

**A koponya/agysérülések kezelési irányelveinek
bevezetésének hatékonysága Magyarországon illetve a
külső kamrai drain fertőzésének kockázati tényezői**

PhD tézis

dr. Abayomi Sorinola

**Idegsebészeti Klinika
Klinikai Központ
Pécsi Tudományegyetem**

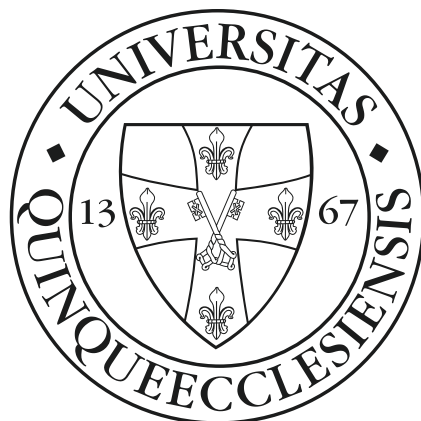
Témavezetők: Prof. Dr. Büki András D.Sc.; Dr. Czeiter Endre Ph.D.

Programvezető: Prof. Dr. Büki András D.Sc.

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel D.Sc.

Pécs

2019



1. BEVEZETÉS

1.1. Koponyasérülés ellátási irányelvek Magyarországon

A traumás agykárosodás (TBI) a halálozás és a fogyatékoság egyik fő oka a világban, amely jelentős közegészségügyi és társadalmi-gazdasági jelentőséggel bír. A TBI a becslések szerint a fiatalok halálozásának és fogyatékoságának elsődleges oka. Az Európai Unióból származó TBI-re vonatkozó epidemiológiai adatok szűkösek, de a TBI-vel kapcsolatos kórházi kezelés előfordulási gyakorisága körülbelül 235/100 000/év, bár jelentős eltérések vannak az egyes európai országok között.

A súlyos intracraniális trauma előfordulása, társadalmi szociális terhelése Magyarországon magas, különösen a középkorú férfiaknál, a fiatal, aktív populációban pedig a vezető halálokot jelenti. A TBI betegek előfordulási gyakorisága Magyarországon 140/100 000/év. Az enyhe, közepes és súlyos esetek aránya 67%, 23% és 11%. Magyarországon rendkívül magas a halálozási arány (case fatality ratio, CFR) is: a kórházi TBI-esetek becsült CFR-je 2002-ben 45% volt. Az Egészségügyi Minisztérium 2006-ban bevezette a koponya/agysérülések ellátására vonatkozó irányelvet. Az USA-beli Brain Trauma Foundation ajánlásai alapján készült, és a betegek prehospitális és kórházi kezelésére összpontosított.

1.2. A külső kamrai drain fertőzésének kockázati tényezői

A súlyos koponyasérült betegeknél az intrakraniális nyomás (ICP) monitorozásában és kezelésében gyakran alkalmazzák a ventriculostomiát. Az Egyesült Államokban évente átlagosan mintegy 20.586–25.634 (24,380) külső kamrai drain beültetése történik.

A külső kamrai drain (EVD) alkalmazása a TBI ellátási protokollok sarkalatos pontja; az EVD fertőzések az EVD alkalmazásának komplikációi közé tartoznak, ugyanakkor hatásuk az alapbetegség kimenetelére nem kellően ismert. Az EVD-fertőzés aránya 0% és 22% között mozog, ami a költségek, a kórházi tartózkodás, a morbiditás és a halálozás jelentős növekedését eredményezi.

Az EVD fertőzés elkerülése és a költségek csökkentése érdekében az EVD alkalmazását gyakran elkerülik, annak ellenére, hogy az EVD javítja a TBI betegek prognózisát. Sajnos az EVD-fertőzésekkel kapcsolatos bizonytalanságok növelik az EVD alkalmazásának mellőzését. Azok az esetek, amikor a fertőzéstől való félelem valóban indokolt nem/nehezen különböztethető meg az olyan esetektől, amikor az EVD-fertőzés kockázata elfogadhatóan alacsony, és ezáltal a drain alkalmazásának elmaradása a beteg prognózisát egyértelműen rontja.

Az EVD alkalmazás hatékonyságával kapcsolatos ismeretek heterogenitása és a fertőzéssel kapcsolatos szövődmények bizonytalansága miatt további kutatásokra van szükség.

1.3. A keringésbe jutó diagnosztikus protein biomarkerek felnőttkori enyhe traumás koponya/agysérülésekben

Enyhe traumás agykárosodás (mTBI) az összes TBI több mint 80% -át jelenti. A napjainkban rendelkezésre álló sürgősségi diagnosztikai eszközök alappillére továbbra is a computer

tomográfia (CT). Azonban a CT nem mindig áll rendelkezésre, sugárterhelést jelent, és viszonylag költséges, különösen, ha tekintetbe vesszük, hogy csupán az alanyok kis aránya (~ 10%) esetében igazolódik intracranialis elváltozás.

Az enyhe TBI-vel rendelkező betegek hatékonyabb diagnosztikájának és kezelésének szükségessége – valamint a szükségtelen CT-vizsgálatok és az orvosi költségek csökkentése iránti igény, (betegellátás és a biztonság veszélyeztetése nélkül) – megteremtette az alapját a vérből könnyen gyorsan, megbízhatóan kimutatható protein biomarkerek keresésének. A TBI patofiziológiájának különböző aspektusaihoz kapcsolódó biomarker profilok azonosítása klinikai értékkel is bírhat a TBI pontosabb jellemzése, kategorizálása szempontjából, ezáltal optimalizálva az orvosi döntéshozatalt, és megkönnyítve az individualizált és célzott terápiás beavatkozást. Az elmúlt évtizedekben fokozott erőfeszítések történtek új keringő protein markerek azonosítására TBI-ben, melyek egyre több molekulát azonosítottak és javasoltak, ami az S100B beépülését eredményezte a skandináv Neurotrauma- irányelvekbe. Mindazonáltal jelenleg a biomarkerek szerepe a TBI-ben még mindig elsősorban a kutatási területre korlátozódik, széleskörű klinikai gyakorlatban történő elterjedésükhöz további magas színvonalú – a hatékonyságukat igazoló – evidenciák szükségesek.

Jelen tanulmányunkban azokra a markerekre koncentráltunk, amelyek esetében már napjainkban is ígéretes tudományos bizonyítékok állnak rendelkezésre, és így valószínűleg gyorsan átvihetők a klinikai gyakorlatba, nevezetesen az S100B, glial fibrilláris savas fehérje (GFAP), neuronspecifikus enoláz (NSE), ubiquitin C -terminális hidroláz-L1 (UCH-L1) és Tau és neurofilament fehérjék.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Traumás koponya/agysérülések kezelési irányelvei Magyarországon

1. A célunk az volt, hogy az irányelvek bevezetésének hatását/hatékonyságát a magyar súlyos koponyasérült betegek ellátására, halálozási arányára feltárjuk.

A külső kamrai drain fertőzésének kockázati tényezői

2. Vizsgálatunk célja azon kockázati tényezők azonosítása volt, amelyek potenciálisan befolyásolhatják az EVD-fertőzés előfordulását, és ezekre alapozva olyan modellt hoztunk létre, amely a jövőbeni tanulmányokban felhasználható az egyes kockázati tényezők objektívebb egyedi és együttes hatásának megítéléséhez és ezáltal a külső kamrai drain súlyos koponyasérültek körében történő alkalmazási irányelveinek pontosításához.

Protein biomarkerek felnőttkori enyhe traumás koponya/agysérülésekben

3. Metaanalízisünk fő célja az volt, hogy átfogóan összefoglalja és kritikusan értékelje a vérben található protein biomarkerek alkalmazhatóságára vonatkozó bizonyítékokat az agykárosodás diagnosztizálására – felnőtt, CT-vel diagnosztizált enyhe koponyasérültek esetében.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. A traumás koponya/agysérülések kezelésének irányelveinek bevezetése Magyarországon

3.1.1. Eset definíció

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP), az egyetlen intézmény, amely a magyarországi fekvőbeteg-traumatológiai ellátás finanszírozásáért bocsátotta rendelkezésünkre a megfelelő adatokat. A TBI súlyosságának értékelése ebben a vizsgált adatállományban nem volt lehetséges, mivel az OEP által gyűjtött/szolgáltatott adatok nem tartalmazzák a Glasgow kóma skála (GCS) értéket. Ehelyett a súlyos TBI-eseteket (sTBI) a klinikai intervenció kódok alapján határoztuk meg. Azokat a betegeket, akik S06 kóddal rendelkeztek – az intrakraniális sérülés kapcsán külső kamrai drain került alkalmazásra – súlyos koponyasérülteknek tekintettük. Az összes ilyen módon definiált súlyos koponyasérült adatai 2004.01.01. és 2010.12.31. között az összes magyarországi fekvőbeteg ellátó intézményből bekerültek az adatbázisunkba. Az egyes betegek azonosításra alkalmas személyi adatai anonimizálásra kerültek. Azon súlyos koponyasérült betegek, akik a helyszínen vagy a kórházba érkezés előtt haltak meg, nem kerültek a vizsgálatunkba.

3.1.2. Betegellátó központ definíciója

Az sTBI- ellátásban részt vevő intézményeket az általuk priméren ellátott betegek száma jellemezte. Az sTBI betegek útvonalainak értékelésével megkülönböztettünk TBI ellátó központokat és másodlagos ellátó intézményeket. A legnagyobb intézmények az összes beteg 50%-át kezelték, - ezeket tekintettük ellátó központoknak – míg a többi intézmény a másodlagos ellátó kategóriába került.

3.1.3. Halálozási arány (case fatality rate (CFR)) meghatározások

A CFR-t az sTBI betegek elsődleges kórházi felvétele után egy hétre, egy hónapra és hat hónapra számítottuk ki. Adott évre vonatkozóan az egész országra vonatkozó korcsoport és nemek szerinti CFR-eket is kiszámítottuk. Az ellátó központ és másodlagos ellátó intézmény specifikus CFR-eket is kiszámítottuk, és a chi-négyzet teszt segítségével összehasonlítottuk. Az ellátás központosításának indikátoraként (az elsődleges központokba felvett betegek száma a másodlagos ellátó intézményekbe bevont betegek száma), az elsődleges és másodlagos centrum specifikus CFR-eket számítottunk a teljes vizsgálati időintervallumra (2004-2010) illetve az irányelv bevezetés előtti (2004-2006). valamint az utáni (2007-2010) periódusra. Az egyes időintervallumokra vonatkozó eredményeket ugyancsak chi-négyzet próbával hasonlítottuk össze.

3.1.4. Statisztikai analízis

A betegek demográfiai jellemzőinek potenciális zavaró hatását kiküszöbölendő a CFR-ek mögött álló tényezőket többváltozós logisztikus regressziós modellekkel vizsgáltuk, ahol az sTBI- betegek neme és kora, az első befogadó intézmény szintje (központként vagy másodlagos intézményként besorolva) és a felvétel időpontja (az irányelv bevezetése előtti illetve utáni) voltak a figyelembe vett változók. A statisztikai tesztek eredményeit szignifikánsnak tekintettük, ha a kapott P-érték kisebb volt, mint 0,05. Az összes statisztikai számítást a PASW Statistics 18 szoftverrel végeztük.

3.2. A külső kamrai drain fertőzésének kockázati tényezői: Modell kidolgozása a jövőbeli vizsgálatokhoz

3.2.1. Keresési stratégia

A kamrai drain fertőzésekkel kapcsolatos releváns kutatásokra szisztematikus keresést végeztünk a PubMed és a Google Scholar adatbázisokban (1966-tól 2017 augusztusáig). A keresési stratégiában használt kulcsszavak a következők voltak:

1. Infections + (ventricular drain, ventriculostomy related, external ventricular drain, ventricular catheter and extra-ventricular drain) és
2. Az alábbiak közül az egyik (traumatic brain injury, Intensive care (ICU) patients', neuro-intensive care (NICU) patients, head injury, brain injury, cerebral hemorrhage, sub-arachnoid hemorrhage).

3.2.2. A releváns klinikai kutatások kiválasztása

A kulcsszavak kombinációja 328 hivatkozást generált a PubMeden és 276-ot a Google Scholaron. A 604 referencia közül 28 volt releváns a cím és az absztrakt szűrés után. A 28 kiválasztott releváns cikk hivatkozásait áttekintve további 4 új releváns cikket találtunk. A 32 releváns cikket megvizsgáltuk; az adatok gyűjtéséhez és elemzéséhez azokat választottuk ki, amelyekben a feltételezett kockázati tényezők többváltozós elemzését (is) elvégezték, illetve amelyek a pozitív leoltást/tenyésztést a diagnózi kötelező feltételének tartották. Végül húsz cikket választottunk ki az analízisünkhöz. A 20 klinikai vizsgálat kumulatív mintamérete 5113 beteg volt, átlagosan 164,5.

3.3. Keringésben lévő protein biomarkerek vizsgálata enyhe koponya/agysérült felnőttek akut ellátásában: 'living systematic review' és meta-analízis

3.3.1 Információ-források

Kereséseket folytattunk az Ovid MEDLINE® (1946 – 2016 októberéig), OVID Embase (1980 - 2016. októberéig), OVID EBM Reviews (2016. októberéig) és a Cochrane Library (2016. októberéig) adatbázisokban. A lehetséges folyamatban lévő vizsgálatokhoz és tanulmányokhoz a WHO nemzetközi klinikai vizsgálatok nyilvántartási platformját (ICTRP) (2016. novemberéig) és a ClinicalTrials.gov nyilvántartást kerestük (2016. novemberéig).

3.3.2. A klinikai tanulmányok szelekciója

Két szakértő önállóan vizsgálta a keresési stratégia által azonosított minden publikáció címét és absztraktját. A második szakaszban a teljes szöveg tanulmányozásával kiválasztották a megfelelő tanulmányokat. A két szerző között felmerült nézeteltéréseket viták vagy szükség esetén egy harmadik reviewer bevonásával oldották meg. Olyan klinikai tanulmányok kerültek végül beválogatásra, amelyek minden tekintetben megfeleltek egy előzetesen meghatározott kritériumlistának: felnőtt enyhe koponyasérülés diagnózisával a sürgősségi osztályra került betegeket involváló klinikai tanulmány, amelynek esetében leírásra kerültek a felvételi CT

eredményei, valamint legalább egy biomarker molekula mérése történt a vérkeringésből a következők közül (S100B, GFAP, NSE, UCH-L1, tau és neuro-filament fehérjék) ugyancsak a beteg felvételekor.

3.3.3. Adatok kinyerése és módszertani minőség értékelése

Két szakértő egymástól függetlenül kivonta az adatokat egy adatfelvételi űrlap segítségével. A vizsgálat megtervezésével, a betegekre vonatkozó paraméterekkel és a biomarkerek jellemzőivel, a biomarker tesztelés elemzési szempontjaival és a tanulmány limitációival kapcsolatos releváns információkat gyűjtöttünk. Az enyhe TBI alkalmazott definíciójára és a feltárt CT rendellenességekre vonatkozó részleteket is kinyertük.

A mellékelt tanulmányok módszertani minőségét két értékelő különállóan értékelte a 'systematic review'-k esetében minőség ellenőrzésére gyakran alkalmazott (QUADAS-2) kérdőív diagnosztikus célú összefoglaló tanulmányokhoz kialakított módosított változatával, a Cochrane Collaboration által javasolt módon. Az esetleges eltéréseket egy harmadik szakértő bevonásával oldottuk meg.

3.3.4. Adatok szintézise

Az adatok feldolgozásához és statisztikai elemzésekhez a Review Manager 5.3 (Cochrane Collaboration, Koppenhága, Dánia) és a STATA 13.0 (StataCorp, Colleague Station, Texas, USA), szoftvereket használtuk a METANDI és MIDAS parancsokkal kiegészítve.

3.3.5. A bizonyítékok minősége

A 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)' értékelést használtuk biomarker vizsgálatok bizonyítékainak általános minőségének értékelésére. Az eredményeket a GRADEPro szoftverrel (3.2- es verzió, 2008) összegeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1 A traumás koponya/agysérülések kezelésének irányelvének bevezetése Magyarországon

A vizsgálati időszak alatt az egy hetes, egy hónapos és a 6 hónapos CFR szinte minden korosztályban változatlan maradt 2006 előtt és után, amikor az irányelvet bevezették.

Az egy hetes halálozás a férfiaknál a legmagasabb a negyedik és a kilencedik évtizedben volt. A nőknél a legmagasabb CFR-eket a harmadik és kilencedik évtizedben figyelték meg. Az egy hónapos CFR esetében a férfiaknál a legmagasabb értékeket a 90-es és a 95-ös korosztályokban nőknél ugyancsak, a 90-es és a 95-ös korosztályban figyeltük meg. A 6 hónapos halálozás tekintetében mind a nők mind a férfiak esetében ugyanezen korosztályok mutatták a legnagyobb vulnerabilitást.

Összesen 57 intézmény vett részt a tanulmányban, ebből 8 számított olyan központnak, amely a kezelések 50% -át biztosította. A központokban és a másodlagos ellátó intézményekben ellátottak arányát tekintve nőtt az ellátás központosítása (0,85 és 1,07; $p < 0,001$). (1. táblázat)

Az egy hetes, egy hónapos és a hat hónapos CFR a központokban 22,6%, 38,6% és 48,9% volt. A másodlagos ellátó centrumok egy hetes, egy hónapos és hat hónapos CFR-jei 21,7%, 35,9% és 47,6% voltak. Az egy hetes és a 6 hónapos CFR-ek esetében a különbségek nem voltak szignifikánsak ($p = 0,358$ és $p = 0,267$), azonban 1 hónap elteltével a központok CFR-je szignifikánsan magasabb volt ($p = 0,018$). Az ellátó központok és a másodlagos ellátó intézmények CFR-je nem mutatott szignifikáns változást, amikor összevetettük az irányelv bevezetése előtti és utáni időszakokat. (1. táblázat)

1. táblázat A 2006-os irányelv bevezetésének hatása a kezelés központosítására és a CFR arányokra.

	Teljes időtartam (2004-2010)	Irányelv előtt (2004-2006)	Irányelv után (2007-2010)	P-értékek*
Férfi/Nő	2.58 (5211/2019)	2.77 (2387/861)	2.44 (2824/1158)	0.015
Kor, Átlag \pm SD	60.89 \pm 19.23	59.01 \pm 19.30	62.41 \pm 19.04	<0.001
Központok/Másodlagos intézmények, (N/N)	0.97 (3551/3679)	0.85 (1492/1756)	1.07 (2059/1923)	<0.001
1 hetes CFR a központokban, N (%)	803 (22.6%)	349 (23.4%)	454 (22.1%)	0.454
1 hetes CFR a másodlagos intézményekben, N (%)	798 (21.7%)	377 (21.5%)	421 (21.9%)	0.803
1 hónapos CFR a központokban, N (%)	1369 (38.6%)	563 (37.7%)	806 (39.1%)	0.570
1 hónapos CFR a másodlagos intézményekben, N (%)	1322 (35.9%)	611 (34.8%)	711 (37.0%)	0.345
6 hónapos CFR a központokban, N (%)	1736 (48.9%)	709 (47.5%)	1027 (50.0%)	0.416
6 hónapos CFR a másodlagos intézményekben, N (%)	1753 (47.6%)	813 (46.3%)	940 (48.9%)	0.351

*A 2004-2006-os és a 2007-2010-es időszakok összehasonlítása

A többváltozós statisztikai értékelés szerint a betegek neme nem bizonyult szignifikáns prognosztikai tényezőnek a CFR-ek esetében, míg a magasabb életkor minden egyes vizsgált CFR esetében szignifikáns kockázati tényezőnek bizonyult. Sem az első befogadó intézmény szintje, sem az ápolási idő nem befolyásolta jelentősen a CFR-eket.

4.2. A külső kamrai drain fertőzésének kockázati tényezői: modell kidolgozása a jövőbeli vizsgálatokhoz

4.2.1. A kockázati tényezők osztályozása

Az elemzésre kiválasztott 20 cikk közül három vizsgálatban egyáltalán nem jelentettek szignifikáns összefüggést a vizsgált kockázati tényezők és az EVD fertőzés között többváltozós elemzés után. Összesen 15 kockázati tényezőt (10 beteggel kapcsolatos és 5 katéterrel kapcsolatos) azonosítottunk a vizsgálatunkban (**2. táblázat**). A legtöbb vizsgálatban igazolt kockázati tényezők az idegsebészeti beavatkozás és a katéterezés időtartama voltak.

4.2.2. A betegekkel kapcsolatos tényezők

Az életkort években mértük, és évenként 4% - 5,1% -os növekedést találtunk az EVD fertőzés kockázatában. A nők [P-érték: 0,02] háromszor olyan valószínűséggel voltak fertőzöttek, mint a férfiak.

Az 'életkor és nem kölcsönhatása'-t ugyancsak az EVD fertőzés kockázati tényezőjeként azonosították. Ugyanezen tanulmány szerint a női betegek esetében 6x nagyobb valószínűséggel fordult elő EVD-fertőzés, mint a férfi betegeknél (23,7% vs 3,1%, $p < 0,003$).

Az EVD fertőzések aránya magasabb volt azoknál a betegeknél, akiknél a *egyéb fertőzés* is kialakult, mint azoknál, akiknél nem. A *diagnózist* olyan kockázati tényezőként azonosították, amely magas a prevalenciával rendelkezik a betegek faktorai között, jelentősen befolyásolva a kamrai katéter fertőzés előfordulását. A *cerebrospinális folyadék (CSF) szivárgása* a behelyezés helyén, szintén feltárt kockázati tényező, összefüggésben állhat azzal, hogy a fertőzött betegek körében a katéter fertőzés többsége a katéter behelyezés helyén történt kolonizáció eredménye.

A *CSF mintavétel* nagyobb gyakorisága az EVD fertőzés kockázati tényezője. A CSF-et nem mindig az intézmény által megállapított protokoll szerint mintavételezték, amely elkerülhetetlenül növelte a katéter manipuláció gyakoriságát és következésképpen a fertőzés kockázatát. A *20 mmHg feletti intrakraniális nyomás (ICP)* a kamrai katéterfertőzés kockázati tényezője, de megemlíti ennek alternatív magyarázatát is, mégpedig, hogy a magas ICP-jű betegek esetében hosszabb ideig szükség lehet kamrai drainre, amely fertőzésre hajlamosítja őket.

A betegeknél történő egy vagy több *idegsebészeti beavatkozás* esetén a fertőzés kockázata szignifikánsan nagyobb volt, melynek oka az immunszuppresszió vagy a sebészeti beavatkozással járó trauma lehet.

Jelentős korreláció van a *közvetlenül az EVD behelyezése utáni CSF glükózsintek* – ha kevesebb, mint 50%-a a szérum glükózsintnek – fertőzési kockázatot jelent.

2. táblázat Az 1984 után közzétett eredmények alapján a külső-kamrai drain fertőzések azonosított kockázati tényezői

Kockázati tényezők	Arabi 2005	Bari 2017	Bota 2005	Camacho 2011	Filbotté 2004	Gozal 2014	Hagel 2014	Hoefnagel 2008	Holloway 1996	Kirmani 2015	Lo 2007	Mayhall 1984	Mounier 2015	Omar 2010	Paramore 1994	Park 2004	Peter 2016	Pople 2012	Rebuck 2000	Wright 2013	Szign. összesen
Betegekkel kapcsolatos faktorok/Populáció méret	84	256	638	119	311	498	218	228	584	130	199	172	101	87	161	595	100	434	215	144	
Nem		NS	NS	NS	NS		NS			NS	X			NS		NS				NS	1
Kor		NS	NS		X		NS			NS						NS	NS	NS		X	2
Kor & nem interakció																				X	1
Társfertőzések			X						X	X			X						NS		4
CSF szivárgás										NS			X			NS			NS		1
Idegsebészeti beavatkozás			X				NS		X	X		X		X			X				6
CSF mintavétel gyakorisága								X													1
ICP > 20mmHg												X							NS		1
Diagnózis			X		NS		NS		X			X				NS	NS	NS			3
Csökkent CSF glükóz						X															1
Katéter faktorok																					
Több katéter	X	NS							NS		X						X		NS		3
Katéter behelyezése kórházon kívül	NS															X					1
Katéter időtartama	NS			X	X		NS	X			NS	X	NS	X	X		X	X	NS		8
Katéter típusa							NS											NS	NS	X	1
Átmosás												X									1
Azonosított rizikófaktorok	1	_	3	1	2	1	_	2	3	2	2	5	2	2	1	1	2	1	_	3	

X - A vizsgált és szignifikáns tényezők

NS - A vizsgált, de nem szignifikáns tényezők

4.2.3. Katéter tényezők

A Wright és munkatársai által végzett vizsgálatban kétféle *típusú katétert* (standard és antibiotikum bevonattal ellátott) használtak. A standard katéterek esetében a fertőzés aránya 23,5%, az antibiotikummal bevont katétereknél pedig 4,3% volt. Ez 0,18 kockázati arányt és 19,2% -os abszolút kockázatsökkenést jelentett, miután a standard katéterről antibiotikum bevonattal ellátott katéterre váltottak.

Az intézményen kívüli katéter behelyezés esetében a kockázat nagyobb volt, mint az intézményen belüli esetében. Másrészt a katéter behelyezésének pontos helye a kórházon belül (ITO, műtő, sürgősségi osztály) nem befolyásolta jelentősen a betegek fertőzési arányát.

Egyes szerzők szerint, hogy ha a *katéterezés időtartama* hosszabb, az a katéter mikrobás fertőzését okozhatja, míg más vizsgálatok szerint a hosszabb időtartam a drain fertőződésének inkább következménye, mint oka.

A fertőzések aránya magasabb volt *több katétert* kapó betegeknél. A fertőzött betegek esetében csaknem kétszer annyi kamrai draint alkalmaztak, mint a nem fertőzötteknél.

Az irrigációt az EVD fertőzés kockázati tényezőjeként azonosították, ilyen esetekben a fertőzések valószínűleg a mikrobák retrográd mozgása révén kerülnek be a kamrába a katéterrendszer manipulálása közben.

4.3. Keringésben lévő protein biomarkerek vizsgálata enyhe koponya/agysérült felnőttek akut ellátásában: 'living systematic review' és meta-analízis

4.3.1. A tanulmányok leírása

Keresési stratégiánk összesen 7260 publikációt azonosított. A duplikátumok eltávolítása 5567 különálló közleményt eredményezett, ebből 90 került a teljes szövege alapján értékelésre és 26 klinikai tanulmány került végül bele a meta-analízisbe. Ezen vizsgálatokban a TBI-ben szenvedő betegek teljes száma 8127 volt, vizsgálatonként 50–1560 között (medián 170, interkvartilis tartomány (IQR) 104–258). Ezek közül 865 esetben igazolódott pozitív CT – átlagos prevalenciája 17% (medián 13%) (IQR 5% – 51%).

A bevont betegek kora 32 és 83 év között volt, tíz vizsgálatban, beleértve a gyermekeket és/vagy serdülőket (a beteg kora <18 éves) is. Az alanyok zömmel férfiak voltak (63%), kivéve a Thaler és munkatársai által végzett tanulmányt, amelynek esetében a nők aránya 68,7% volt. A vizsgálatok többsége előre meghatározta a vérvételek időpontját a sérülés időpontjához képest, ami általában bevonási kritériumot is jelentett, a minták többségét a sérüléstől számított 6 órán belül gyűjtötték össze (16 vizsgálat), átlagosan a 24,3 perc és 5 óra közötti intervallumban.

A legtöbb vizsgálatban egyetlen markert értékeltek (n = 21), míg 1 vizsgálat egyidejűleg 3 markert is értékelte. A beválasztott vizsgálatok közül 22 elemzett adatokat az S100B-ről (összesen 7754 TBI beteg), 4 a GFAP-ról (összesen 783 beteg), 3 az NSE-ről (314 beteg) és 2 az UCH-L1-ről (347 beteg). Kevés adat állt rendelkezésre a tau-ról (1 vizsgálat, amely mindössze 50 beteget tartalmazott), míg nem találtunk olyan vizsgálatot, amely a neuro-filamentum fehérjéket értékelte.

4.3.2. S100 kalciumköti fehérje B (S100 β)

Az S100B pontosságát az intrakraniális elváltozások kimutatására a CT vizsgálatokkal összehasonlítva 22 vizsgálatban (7754 beteg) értékelték. A szenzitivitás és a specificitás értékek 72% és 100%, illetve 5% és 77% között voltak. 6 study kivételével az összes többi azonos cut-off értéket használt (0.10-0.11 $\mu\text{g/L}$), amely a 95-ödik percentilise az egészséges referencia populáció értékeinek, és ezt hagyományosan alkalmasnak tartják, hogy megkülönböztesse a fiziológiás a patofiziológiás szérumkoncentrációkat. Hét tanulmány több különböző 'cut-off' értéket alkalmazott.

A méréseket/platformokat tekintve a legtöbb vizsgálat (13/22) egy automatizált elektrokemilumineszcencia immunvizsgálatot (ECLIA) használt: Elecsys® a Cobas 6000 platformon (Roche Diagnostics). Négy vizsgálat egy automatizált immunoluminometrikus assay-t alkalmazott (ILMA) egy Liaison® analizátoron (Diasorin), egy study-ban pedig a LIA®-mat (Sangtec® 100)-ot; egy másik vizsgálatban radioimmunoassay (Sangtec) míg egy harmadikban ELISA platform (Banyan Biomarkers, Inc.) került felhasználásra. Az egyik klinikai vizsgálatban összehasonlították a két automatizált immunanalízis (azaz a Diasorin és a Roche Diagnostics tesztek) analitikai teljesítményét – a két módszer szorosan korrelált és hasonló módon használhatónak bizonyult.

4.3.2.1. Az S100 β teljesítménye 0,10 - 0,11 $\mu\text{g/L}$ küszöbéréknél

Az S100B teljesítményének klinikailag releváns megítéléséhez azon 16 vizsgálat eredményeit, melyek a 0,10-0,11 $\mu\text{g/L}$ -es 'cut-off' értéket alkalmazták, egyesítettük. Az egyes vizsgálatokhoz tartozó szenzitivitások és specificitások 72% és 100% között, illetve 5% és 77% között voltak. Meta-analízisünkben a következő értékeket kaptuk: 96% -os szenzitivitás (95% CI: 92% - 98%), specificitás 31% (95% CI: 27% - 36%), pozitív prediktív érték: 1,4 (1,3-1,5) és negatív prediktív érték: 0,12 (0,06-0,25).

4.3.3.2. Az S100 β bizonyítékok minősége

Számításaink szerint a vér S100B szintjének az enyhe koponyasérülések diagnosztizálásában való hatékonysága a CT-vizsgálatokkal összevetve közepes szintű ('moderate') volt.

4.3.4. Gliális fibrilláris acidikus protein (GFAP)

A szenzitivitás értékek 67% és 100%-, míg a specificitások 0% és 89% között voltak. A szenzitivitások eléggé homogének, míg a specificitások meglehetősen heterogének voltak. Az alkalmazott 0 ng/ml és 0,6 ng/ml közötti küszöbértékek nem voltak előre meghatározottak, ROC-analízisek alapján határozták meg őket.

4.3.5. Neuron-specifikus enoláz

Az NSE pontosságát a CT pozitív és a CT negatív enyhe koponyasérülések elkülönítésére 3 vizsgálatban (314 beteg) értékelték. A szenzitivitás 56% és 100% között volt, míg a specificitások 7% és 77% között voltak. A vizsgálatok során alkalmazott küszöbértékek jelentős eltérést mutattak, 9-14,7 $\mu\text{g/L}$ között.

4.3.6. Ubiquitin C-terminális hidroláz-L1

Az UCH-L1 szintek CT pozitívítások kimutatásában való hatékonyságát két – mostanság lezajlott – klinikai vizsgálatban (96 és 251 beteg) értékelték, enyhe, illetve közepesen súlyos TBI betegek (GCS 9-15) esetében. A két vizsgálat egyaránt 100% -os (95% CI 88 - 100) szenzitivitás mellett 21% -os (95% CI 12 - 32) illetve 39% (95% CI 33-46) specifikításokat mutatott ki. Hasonló küszöbértékeket alkalmaztak (0,029-0,04 ng / ml), és ugyanazt a tesztet használták.

4.3.7. Tau

A keringő tau (hasított tau [C-tau]) pontosságát a CT rendellenességek diagnosztizálására csak egy kis betegszámú vizsgálatban (50 beteg) értékelték. A szenzitivitás 50% volt, míg a specifikitás 75%. A vizsgálatban résztvevő 10 beteg esetében, akiknél a CT pozitívítást észleltek, 5 esetben (50%) nem volt kimutatható C-tau-szint.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A traumás koponya/agysérülések kezelésének irányelveinek bevezetése Magyarországon

Eredményeink azt mutatták, hogy a külső kamrai drain behelyezésére szoruló koponyasérült betegpopulációban Magyarországon az irányelvek 2006-os bevezetésének lényegében semmilyen kimutatható hatása nem volt. Az iránymutatás bevezetése ugyanakkor egybeesett a betegellátás centralizációjának mérsékelt növekedésével. Az a tény, hogy a CFR az irányelvek bevezetése ellenére semmit nem csökkent Magyarországon arra utal, hogy az irányelvek bevezetése önmagában – társuló auditrendszer, illetve az irányelvek betartatására ösztönző rendszerek – alkalmazása nélkül nem vezet eredményre.

Magyarországon mindkét nem esetében a 95 éves korcsoportban voltak a legmagasabbak a kombinált CFR-ek a sérülés után 6 hónappal (88,5% CFR). Hasonló tendencia figyelhető meg a CFR-ek tekintetében idős korosztályokban más európai országokban és az USA-ban is. A publikált klinikai tanulmányok és az általunk kimutatott CFR korfüggésének hasonlósága azt támasztja alá, hogy számításaink során a CFR életkor dependenciáját megfelelően vettük figyelembe.

A TBI iránymutatásokat más európai országokban és az USA-ban sok évvel ezelőtt vezették be, valamint ezen országok többségében régi hagyománya van a klinikai ellátás minőségellenőrzésének, továbbá, a nem megfelelő orvosi ellátás perekhez, az intézmények közti verseny miatt betegszám csökkenéshez vezethet. Ezek a tényezők meghatározzák az irányelvkövetés mértékét, amely országonként nagyfokban eltérő ugyan (18–100% között), de egyértelműen hozzájárul a halandóság jelentős csökkenéséhez.

5.2. A külső kamrai drain fertőzésének kockázati tényezői: modell kidolgozása a jövőbeli vizsgálatokhoz

A publikált összefüggések mind a kockázati tényezők erősségét, mind a modellben nem szereplő tényezők zavaró hatásait tükrözik, melyek ugyanakkor a kockázati tényezőkhöz kapcsolódnak.

Ezért az egyes kockázati tényezők relatív jelentőségét az eddig publikált modellekben nem tudjuk vizsgálni. Az összes feltételezett kockázati tényezőt be kell vonni a modellbe, amelyet a klinikai gyakorlatban tesztelnek annak érdekében, hogy meghatározzák az egyes kockázati tényezők önálló erősségét és klinikai jelentőségét.

Az életkort, a nemet, a CSF-szivárgást, a katéter típusát és a diagnózist több kutatás azonosította, mint az EVD-fertőzés nem szignifikáns faktorát, mint amennyi szignifikáns összefüggést tárt fel. A katéterezés időtartama, a társuló fertőzés és az idegsebészeti beavatkozás esetében több vizsgálat megállapította, hogy az EVD fertőzés szignifikáns faktorai, mint ahány olyan vizsgálat volt, amely nem. A kórházon kívüli katéter behelyezést, a több katéter használatát és a > 20 mmHg-os ICP-t egyenlő számú vizsgálat találta szignifikáns illetve nem szignifikáns tényezőnek az EVD fertőzésekkel kapcsolatosan.

A vizsgált kutatások különböző eredményei valószínűleg a nem standardizált kutatási eljárásokból adódnak (azaz egyes kockázati tényezőket szelektíven elemeztek, míg néhány kockázati tényezőt elhagytak, ami esetleges ok-okozati vagy véletlen összefüggést vagy annak hiányát eredményezte az EVD fertőzés és ezen kockázati tényezők között). Előfordulhat, hogy az ebben a vizsgálatban bemutatott néhány tényező a későbbi kutatások számára csupán a kamrai katéterfertőzés előfordulását közvetetten befolyásoló tényezők lehetnek (pl. a nemek és a drain fertőzések közötti kapcsolat – egyrészt sokkal több férfi szenved súlyos sérüléseket, másrészt a női nem prediktív tényezőnek tűnik).

5.3. Keringésben lévő protein biomarkerek vizsgálata enyhe koponya/agysérült felnőttek akut ellátásában: 'living systematic review' és meta-analízis

S100B

Eredményeink alátámasztják, hogy az S100B klinikai körülmények között is alkalmas az enyhe koponyasérültek diagnosztizálására, és ezáltal az orvosok számára a CT szelektívebb alkalmazásának lehetővé tételére. Pontosabban, az a 16 vizsgálat, amely ugyanazt az előre meghatározott 0,10-0,11 µg/l-es határértéket alkalmazta, 96% -os szenzitivitást és 31% -os specificitást tárt fel.

Az S100B eredmények interpretálásánál az az adatok megbízhatósága és reprodukálhatósága szempontjából alapvető követelmény az egyes gyártók különböző mérőeszközeinek, mérési technikáinak összehasonlíthatósága. Jelen vizsgálatunkban megállapítottuk, hogy az S100B meghatározásához viszonylag egységes és szabványosított megközelítést alkalmaztak, tizennégy klinikai vizsgálat esetében az ECLIA Elecsys® Roche és 2 tanulmány esetében az ILMA LIA-mat Sangtec 100 - mal végezték a méréseket.

Meta-analízisünk eredményei alátámasztják, hogy az S100B-val kapcsolatos klinikai vizsgálatok eredményei az előre meghatározott határértékeket alkalmazva kellően szenzitívek és specifikusak.

Több kutatócsoport vizsgálatai bizonyították, hogy az agykárosodáson kívüli számos tényező befolyásolhatja a keringésben lévő biomarkerek szintjét, és ezáltal a diagnosztikai

hatékonyságukat. Ezek a tényezők magukban foglalnak olyan biomarker-jellemzőket, mint a molekulatömeg; sérülésspecifikus felszabadulási mechanizmusok és clearance, a beteg jellemzői, beleértve az extracraniális sérülések vagy polytrauma jelenlétét, esetleges mérgezést, a sérülés helyét, és még a genetikai, pre-analitikai és laboratóriumi eljárásoktól is függenek, beleértve a berendezések kezelésétől a vizsgálati gyártási folyamatok végrehajtásához szükséges összes lépést, valamint az elemzés után az adatok kezelését.

Az S100B klinikai alkalmazása esetében megállapíthatjuk, hogy a megfelelő értékelési időpont kiválasztása (a sérülés és a mintavétel közötti idő) a teszt szerves részének tekinthető. Az S100B kinetikai vizsgálatok eredményei alapján az intracraniális elváltozások észlelésére a sérülést követő 3-6 órán belül a legalkalmasabb. Egy nemrégiben elvégzett tanulmány alátámasztott egy 3 órás időablakot az akut intrakraniális károsodás biztonságos kizárására a klinikai gyakorlatban, - azt tapasztalták, hogy egy második vérmintavétel 3 órával az első után nem kellően informatív, és komoly szenzitivitáscsökkenéshez vezetett (6%) (nyolc CT-pozitív beteget nem észleltek volna). Jelen tanulmányunk eredményei igazolják és megerősítik a korábbi meta-analízisek eredményeit, és megerősítik, hogy az S100B alkalmazása lehetővé teszi a CT-vizsgálatok számának mintegy 30% -os csökkentését. Ez a megállapítás komoly megtakarítást jelenthet ezen betegpopuláció esetében az egészségügyi ellátás költségeinek tekintetében. Jóllehet jelen vizsgálatunkban szereplő tanulmányok egyike sem tért ki a biomarkerek használatának költséghatékonyságára, és az irodalomban lévő néhány gazdaságossági tanulmány és adat pedig ellentmondásos.

GFAP

Az itt bemutatott metaanalízisben négy klinikai tanulmányt elemeztünk, amelyekben a GFAP diagnosztikai pontossága 67% -tól 100% -ig terjedő szenzitivitást és a 0% -tól 100% -ig terjedő specificitást mutatott. Bár ezek az eredmények ígéretesek, kritikusan kell kezelni, mivel az alapjául szolgáló vizsgálatokba súlyos és közepsúlyos TBI-ben szenvedő betegeket is bevontak, amelyek nem reprezentatívak a vizsgálat célcsoportjára (kóros CT-eredmények átlagosan 22% -ban voltak kimutathatóak) és a küszöbértékek sem voltak előre megadva. A diagnosztikai validáláshoz alapvető fontosságú a megbízható és érvényes küszöbértékek megállapítása. A GFAP-t nagyobb, megfelelően célzott klinikai vizsgálatokban is meg kell vizsgálni.

NSE és UCH-L1

Az NSE diagnosztikai értéke bizonytalan, a tanulmányok jelentős eltéréseket és következetlenségeket mutatnak. Ezzel szemben, az UCH-L1 diagnosztikus pontosságát a CT-n látható elváltozásokra 2 tanulmányban is tesztelték, amelyek optimális szenzitivitást (100%), de szerény specificitást (21% -ról 39%) mutattak. További vizsgálatok szükségesek ezen eredmények reprodukálhatóságának megerősítéséhez és a klinikai alkalmazhatóság megítélésére.

Tau és Neurofilament fehérjék

Nincs elegendő bizonyíték mely alátámasztaná a c-Tau vagy Neurofilament fehérjék koncentrációinak klinikai felhasználhatóságát enyhe TBI-ben szenvedő betegek esetében.

6. ÖSSZEGZÉS

1. Koponyasérülés ellátási irányelvek Magyarországon

Az egyhetes, egy hónapos és hat hónapos CFR 21,9%, 36,8% és 48,0% volt. A központok és a másodlagos ellátó intézményekre specifikus CFR nem mutatott változást, amikor összehasonlítottuk az irányelv bevezetése előtti és utáni időszakokat. A betegek neme egyáltalán nem volt meghatározó prognosztikai tényező egyik túlélési időpont esetében sem. A magasabb életkor kockázati tényezőnek bizonyult a CFR-re minden vizsgált időszakban. Sem az első befogadó intézmény szintje, sem az ápolási idő nem befolyásolta jelentősen a CFR-eket. A megfelelő finanszírozás és audit rendszer nélküli irányelv bevezetés nem ér el minőségi javulást a betegellátásban, olyan országokban, amelyek hasonló jogi környezettel bírnak, és gazdasági fejlődést mutatnak, mint Magyarország.

2. A külső kamrai drain fertőzésének kockázati tényezői

Vizsgálatunk eredménye az, hogy a korábbi megközelítéseket olyan kutatási tervekkel kell felváltani, amelyek képesek meghatározni az EVD-fertőzéssel kapcsolatos tényezők klinikai jelentőségét, és amelyek alapját képezhetik jövőbeni formális kvantitatív meta-analíziseknek. Eredményeink szerint a vizsgálati modellünkben szereplő összes klinikai paramétert – az EVD fertőzéssel kapcsolatosan tesztelt hipotézis függvényében egyéb tényezők mellett –használni kell. Ezek a paraméterek a következők: kor, nem, kor és nem kölcsönhatása, társuló fertőzés, katéter behelyezése a kórházon kívül, katéter típusa, CSF szivárgás, CSF mintavételi frekvencia, diagnózis, katéterezés időtartama, ICP> 20 mmHg, irrigáció, több katéter használata, idegsebészeti beavatkozás, és csökkent CSF glükóz szint a kamrai katéter behelyezésekor.

7. PUBLIKÁCIÓS LISTA

1. A dolgozat alapját képező cikkek

Sorinola A, Buki A, Sandor J, Czeiter E. Effectiveness of Traumatic Brain Injury Management Guideline Introduction in Hungary. *Turk Neurosurg.* 2018;28(3):410-415. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.19396-16.1.

IF.: 0.775 (2017); Scimago: Neurology (clinical): Q3, Surgery: Q3.

Sorinola A, Buki A, Sandor J, Czeiter E. Risk Factors of External Ventricular Drain Infection: Proposing a Model for Future Studies. *Front Neurol.* 2019 Mar 15;10:226. doi: 10.3389/fneur.2019.00226.

IF.: 3.508 (2017); Scimago: Neurology (clinical): Q1, Neurology: Q2.

2. A dolgozat alapját képező poszter-prezentáció

Limitations of Guidelines in Neurotrauma: Lessons learned from recent studies. **Sorinola A**, Buki A, Sándor J, Czeiter E. 23rd Annual EMN Congress (Euroacademia Multidisciplinaria Neurotraumatologica), 8-10 May 2018, Pécs, Hungary (Presentation)

3. A dolgozat alapját nem képező cikk

Mondello S, **Sorinola A**, Czeiter E, Vámos Z, Amrein K, Synnot A, Donoghue E, Sándor J, Wang KKW, Diaz-Arrastia R, Steyerberg EW, Menon DK, Maas AIR, Buki A. Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting to Emergency Departments with Mild Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. J Neurotrauma. 2018 Jul 2. doi: 10.1089/neu.2017.5182. (*in press*)

IF.: 5.002 (2017); Scimago: Neurology (clinical): D1.

4. A disszertáció alapját nem képező poszter-prezentáció

Harmonization and Systemic Approach to the Sophisticated Use of Biomarkers in Field of Traumatic Brain Injury (TBI). Mondello S, **Sorinola A**, Czeiter E, Vámos Z, Amrein K, Synnot A, Donoghue EL, Sándor J, Wang KKW, Diaz-Arrastia R, Steyerberg EW, Menon D, Maas A, Buki A. 7th CNS (Pannonian Symposium on CNS Injury), 30th August – 1st of September 2017, Pécs, Hungary (Presentation)

Összes IF.:

Az értekezés alapját képező cikkek: 4.283

A dolgozat alapját nem képező cikk: 5.002

Mindösszesen IF .: 9.285

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Először is szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Professzor Büki Andrásnak és mentoromnak, Dr. Sándor Jánosnak, hogy hatalmas támogatást, türelmet, megértést és útmutatást adtak ezekben a projektekben. Nem is kívánhattam volna jobb témavezetőket. Nélkülük a program kivitelezése teljesen lehetetlen lett volna. Ma is ezen óriások vállán állok. A jóságuk és kedvességük örökre a szívembe van vésve.

Szeretném megköszönni Czeiter Endrének, Stefania Modellonak, Vámos Zoltánnak a támogatásukat és a hozzájárulásukat a projekt befejezéséhez.

Szeretnék köszönetet mondani családomnak is a végtelen és szüntelen imáikért, szeretetükért és folyamatos támogatásukért ezen program során.