerint az SSc-s betegcsoportban a PAH gyakori előfordulása miatt rendszeres évenkénti szűrővizsgálat vizsgálat indokolt, függetlenül attól, hogy a betegnek vannak-e ilyen jellegű panaszai. (1) Egyes non-invazív módszerek PAH-diagnosztikában játszott pontos szerepének vizsgálata volt a célja az AC-052-510 DETECT vizsgálatnak, melyben a hazai centrumok között munkacsoportunk is részt vett. Így az egyes EKG eltérések, a 6 perces járásteszt, bizonyos echokardiográfiás paraméterek és a nátriuretikus faktor szintek diagnosztikai értékét illetően e tanulmány eredményeitől várunk pontosabb információt.

Az echokardiográfia szerepe megkerülhetetlen ebben a diagnosztikai sorban. A konvencionális és a szöveti Doppler echokardiográfia olyan értékes adatokat nyújt, mely más módszerekkel össze nem vethető mértékben kiemeli a szerepét ebben a betegcsoportban. A pulmonális nyomás meghatározásán kívül alkalmas a bal kamrai szisztolés és/vagy diasztolés funkciózavar, a szegmentális falmozgászavarok, a billentyűbetegségek, az esetleges pericardiális folyadék kimutatására, melyek külön-külön, vagy kombinációban is magyarázhatják e betegek panaszait, illetve csökkent funkcionális kapacitását.

A funkcionális kapacitás kvantifikálásában illetve a myokardiális ischemia kimutatásában a hagyományos ergometriánál nagyobb szerepe lehet a spiroergometriának, mely alkalmas lehet

annak megállapítására, hogy a beteg terhelhetőségét dominálónan kardiális vagy pulmonális tényezők korlátozzák-e. Érdekes módon e sokoldalú módszer még nem vált rutinszerűvé az SSc-s betegek gondozásában. Széles körben elterjedt viszont a 6 perces járásteszt alkalmazása a funkcionális kapacitás megítélésére, ami különösen alacsony terhelhetőségű betegek esetében bír előnyökkel.

E non-invazív vizsgálatok eredményei alapján kerülnek kiválasztásra azon betegek, akiknél invazív vizsgálatok elvégzése is indokoltnak tűnik. Saját vizsgálataink alapján SSc-s betegcsoportban a terápia orientált (invazív) diagnosztikának a kórképek gyakran átfedő tünettana és az igen különböző terápiás konzekvenciák miatt ki kell terjednie a pulmonális hipertónia és a koronáriabetegség együttes diagnosztikájára, ami a gyakorlatban a jobb szívfél katéterezés és a coronarographia együttes alkalmazását jelenti.



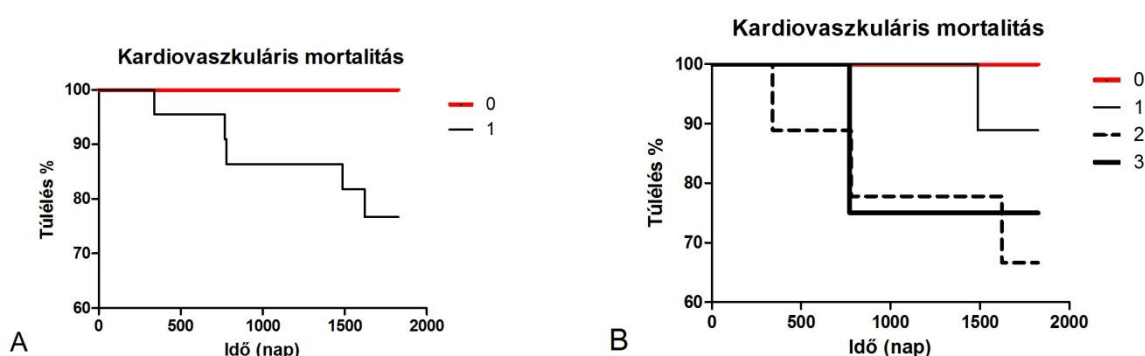
1. ábra A kardiopulmonális rendszer érintettségének vizsgálati sémája szisztémás sclerosisban

Második kérdés: „Van-e a jelöltnek adata ezen betegek utánkövetéséről, vajon a kombinációban jelentkező kórformák befolyásolták-e a klinikai lefolyást vagy a túlélést? Szerintem klinikai szempontból ez a releváns probléma, másrésről a jelölt adhatott volna javaslatot is a szűrési protokollra is, ami igazán előremutató lett volna.”

A beteganyag követésével kapcsolatos adataink nem kerültek publikálásra, ennek előkészítése folyamatban van.

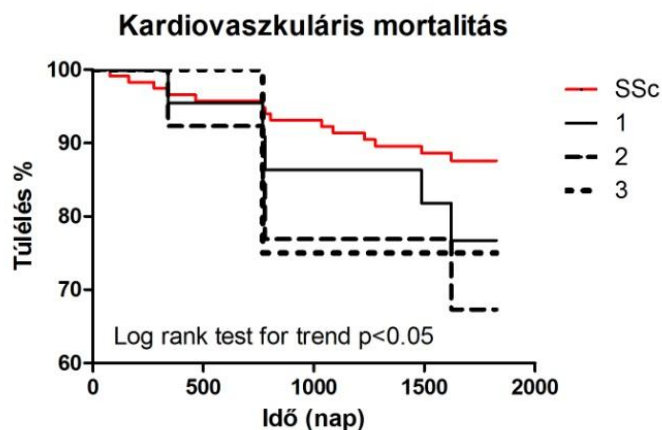
A betegek 5 éves követése során 23 halálesetet regisztráltunk. A betegek elsődleges halálokaként 3 esetben malignitás, 3 esetben pulmonális érintettséghez kapcsolódó infekció, 1 esetben intracerebrális vérzés és 1 esetben súlyos malabsorptio és 1 esetben baleset szerepelt. Igazolt kardiovaszkuláris halál 8 esetben fordult elő, míg 6 esetben egyéb ismert ok hiányában kardiovaszkuláris okot feltételeztünk.

Azon betegek közt, akiknél a katéteres vizsgálat negatív eredményű volt, kardiovaszkuláris haláleset nem következett be. (2. sz. ábra)



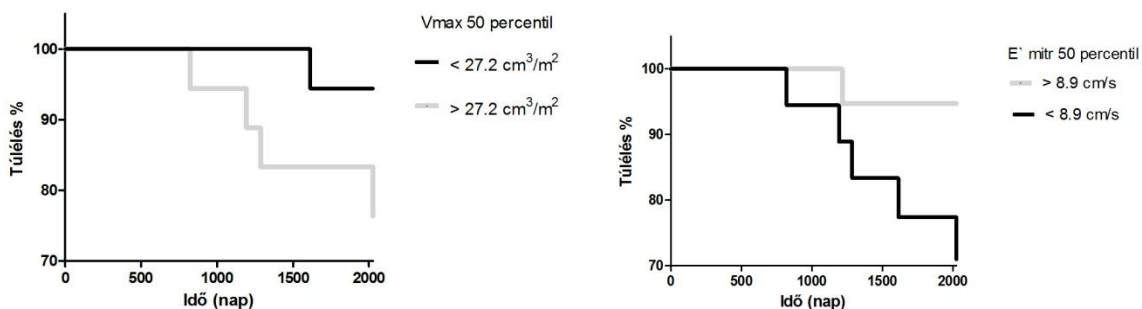
2. ábra A szívkatéteres vizsgálatra került 30 SSc-s beteg túlélési adatai a vizsgálat eredménye szerinti csoportosításban. (A) a katéterezés során negatív eredményű betegek közt (piros 0) kardiovaszkuláris halálozás nem jelentkezett. (fekete 1) görbe jelezzi azon betegek túlélését, akiknél a katéteres vizsgálat során koronária atherosclerosist, pulmonális artériás hipertóniát vagy mikrovaszkuláris diszfunkciót igazoltunk. (B) a katéteres vizsgálat utáni követési adatok a vizsgálat során igazolt eltérések (koronária atherosclerosist vagy pulmonális artériás hipertónia vagy mikrovaszkuláris diszfunkció) számának függvényében

A kombinációban jelentkező kórformák esetén a teljes betegcsoportban szignifikáns trend volt kimutatható a magasabb halálozás tekintetében aszerint, hogy a vizsgálati protokoll során a három vizsgált eltérés (koronária atherosclerosist vagy pulmonális artériás hipertónia vagy mikrovaszkuláris diszfunkció) közül hány került igazolásra. (3. sz. ábra)



3. ábra A szisztémás sclerosisos betegek túlélése a katéterezés során igazolt eltérések számának függvényében, a teljes kohort túlélési adataihoz (piros, SSc) képest. A szívkatéterezéssel igazolt eltérések száma (koronária atherosclerosis, pulmonális artériás hipertónia vagy mikrovaszkuláris diszfunkció) a halálozás tekintetében szignifikáns trendet mutatott. **Jelzések:** a túlélés legalább egy (1), legalább két (2) vagy három (3) kóros lelet együttes jelenléte esetén. (koronária atherosclerosis, pulmonális artériás hipertónia vagy mikrovaszkuláris diszfunkció, 2: az előbbieket kettős kombinációja, 3: hármas kombinációban észlelt eltérés) összevetve a teljes kohort túlélésével. (piros SSc)

A bal kamrai diasztolés funkció jellemző paramétereinek diagnosztikus értékével foglalkozó vizsgálatunk utánkövetése során a bal pitvar mérete (V_{max}) és a mitrális anuláris E' szöveti Doppler paraméter értékével kapcsolatban tudtunk a mortalitásra kifejtett prediktív hatást kimutatni. Ezek többszörös regressziós modellben a mortalitás szignifikáns meghatározói, (HR: 1.103 $p=0,025$ és HR: 0.417 $p=0,02$, 4. ábra) míg a bal szívfélben mért E/E' ebben az analízisben nem mutatott egyértelmű összefüggést a túléléssel.



4. ábra A bal kamrai diasztolés funkció jellemzői közül Cox regressziós modellben az szisztémás sclerosisos betegek túlélésével kapcsolatot mutató paraméterek (a testfelszínre számított bal pitvari volumen index (V_{max}) és a mitrális anuluson laterálisan mért szöveti Doppler E' sebesség) és a túlélés összefüggése. A Kaplan-Meier görbék a betegcsoport túlélési görbéit mutatják be a mért érték 50-es percentile alapján képzett csoportokban

A pozitív szívkatéteres vizsgálati eredményű kardiovaszkuláris érintettség szempontjából magas rizikójú sclerodermás betegek szűrésére alkalmas paraméterek prediktív erejét többszörös változós bináris logisztikai regressziós modellekben vizsgáltuk, a kovariánsok nagy száma miatt, illetve a közöttük fennálló feltételezhetően többszörös összefüggések miatt, a modellben szereplő jellemzőket a valószínűségi arányon alapuló lépésként („Backward conditional – likelihood ratio”) módszerrel csökkentettük. A 30 katéteres vizsgálatra került beteg esetében a „kóros” katéteres vizsgálati eredmény - azaz a három vizsgált kórkép valamelyike - jelenlétével a

légzésfunkciós vizsgálat során nyert FVC értéke (OR 1.067, $p=0.046$), míg önmagában a PAH diagnózisával a légzésfunkción mért FVC/DLCO érték (OR: 32.06 $p=0.013$) mutatott összefüggést. A két összefüggés közül az előbbi úgy is értelmezhető, hogy az alacsonyabb vitálkapacitású, restriktív légzészavarban szenvedő betegek esetében kisebb valószínűséggel áll katéteres vizsgálattal kimutatható kórkép a dyspnoes panaszok hátterében, ugyanakkor az OR kis értéke miatt ez az összefüggés a diagnózis predikciójára nem alkalmas. Sem a koronáriabetegség sem a mikrovaskuláris diszfunkció tekintetében nem találtunk egyértelmű, önálló predikciós értékkel rendelkező jellemzőt.

Ezeket az eredményeket a vizsgálatról készült közleményben terjedelmi okok miatt nem közöltük. Fontosnak tartom itt hangsúlyozni, hogy a vizsgálati protokoll eredményeinek értékelésébe a 90 katéteres vizsgálatra nem került beteg adatai egyértelmű kimeneti változó hiányában nem kerültek be, így a teljes betegcsoportra vonatkoztatott értelmezés nem helytálló. A vizsgált minta így kis létszáma alapján is korlátozottnak tekinthető.

A fentiek mellett a követéses vizsgálati eredményeink alapján a kivizsgálási protokollban számos hasonló eredményű vizsgálattal összhangban kiemelt szűrő szerepet kap a nátriuretikus peptid szint meghatározása, melynek normális értéke esetén komoly negatív predikciós szerepe lehet. Ugyanakkor, mivel szintje mind bal, mind jobb kamrai diszfunkció esetén megemelkedik, további orientáló diagnosztikára nem alkalmas. (Ezzel kapcsolatos eredményeink ezidáig nem kerültek publikálásra)

3. Kérdés: A jobb szívfél funkció meghatározására miért nem használta a tricuspidalis E/E' paramétert, mely irodalmilag szintén egy elfogadott mérési lehetőség?

A kamrák diasztolés funkciójának megítélése sok szempontból még kiforratlan, ugyanakkor egyértelmű klinikai jelentősége okán az irodalomban jelenleg is intenzíven kutatott és vitatott terület. A bal kamra diasztolés funkciójának megítélésére a mitrális beáramlási görbe korai és késő diasztolés sebességértékeinek használata (az E/A érték) a diasztolés funkció kvantifikálását csak szűk határokon belül teszi lehetővé. A diasztolés diszfunkció teljes spektrumán csak ordinális változóként (károsodott relaxáció, pszeudonormálizáció, restriktív minta) történő jellemzésre ad lehetőséget. A szöveti Doppler mérések diasztolés sebességértékei ugyanakkor a kamra disztenziibilitásának jobb meghatározását teszik lehetővé. A TDI mérések bal kamrai relaxációval (E') és a bal kamrai töltőnyomással (E/E') történő összefüggését nagyszámú adat igazolta. Az E' paraméter szemben az előbbi beosztással a diasztolés diszfunkciót lineálisan kvantifikáló paraméterként használható. Ugyanakkor a jobb kamrai diasztolés funkció és az említett paraméterekkel analóg módon, a tricuspidális anuluson, illetve a tricuspidális beáramlás Doppler jeléből mért sebességek összefüggése kevésbé alátámasztott.

Több irodalmi adat támasztja alá, hogy a tricuspidalis E/E' érték jó korrelációt mutat a jobb pitvari középnyomással illetve a jobb kamrai töltőnyomással. Ugyanakkor az E' paraméter a jobb kamrai izomzat relaxációs készségét jellemzi, így értéke már Grade I. diasztolés funkciózavar („károsodott relaxáció”) esetén is csökken. A terhelés indukálta pulmonális hipertóniás

betegcsoportban mért csökkent E' sebesség a szubendokardiális rostok károsodásának korai jele, amit a jobb kamrai nyomásterhelésre fellépő, átmeneti emelkedése vált ki. Ebben a betegcsoportban a jobb pitvari nyomás nyugalomban típusosan nem emelkedett, így az E/E' érték a betegek nagy részében normálisnak bizonyul. Összességében, az említett paraméter nem javasolható általában a jobb kamrai diasztolés funkció megítélésére (mint ahogy a mitrális E/E' sem a bal kamrai relaxációs készség, hanem a bal kamrai töltőnyomás jellemző paramétere). Használatát a gyakorlatban a jobb pitvari nyomás becslésére javasolják, különösen abban az esetben, ha subcostalis ablak hiányában, vagy gépi lélegeztetett betegeknél a vena cava inferior tágassága ill. a tágasság légzésszinkron változásai nem használhatók fel erre a célra.

4. Kérdés: Van-e a jelöltnek tapasztalata noninvazív úton történő CFR meghatározásban, használtak-e ilyen módszert a vizsgálatok során? Ismer-e vizsgálatot az invazív és noninvazív módszerek értékének összehasonlításáról?

A disszertáció alapjául szolgáló vizsgálatok során, non-invazív CFR meghatározást nem végeztünk. Személyesen nekem ilyen vizsgálatokkal kapcsolatos számottevő tapasztalatom nincs.

Ugyanakkor több vizsgálat kísérelte meg a koronária vazoreaktivitás non-invazív vizsgálatát SSC-s betegekben. (2-4) A bal koronária elülső leszálló ágának Doppler jelét vizsgálva, a nyugalmi és hiperémizáló infúzió (dipyridamol vagy adenozin) adásával a koronária áramlási rezerv meghatározható. (5-9) A diasztolés koronária áramlás transzthorakális echokardiográfiás vizsgálatának kivitelezhetősége szuboptimális, azonban második harmonikus technológia és a Doppler jelet felerősítő kontrasztanyag felhasználásával ez javítható (CFR_{echo}).

Caiati és munkatársai ezen módszer és az intrakoronáriás Doppler-dróttal történő invazív CFR összevetésében a betegek 100%-ában a non-invazív módszert kivitelezhetőnek és jól reprodukálhatónak találták. A két módszer közt jó megfeleltethetőséget észleltek. (7) Lethen és munkatársai szintén magas korrelációt tudtak kimutatni a két módszer közt, angioplasztika előtt és azt követően is. (10)

A non-invazív CFR meghatározással kapcsolatos általános limitáló tényező, hogy a vizsgálat elvégzése során nem történik a nyomásértékek folyamatos kontrollja, ami a különböző vazodilatátor anyagok adását követően mért sebességértékek értékelését megnehezíti. Ugyanígy az echokardiográfiás módszer a disztális koronária nyomás ismeretének hiánya miatt a myokardiális rezisztenciaértékek becslésére nem alkalmas. Szintén fontos korlátozó szempont a koronária anatómia előzetes vizsgálatának hiánya. A koronária eltérések akár tünetmentes betegekben is jelentős számban előfordulhatnak, emellett a miokardiális diszfunkció és a koronáriabetegség jelentős átfedést mutat ebben a betegcsoportban. (12;13)

A fentiek alapján is egyértelmű azonban a kontrasztanyaghasználatos echokardiográfián alapuló non-invazív CFR mérés haszna, ami miatt a módszer betanulását és beállítását megkezdtük intézetünkben és remélhetőleg az a közeljövőben már klinikai kutatások végzésére is alkalmas lesz.

Végezetül ismételten köszönöm Professzor Úr értékes bírálatát. Bízom benne, hogy kérdéseire kimerítő válasszal szolgáltam.

dr. Komócsi András

Pécs, 2012. május 24.

Reference List

- (1) McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004 Jul;126(1 Suppl):14S-34S.
- (2) Sulli A, Ghio M, Bezante GP, Deferrari L, Cravotto C, Sebastiani V, et al. Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Apr;43(4):505-9.
- (3) Montisci R, Vacca A, Garau P, Colonna P, Ruscazio M, Passiu G, et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003 Sep;62(9):890-3.
- (4) D'Andrea A, Caso P, Cuomo S, Scotto dU, Scarafile R, Salerno G, et al. Myocardial and vascular dysfunction in systemic sclerosis: the potential role of noninvasive assessment in asymptomatic patients. *Int J Cardiol* 2007 Oct 18;121(3):298-301.
- (5) Montisci R, Ruscazio M, Lai S, Vacca A, Cauli A, Passiu G, et al. Effect of a single IV administration of L-propionylcarnitine on myocardial microcirculation assessed by coronary flow velocity reserve measurement in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Clin Ther* 2007 Jan;29(1):163-71.
- (6) Caiati C, Zedda N, Cadeddu M, Chen L, Montaldo C, Iliceto S, et al. Detection, location, and severity assessment of left anterior descending coronary artery stenoses by means of contrast-enhanced transthoracic harmonic echo Doppler. *Eur Heart J* 2009 Jul;30(14):1797-806.
- (7) Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, et al. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol* 1999 Oct;34(4):1193-200.
- (8) Caiati C, Cioglia G, Montaldo C, Zedda N, Rubini G, Pirisi R, et al. Correlation of 99mTc-sestamibi SPECT myocardial perfusion imaging with absolute coronary flow reserve by a new noninvasive Doppler method in patients with stenoses of the left anterior descending coronary artery. A preliminary report. *Cardiologia* 1999 Sep;44(9):809-16.

- (9) Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Bina A, Iliceto S. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation* 1999 Feb 16;99(6):771-8.
- (10) Lethen H, Tries HP, Brechtken J, Kersting S, Lambertz H. Comparison of transthoracic Doppler echocardiography to intracoronary Doppler guidewire measurements for assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery for detection of restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2003 Feb 15;91(4):412-7.
- (11) Andersen GN, Mincheva-Nilsson L, Kazzam E, Nyberg G, Klintland N, Petersson AS, et al. Assessment of vascular function in systemic sclerosis: indications of the development of nitrate tolerance as a result of enhanced endothelial nitric oxide production. *Arthritis Rheum* 2002 May;46(5):1324-32.
- (12) Tarek e, Yasser AE, Gheita T. Coronary angiographic findings in asymptomatic systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006 Jul;25(4):487-90.
- (13) Komocsi A, Pinter T, Faludi R, Magyar B, Bozo J, Kumanovics G, et al. Overlap of coronary disease and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010 Jan;69(1):202-5.