

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskolavezető: Prof. Dr. Bogár Lajos
Programvezető: Prof. Dr. Kiss István
Témavezető: Dr. Pozsgai Éva

**Akut és krónikus betegek a sürgősségin: nyugat-nílusi vírusfertőzéssel,
valamint daganatos betegséggel jelentkező páciensek jellemzői**

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Koch Márton



Pécs, 2023.

1. Bevezetés

A sürgősségi betegellátó osztályok „egykapus rendszerként” az akut ellátási igényű betegek primer ellátását végzik, a betegség fennállási idejétől, érintett szervrendszertől függetlenül. A rendszer ezen sajátossága miatt az akut kezdetű betegségek mellett a krónikus állapotok progressziója, valamint a leggyakoribb népbetegségek mellett a ritka kórképek is a sürgősségi ellátószemélyzet feladatai közé tartoznak.

Személyes tapasztalatom szerint a sürgősségi orvostan kihívását a ritka betegségek jó minőségű ellátása, valamint a multidiszciplináris megközelítést igénylő krónikus folyamatok heveny állapotromlásainak adekvát kezelése jelenti. Ez indokolta témaválasztásom is, a hazánkban igen ritka nyugat-nílusi vírus okozta neuroinvaszív fertőzések, és a mindennapi megpróbáltatást jelentő onkológiai betegek sürgősségi ellátásának kutatását.

Magyarországon a nyugat-nílusi vírusfertőzések száma 2014 és 2018 között jelentősen emelkedett, 2018-ban pedig a megelőző év esetszámához képest közel nyolcszoros növekedést írtak le. Bár a WNV (West Nile virus, nyugat-nílusi vírus) okozta fertőzések 80%-ban tünetmentesek, közel 1%-ban neuroinvaszív tünetegyüttes alakul ki, magas mortalitással, hosszútávú szövődményekkel. Emiatt fontos a magas kockázatú betegek korai azonosítása, illetve új rizikó tényezőket azonosító kutatások végzése.

A daganatos betegségek világszerte vezető halálokok közé tartoznak, hazánkban pedig az Európai Unión belül is kiemelkedően magas a tumoros halálozás. Ezen betegek jelentős hányada veszi igénybe a sürgősségi ellátást, mely sok esetben nem optimális. A sürgősségi ellátás igénybevételéhez vezető okok azonosítása alapvető fontosságú optimalizált betegutak szervezése és a sürgősségi osztályok többletterheinek csökkentése érdekében.

2. Célkitűzések

2.1 „A neurológiai tünetek súlyosságát előrejelző tényezők azonosítása magyarországi nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél” c. kutatásra vonatkozóan

Kutatásunk célja volt, hogy elemezzük a nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegek neurológiai státuszát a kórházi felvételtől, és értékeljük állapotuk változását egy rövid követési időszak alatt, egy ismert és egy új neurológiai értékelő módszer segítségével. Továbbá célunk volt, hogy a betegek demográfiai és klinikai jellemzőire vonatkozó adatok gyűjtésével a súlyos neurológiai kimenetel háttérben álló lehetséges kockázati tényezőket azonosítsuk.

Kutatási kérdéseink:

1. Milyen arányban jelentkeztek, milyen súlyosságúak voltak és meddig álltak fent a neurológiai tünetek a hazai nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél?
2. Mely demográfiai és klinikai paraméterek befolyásolták a súlyos neurológiai tünetek kialakulásának esélyét?
3. Létezik-e olyan – korábban nem vizsgált – paraméter, mely befolyásolja a súlyos neurológiai tünetek kialakulásának esélyét?
4. Kidolgozható-e egy olyan, a klinikumban potenciálisan használható eszköz, mely a nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegek neurológiai tüneteinek súlyosságát méri fel?

2.2 „A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előrejelző tényezők” c. kutatásra vonatkozóan:

A kutatás céljával tüztük ki, hogy megvizsgáljuk az összefüggést a sürgősségi osztályra érkező onkológiai betegek klinikai és demográfiai jellemzői, valamint a sürgősségi megjelenés okai között. Célunk volt továbbá, hogy azonosítsuk a daganatos betegek sürgősségi osztályos megjelenéseinek azon lehetséges előrejelző tényezőit, melyek a daganatos folyamat progressziója, szövődménye miatti ellátási okot valószínűsítik.

Kutatási kérdéseink:

1. A daganatos páciensek milyen okokból keresik fel a sürgősségi osztályokat leggyakrabban?
2. Melyek a klinikai jellemzői azon daganatos pácienseknek, akik a daganatos betegségük progressziója vagy szövődményei miatt keresik fel a sürgősségi osztályt?
3. Melyek a klinikai jellemzői azon daganatos pácienseknek, akik a daganatos betegsüktől független okból keresik fel a sürgősségi osztályt?
4. Melyek a független előrejelző tényezői annak, hogy egy daganatos páciens a daganatos betegségének progressziója vagy szövődményei miatt keresse fel a sürgősségi osztályt?

3. Módszertan

3.1 „A neurológiai tünetek súlyosságát előrejelző tényezők azonosítása magyarországi nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél” c. kutatásra vonatkozóan

5 éves periódusban retrospektív vizsgálatot végeztünk négy magyarországi kórház nyugat-nílusi vírussal fertőzött felnőtt betegeinek adatai alapján. Az adatgyűjtés során számos demográfiai és klinikai paramétert rögzítettünk. A neurológiai státuszt módosított Rankin-skálán (mRS) és a kutatáshoz létrehozott WNV-N index (West Nile vírus neurológiai index) segítségével értékeltük, a betegeket közepesen súlyos és súlyos állapotú kategóriákba soroltuk. A felvételi és 1. utánkövetési neurológiai státusz mRS és WNV-N index pontszám szerinti összehasonlítását Wilcoxon-féle előjeles rang teszt segítségével végeztük el. Az egyes kockázatok esélyhányadosának kiszámításához, zavaró és hatásmódosító tényezők meghatározásához stratifikált analízist végeztünk.

3.2 „A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előrejelző tényezők” c. kutatásra vonatkozóan

A kutatást egy 3. progresszivitási szintű sürgősségi betegellátó centrumban végeztük, egy éves intervallumban, felnőtt, rosszindulatú daganattal diagnosztizált betegek adatain. Demográfiai és klinikai adatok gyűjtése mellett meghatároztuk az ellátáshoz vezető okot (vezető panasz), valamint kategorizáltuk a sürgősségi osztályon való megjelenések okát is, melyet 5 csoportra osztottunk. Statisztikai analízis során leíró és összefüggés-feltáró megközelítést alkalmaztunk. A medián és átlagos túlélési idő becslésére túlélési elemzést a log-rank teszt alkalmazásával végeztük. Bináris logisztikus regressziót alkalmaztunk a sürgősségi osztályt felkereső daganatos betegek megjelenéseit előrejelző tényezőknek a megállapításához.

4. Eredmények

4.1 „A neurológiai tünetek súlyosságát előrejelző tényezők azonosítása magyarországi nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél” c. kutatásra vonatkozóan

WNV-fertőzött betegek demográfiai és klinikai jellemzői: 66 WNV-fertőzött beteget azonosítottunk az 5 éves vizsgálati periódusban. A betegek többsége férfi volt, az átlagéletkor 56,74 év. A neurológiai tünetek jelentkezése és a kórházi felvétel közt eltelt napok átlaga 6,01 volt, medián 4,00. A leggyakoribb általános tünetek közé tartozott a láz (92,4%), rossz közérzet és fáradtság (39,4%), hányinger és hányás (39,4%), valamint a bőrkiütések (30,3%).

Diagnosztikai és terápiás beavatkozások, a betegek klinikai kimenetele:

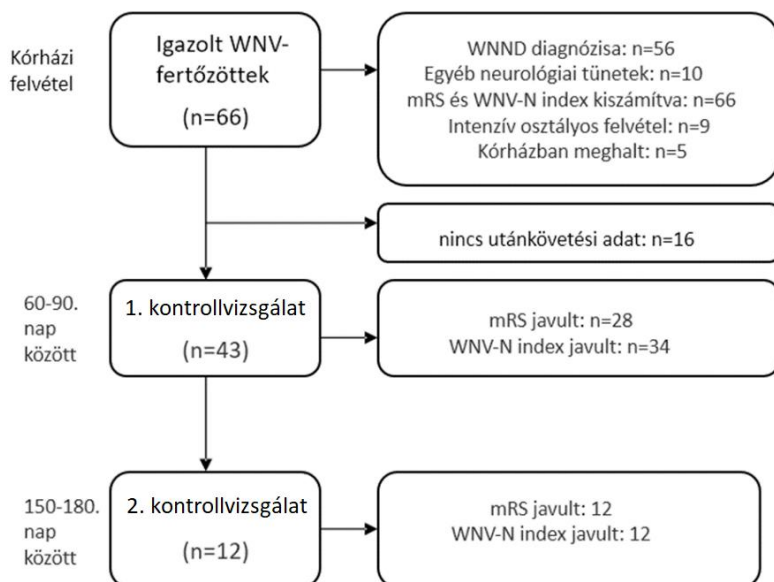
Az esetek többségében (72,7%) liquorvizsgálat történt, túlnyomó többségben (93,9%) IgA, IgG és IgM pozitivitás igazolódott. A PCR-analízis az esetek negyedében (25,8%) volt pozitív. Ami a kezelést illeti, a betegek közel fele (48,5%) antivirális és antibiotikus terápiában egyaránt részesült, a legtöbbször (65,1%) fájdalomcsillapítót kapott, 9 beteg (13,6%) pedig intenzív osztályos ellátást igényelt. A mannit és szteroid kombinációja (19,7%), illetve a mannit önmagában (13,64%) volt a leggyakrabban alkalmazott szupportív gyógyszeres kezelési forma. A kórházi tartózkodás során a betegek közel ötödénél (18,2%) szövődmények léptek fel, 5 beteg (7,57%) pedig meghalt.

Neurológiai státusz kórházi felvételnél és kontrollvizsgálatok kapcsán:

Kórházi felvételnél minden beteg neurológiai vizsgálata megtörtént. 43 páciens kórházi emisszióját követő utánkövetése, kontrollvizsgálata 60-90. nap közt, 12 betegé 150-180. nap közt történt meg, ezeket első és második kontrollvizsgálatként jelöltük. A felvételt követően 56 esetben diagnosztizáltak WNND-t (West Nile neuroinvasive disease, nyugat-nílusi

neuroinuzív betegség), de a 66 páciens mindegyike mutatott valamilyen neurológiai tünetet. Az utánkövetések során egyetlen esetben sem igazolódott már meningitis, encephalitis vagy meningoencephalitis. Módosított Rankin-skála alapján a betegek 27,3%-a súlyos állapotúnak minősült kórházi felvételekor, az első kontrollvizsgálati intervallumban csak 14,0% volt súlyos állapotú, a második kontrollvizsgálatkor pedig már ezen betegek is a közepesen súlyos kategóriába voltak sorolhatók. WNV-N indexünk szerint felvételkor 33,3% súlyos neurológiai státuszú volt, az első és második kontrollvizsgálatkor ez az arány már 14,0%-ra, illetve 8,3%-ra csökkent. Az 1. ábra a betegek megoszlását, illetve felvételkor és utánkövetéskor végzett vizsgálatok folyamatát mutatja be.

1. ábra: A betegek eloszlása és a vizsgálat folyamata felvétel és kontrollvizsgálat (utánkövetés) kapcsán



A súlyos neurológiai státusz rizikói: Megvizsgáltuk, hogy azonosíthatóak-e a súlyos neurológiai állapot kockázati tényezői. Elemeztük a demográfiai és klinikai jellemzőket az mRS és a WNV-N index alapján, vizsgáltuk a diagnosztikai és terápiás beavatkozások, valamint a szövődmények előfordulása és a súlyos neurológiai állapot közötti összefüggéseket is. A súlyos neurológiai státusz rizikó faktorait az 1. táblázatban tüntettük fel.

1. táblázat: A súlyos neurológiai státusz rizikó faktorai kórházi felvételkor és első kontrollvizsgálatkor, mRS-, és WNV-N index pontszám alapján

Rizikófaktorok	OR	95% CI
mRS (közepesen súlyos / súlyos neurológiai státusz)		
Életkor (≤ 65 év / > 65 év) (n=66)	9,88	2,846 – 34,299
Társbetegségek (≥ 2) (nem / igen) (n=66)	5,20	1,577 – 17,149
Rossz közérzet és fáradtság (nem / igen) (n=66)	3,45	1,120 – 10,670
Szövődmények (nem / igen) (n=43)		--*
WNV-N Index (közepesen súlyos / súlyos neurológiai státusz)		
Szövődmények (nem / igen) (n=43)	6,50	1,130 - 37,200
Életkor (≤ 65 év / > 65 év) (n=66)	4,91	1,628 - 14,817
Társbetegségek (≥ 2) (nem / igen) (n=66)	4,59	1,530 - 13,778
Járásbizonytalanság (nem / igen) (n=66)	3,75	1,126 - 11,123

* Minden beteg, akinél szövődmény alakult ki, súlyos neurológiai státusz kategóriába tartozott

Elemeztük a neurológiai tünetek kezdete és kórházi felvétel közt eltelt idő, valamint a felvételt követő neurológiai státusz súlyossága közötti kapcsolatot. Eredményeink azt mutatták, hogy minél kevesebb idő telt el a neurológiai tünetek kialakulása és a hospitalizáció között, annál nagyobb volt az esélye, hogy az adott beteg elkerülje a súlyos ideggyógyászati státusz kialakulását. Az eltelt idő és a neurológiai tünetek súlyossága közötti kapcsolatot a 2. táblázat mutatja.

2. Táblázat: A neurológiai tünetek jelentkezése és kórházi felvétel közt eltelt idő (napok), és a felvételt követő neurológiai státusz súlyossága közötti kapcsolat, mRS- és WNV-N index pontszámok alapján

mRS alapján	B	S.E.	p-érték	Exp (B)	95% CI
neurológiai tünetek jelentkezése és kórházi felvétel közt eltelt idő	-0,374	0,133	0,005	0,688	0,530 – 0,894

$R^2 = 0,310$

WNV-N Index alapján	B	S.E.	p-érték	Exp (B)	95% CI
neurológiai tünetek jelentkezése és kórházi felvétel közt eltelt idő	-0,224	0,089	0,011	0,799	0,672 – 0,951

$R^2 = 0,211$

4.2 „A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előreléző tényezők” c. kutatásra vonatkozóan:

A daganatos páciensek demográfiai és klinikai jellemzői: Kutatásunkban elemeztük a daganatos betegek sürgősségi megjelenéseinek demográfiai és klinikai jellemzőit. A megjelenés oka szerint 5 kategóriát hoztunk létre: *daganatos alapbetegség miatt, onkológiai kezelés mellékhatása miatt, újonnan diagnosztizált daganat miatt, egyéb okból, nem megállapítható okból* történt ellátásokat határoztunk meg (3. Táblázat).

A *daganatos alapbetegség progressziója vagy szövődménye miatt* történt a legtöbb ismételt megjelenés. Az *onkológiai kezelés mellékhatása miatt* érkezőket kivéve, minden csoportban szignifikánsan magasabb volt a 65 év feletti betegek aránya. A nők általánosságban gyakrabban vették igénybe a sürgősségi betegellátást, míg a férfiak megjelenése inkább a *nem megállapítható okból* történt ellátás, valamint az *újonnan felfedezett daganattal kapcsolatos* megjelenések tekintetében volt szignifikánsan magasabb. A társbetegségek számát tekintve azt találtuk, hogy az *egyéb okból* ellátott betegcsoportnál volt a legmagasabb a ≥ 2 társbetegséggel rendelkezők

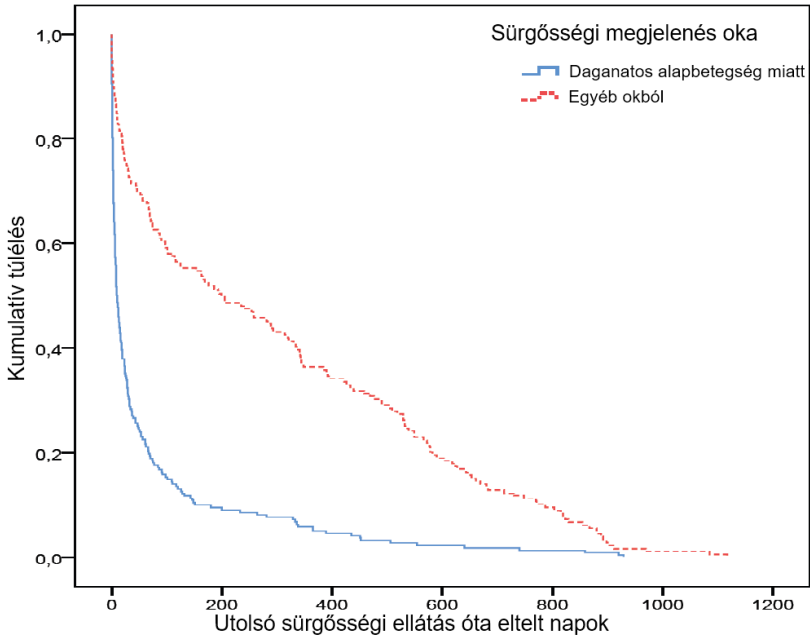
aránya, míg a legalacsonyabb arányt az *újonnan felfedezett daganat miatt* megjelenők között találtuk. Utóbbi csoport betegei kerültek legnagyobb arányban az 5. („Halasztható”) triázs kategóriába, ennek ellenére a hospitalizáció aránya is itt volt a legmagasabb. Az *onkológiai kezelés mellékhatása miatt* érkező betegek több, mint háromnegyede a sürgősségi megjelenést megelőző 30 napon belül kapott onkológiai kezelést. A legalacsonyabb hospitalizációs arány az *egyéb okból* érkezők között volt. A *daganatos alapbetegség szövődménye, progressziója miatt* sürgősségin jelentek között volt a legmagasabb a vizsgált intervallumban a halálozás, az *egyéb okból* megjelenő betegek között pedig a legalacsonyabb.

3. Táblázat: A daganatos betegek sürgősségi ellátásának 5 fő okának meghatározása

Sürgősségi megjelenés oka	Definíció
Daganatos alapbetegség miatt történt ellátás	Az ellátás egyértelműen a daganatos alapbetegség progressziója, vagy szövődményei miatt történt.
Onkológiai kezelés mellékhatása miatt történt ellátás	A sürgősségi ellátást megelőző onkológiai kezelés szövődménye, mellékhatása miatt történt ellátás.
Újonnan diagnosztizált daganat miatt történt ellátás	Az adott sürgősségi ellátás kapcsán merült fel a daganatos betegség gyanúja, mely később igazolódott.
Egyéb okból történt ellátás	Daganatos betegségtől független okból történt ellátás.
Nem megállapítható okból történt ellátás	Az adott ellátáshoz a daganatos betegség és attól független állapot egyaránt vezethetett (pl. tüdőtumor és COPD esetén légszomj)

A fenti két csoport 3-éves túlélését összehasonlítottuk, melyet a 2. ábra szemléltet. A *daganatos alapbetegség miatt* ellátott betegek ösztúlélése mellett a 30-napos túlélése is szignifikánsan rosszabb volt az *egyéb okból* ellátottakhoz képest.

2. ábra: A *daganatos alapbetegség miatt*, valamint *egyéb okból* történő megjelenés esetén meghatározott túlélés, 3 éves utánkövetés során

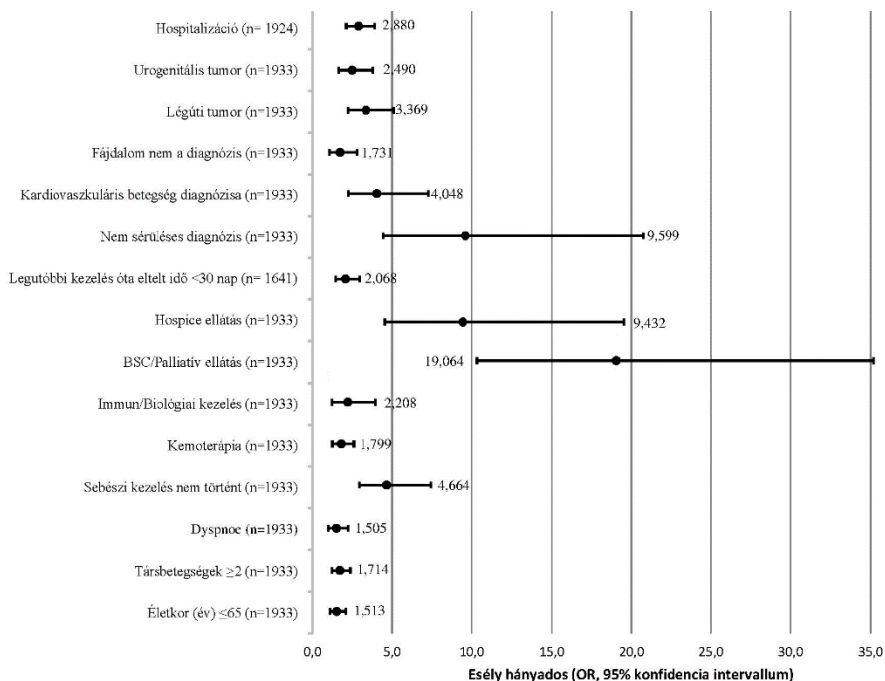


A daganatos betegek sürgősségi megjelenését előrejelző tényezők:

Megvizsgáltuk, hogy azonosíthatóak-e a *daganatos betegséggel összefüggő* megjelenéseket előrejelző tényezők, ezért a két legnagyobb esetszámú csoport (*daganatos alapbetegség miatt* (23,2%) és *egyéb okból* (58%)) eseteinek adatai közötti összefüggéseket elemeztük. Számos olyan tényezőt azonosítottunk, mely annak esélyét növelte, hogy az adott ellátás a *daganatos alapbetegség miatt* történt. A *daganatos alapbetegség miatt* történt

megjelenések előrejelző tényezőit és az ahhoz tartozó esélyhányados értékeket a 3. ábra szemlélteti.

3. ábra: A daganatos alaptervvel összefüggő okok miatt történő sürgősségi betegellátás független előrejelző tényezői



5. Megbeszélés

Kutatásunk részletes adatokat szolgáltatott négy magyarországi regionális egészségügyi központból származó WNV-fertőzött betegek jellemzőiről. Bár molekuláris diagnosztika során PCR vizsgálat csupán 25,8%-ban bizonyult pozitívnak - melyet a rövid ideig tartó virémia és tárolási, szállítási körülmények is magyarázhatnak – minden esetben a korábban apatogénnek tartott lineage-2 vírustörzs okozta a fertőzést, ami korábbi irodalmi adatokkal összhangban a törzs magyarországi terjedésére utal.

Az általunk vizsgált mind a 66 beteg esetében igazolódott valamilyen neurológiai tünet, 56 esetben pedig neuroinvaszív betegség is kialakult (meningitis, encephalitis, meningoencephalitis vagy akut petyhüdt parézis). Korábbi tanulmányokban leírtakhoz hasonlóan az általunk vizsgált populációban is gyakran jelentkeztek még egyéb neurológiai tünetek, mint a fejfájás, szédülés és zavartság. Számos tanulmányban kimutatták, hogy az időskor, immunszuppresszió, egyes társbetegségek is összefüggésbe hozhatók a neuroinvaszív fertőzéssel és a hosszú távú szövődményekkel. Ezzel kapcsolatban azt találtuk, hogy a >65 éves életkor és a ≥ 2 társbetegség jelenléte mellett egyes prezentációs tünetek ("rossz közérzet és fáradtság" és "járásbizonytalanság") is szignifikánsan növelték a súlyos neurológiai státusz kialakulásának valószínűségét.

Egy korábban végzett vizsgálat kimutatta, hogy a WNND miatt intenzív terápiás osztályos felvételre szoruló betegeknél magasabb kórházi halálozás valószínű és magasabb arányban alakult ki szövődmény, például önálló járásképtelenség. Ezen eredményekhez hasonlóan, kutatásunkban a kórházi ellátás kapcsán a WNND-asszociált szövődmények előfordulása jelentősen megnövelte az első kontrollvizsgálatkor a súlyos neurológiai állapot esélyét, ami hangsúlyozza a korai szupportív terápia fontosságát WNND-ben, a szövődmények elkerülése érdekében.

Csak néhány tanulmány számolt be a neurológiai tünetek megjelenése és a hospitalizáció közt eltelt napok számáról, viszont ismereteink szerint korábban egyetlen kutatás sem vizsgálta a tünetek kezdete és kórházi felvétel közt eltelt idő és a neurológiai tünetek súlyosságának összefüggését. Legfontosabb megállapításunk tehát az volt, hogy minél hosszabb idő telt el a tünetek jelentkezése és a kórházi felvétel közt, annál nagyobb volt annak az esélye, hogy súlyos ideggyógyászati státusz alakuljon ki, tehát a rövidebb időintervallum protektív faktorként szolgált. Ezen megállapításunk lényeges gyakorlati üzenetet hordoz. Fontos lenne, hogy azon betegek, akiknél neurológiai tünetek alakultak ki, a lehető leghamarabb jelentkezzenek ellátásra, mivel az időben megkezdett szupportív terápia a betegek hosszútávú prognózisát nagyban befolyásolhatja.

Ahogy arról korábban beszámoltak, a WNV foglalkozási ártalom is lehet, mely a fiatalabb, aktív népettséget érinti. Egy korábbi tanulmány szerint a fiatalabb korosztály esetében nagyobb a WNND kialakulásának kockázata, ezzel összhangban vizsgálatunkban is a 60 év alatti életkor az intenzív osztályos felvétel előrejelzője volt. Kutatásunkban a betegek kétharmada 65 év alatti volt, ami azt jelzi, hogy a fiatalabb, különösen a társbetegségekkel élő populáció szintén magas kockázatúnak számít, ezért kiemelkedő jelentőségű lehet a megfelelő járványügyi megelőző intézkedések alkalmazása, valamint a WNV-fertőzés tüneteiről szóló tájékoztatás biztosítása a lakosság körében.

A rizikóbecslő, értékelő skálák a klinikai döntéshozatalt támogatják, ami különösen fontos sürgősségi helyzetben, ahol az erőforrások helyes elosztása kulcsfontosságú. A jelen kutatáshoz kifejlesztett WNV-N index előnye, hogy figyelembe vette a WNND-re jellemző neurológiai tüneteket is. Megfigyeléseink alapján a neuroinvazív betegségekre utaló tünetekkel

jelentkező betegek esetében mérlegelendő lehet validált értékelő skála létrehozása, használata.

Kutatásunk második részeként, az onkológiai betegek sürgősségi megjelenésével foglalkoztunk, ezen betegcsoport klinikai és demográfiai jellemzőit vizsgáltuk. Azonosítottuk a daganatos megbetegedéssel kapcsolatos megjelenések előrejelző tényezőit.

A kutatási időszakban sürgősségi betegellátást igénybe vevő daganatos betegek aránya a teljes felnőtt betegforgalomhoz képest 8,8% volt, mely az 1-12% közötti irodalmi adatokhoz hasonló arány. Az ellátott betegek 21,4%-a hospitalizációt igényelt. Nemzetközi adatok e tekintetben nagy szórást mutatnak, 12,4-58% közötti a hospitalizáció aránya, a vizsgált országtól függően, az Egyesült Államokban (12,4%) és Ausztráliában (58%) végzett vizsgálatokhoz hasonlóan, az általunk észlelt hospitalizációs arány is ebbe a tartományba esett. Az adatok közt megfigyelhető jelentős különbség nagy valószínűséggel az eltérő betegutaknak, egészségügyi rendszerek különbségeinek tudható be.

Más vizsgálatokkal összehasonlítva saját eredményeink is azokat a vezető panaszokat (fájdalom, nehézlégzés, hányinger és hányás) említették leggyakrabban, melyek korábbi tanulmányokban is leírásra kerültek. Daganatos betegeink nagyobb részt 65 évnél idősebbek voltak, ≥ 2 alapbetegségben szenvedtek, ami szintén összhangban van korábbi vizsgálatok eredményeivel, melyek szerint az idősebb betegek nagyobb valószínűséggel keresték fel az sürgősségi osztályt és átlagosan három társbetegségük volt.

Mivel újszerű megközelítést alkalmaztunk a sürgősségi ellátás fő okainak meghatározására, közvetlen összehasonlítás más kutatásokkal nem volt

lehetséges, azonban több korábbi vizsgálat alátámasztja megfigyeléseink validitását.

Egy onkológiai kezelésben részesülő betegek nem tervezett sürgősségi megjelenéseit elemző kutatásban azt találták, hogy a megnövekedett sürgősségi ellátás igénybevételnek előrejelzője a 28 napon belüli onkológiai kezelés, ami összhangban van az *onkológiai kezelés szövődménye vagy mellékhatása miatt* ellátásra jelentkező betegeinkkel kapcsolatos korábbi megállapításunkkal. Ezen betegeink 78,3%-a 30 napon belül kapott onkológiai kezelést, mely eredmény a korábbi tanulmányokhoz szintén hasonló, ahol kemoterápiás kezelést követően a betegek 30-83%-a szorult sürgősségi ellátásra.

Egy vizsgálat szerint a palliatív és hospice ellátásban részesülő betegek gyakrabban keresik fel a sürgősségi osztályokat, míg egy másik kutatás alapján a sürgősségi ellátásra jelentkező onkológiai esetek 62,5%-a előrehaladott, áttétes daganatos beteg és mintegy harmaduk nehézlégzés miatt érkezett. Ezen eredményekhez hasonlóan az általunk vizsgált, *daganatos alapbetegség miatti* vizitek magas hányadában találtunk BSC/palliatív vagy hospice ellátás alatt álló, illetve légzőszervi daganatos beteget.

Egy amerikai kutatás szerint a daganatos betegségek diagnózisa 11%-ban a sürgősségi ellátás során születik, és az esetek 13%-ban colorectális daganat igazolódott. Saját eredményeink szerint az *aktuális sürgősségi ellátás kapcsán igazolódott daganattal kapcsolatos* megjelenés aránya 7,9% volt, és betegeinknél is a colorectális daganat volt a leggyakoribb tumortípus.

A daganatos betegek sürgősségi osztályunk forgalmának jelentős részét tették ki. Míg ezen ellátások egy része a daganatos alapbetegség progressziójához, vagy megelőző onkológiai kezeléshez köthető, számos esetben a daganatos betegségtől teljesen független, nem sürgető kórfolyamatok vezettek a

megjelenéshez. A szükséges erőforrások elosztását segítheti a daganatos betegséggel összefüggő állapotok előrejelző tényezőinek ismerete. A sürgősségi osztályok túlterheltsége és várhatóan a daganatos betegek ellátásának minősége is javulna, ha a tumoros betegség progresszióját, onkológiai kezelés szövődményeit a daganatos betegekre specializálódott egységeken belül, dedikált betegútvonalak segítségével lehetne kezelni, melyhez eredményeink alapul szolgálhatnak.

6. Téziseim

6.1. „A neurológiai tünetek súlyosságát előrejelző tényezők azonosítása magyarországi nyugat-nílusi vírus által fertőzött betegeknél” c. kutatásra vonatkozóan

1. Az általunk vizsgált WNV-fertőzött betegek túlnyomó többségénél (85%) a WNND valamilyen formája kialakult (meningitis, encephalitis, meningoencephalitis, akut petyhüdt bénulás), és minden beteg esetében észlelhető volt valamilyen neurológiai tünet. A neurológiai tünetek aránya és a beteg állapotának súlyossága is csökkent a 150-180. nap közti kontrollvizsgálat időpontjáig.

2. A 65 év feletti életkor, ≥ 2 komorbiditás, „rossz közérzet és fáradtság” és „járásbizonytalanság”, valamint a kórházi kezelés során fellépő szövődmények szignifikánsan növelték a súlyos neurológiai státusz kialakulásának esélyét.

3. A neurológiai tünetek kezdete és a kórházi felvétel között eltelt idő befolyásolta a WNV-fertőzött betegek neurológiai tüneteinek súlyosságát, és a rövidebb időintervallum védő tényezőként szolgált a súlyos neurológia tünetek kialakulásával szemben.

4. Kifejlesztettük a WNV-N indexet, egy potenciális neurológiai státusz felmérő skálát WNV-fertőzött betegek részére, ami a mRS-sel szemben figyelembe veszi a WNV-fertőzés asszociált neuroinvasív betegség típusos tüneteit is.

6.2. „A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előreléző tényezők” c. kutatásra vonatkozóan

1. *Daganatos alaphetegséggel összefüggő okból* (23,2%) és a tumoros betegségtől független, *egyéb okból* (58%) történő sürgősségi megjelenések az összes daganatos beteg által tett vizit nagy részét (81,2%) tették ki.

2. A *daganatos alaphetegséggel összefüggő* sürgősségi megjelenések csoportjában volt megfigyelhető az ismételt vizitek legmagasabb aránya, mely 51,5%-át jelentette a sürgősségi megjelenéseknek. A leggyakoribb vezető panasz a nehézlégzés volt, a daganattal összefüggő vizitek körében, az ellátást követő 30 napon belüli halálozás pedig arányaiban ebben a betegcsoportban volt a legmagasabb.

3. Daganattól független, *egyéb okból* érkező esetek csoportjában volt a legmagasabb (66,7%) a ≥ 2 komorbiditás aránya. Ebben a kategóriában volt a második legmagasabb az 5-ös, nem sürgős triázs kategória hányada (30,8%). Ezen betegek kevesebb, mint harmada (30,1%) igényelt a sürgősségi ellátást követően hospitalizációt. Az ellátást követő 30 napon belüli halálozás a legalacsonyabbnak bizonyult ebben a halmazban (5,1%).

4. A 65 év alatti életkor (OR 1,51), nehézlégzés, mint vezető panasz (OR 1,50), légúti tumor, megelőző kemo-, vagy immun/biológiai terápia, BSC/palliatív (OR 19,06), vagy hospice ellátás (OR 9,43) az anamnézisben, 30 napon belüli onkológiai ellátás, hospitalizáció igénye és bizonyos diagnózisok (kardiovaszkuláris betegségek), illetve diagnózisok hiánya (nem sérülés vagy fájdalom) szignifikánsan növelték annak az esélyét, hogy az adott ellátás a *daganatos betegséggel összefüggő állapot miatt* történt, azaz független prediktorai voltak a daganattal összefüggő sürgősségi megjelenésnek.

7. Konklúziók

A sürgősségi medicina kihívásai közé tartozik a ritka betegségek diagnosztikája és kezelése, valamint a krónikus betegségek heveny állapotromlásának ellátása is. Két kutatási témánkkal, a nyugat-nílusi vírus által okozott neuroinvaszív betegséggel és a daganatos betegek sürgősségi megjelenéseivel foglalkozó vizsgálatunkkal ezt a kettős szemléletet igyekeztünk képviselni.

Kutatásunkat az utóbbi években ugrásszerűen megnőtt, neurológiai tüneteket okozó WNV-fertőzés miatt kezelt betegek csoportján végeztük hazánkban. A magasabb életkor, társbetegségek, szövődmények kialakulása szignifikánsan növelték a súlyos neurológiai tünetek kialakulásának kockázatát, a kórházi tartózkodás és az utánkötés során is. Új kockázati tényezőt azonosítottunk, a neurológiai tünetek megjelenése és a kórházi felvétel közt eltelt hosszabb időt, mely a súlyosabb neurológiai kimenetel valószínűségét növeli. Eredményeink arra utalnak, hogy a WNV-fertőzéssel kapcsolatos éberséget fokozni kell a lakosság és a klinikusok körében is, neuroinvaszív fertőzés esetén pedig egy neurológiai értékelőskála kidolgozása fontos lehet a betegség kimenetelének javításában.

A sürgősségin megjelent daganatos betegekkel kapcsolatos kutatásunkban újszerű megközelítéssel, a sürgősségi megjelenések független prediktorait azonosítottuk, a megjelenés oka alapján. Kimutattuk, hogy a betegek mintegy negyede a tumoros alapbetegség progressziója miatt jelent meg, és ezen betegek túlélése a többi daganatos beteghez képest szignifikánsan rosszabb volt. Megállapítottuk a daganatos betegséggel összefüggő vizitek független kockázati tényezőit is. Eredményeink fontos információkkal járulhatnak hozzá a daganatos betegek ellátását segítő algoritmusok kidolgozásához, mely a magas kockázatú betegcsoportok korai kiemelésére, alternatív betegutak szervezésére is lehetőséget adhat.

8. Publikációk

8.1 A tézis témájához kapcsolódó és az értekezés alapját képező publikációk

Koch M, Pozsgai É, Soós V, Nagy A, Girán J, Nyisztor N, Martyin T, Müller Z, Fehér M, Hajdú E, Varga C. Identifying risks for severity of neurological symptoms in Hungarian West Nile virus patients. *BMC Infect Dis.* 2021 Jan 13;21(1):65. doi: 10.1186/s12879-020-05760-7. PMID: 33441090; PMCID: PMC7805165.

Q2, IF: 3,669

Koch M, Varga C, Soós V, Prenek L, Porcsa L, Szakáll A, Bilics G, Hunka B, Bellyei S, Girán J, Kiss I, Pozsgai É. Main reasons and predictive factors of cancer-related emergency department visits in a Hungarian tertiary care center. *BMC Emerg Med.* 2022 Jun 23;22(1):114. doi: 10.1186/s12873-022-00670-0. PMID: 35739467; PMCID: PMC9219147.

Q1, IF: 2,485

A tézis témájához kapcsolódó egyéb (nem az értekezés alapjául szolgáló) publikációk:

Koch M, Török KT, Nagy F, Soós V, Pozsgai É, Lelovics Z, Nagy A, Varga C. A nyugat-nílusi vírus okozta neuroinvasív tünetegyüttes előfordulása sürgősségi osztályon [The occurrence of neuroinvasive symptoms caused by the West Nile virus at an emergency center]. *Orv Hetil.* 2019 Dec;160(51):2026-2035. Hungarian. doi: 10.1556/650.2019.31575. PMID: 31838862.

Q4, IF: 0,707

Koch M*, Szabó É*, Varga C, Soós V, Prenek L, Porcsa L, Bellyei S, Girán K, Girán J, Kiss I, Pozsgai É. Retrospective study of cancer patients' predictive factors of care in a large, Hungarian tertiary care centre. *BMJ Open*. 2023 May 8;13(5):e070320. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070320. PMID: 37156589; PMCID: PMC10174014.

*Megosztott elsőszereplőség

Q1, IF: 3,007

A tézishoz kapcsolódó összesített (első szerzős) impakt faktorszám: 9,868

8.2 A tézishoz nem kapcsolódó egyéb publikációk

Varga C, Kálmán Z, Szakáll A, Drubits K, **Koch M**, Bánhegyi R, Oláh T, Pozsgai É, Fülöp N, Betlehem J. ECG alterations suggestive of hyperkalemia in normokalemic versus hyperkalemic patients. *BMC Emerg Med*. 2019 May 31;19(1):33. doi: 10.1186/s12873-019-0247-0. PMID: 31151388; PMCID: PMC6814982.

Q1, IF: 2,485

Az összes publikáció összesített impakt faktora: 12,353

8.3 A tézis témájához kapcsolódó előadások

„A daganatos betegek sürgősségi osztályon történő megjelenését előrejelző tényezők”

(XX. Magyar Sürgősségi Orvostani Kongresszus, Siófok, 2021.11.06.)

9. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban témavezetőmnek, Dr. Pozsgai Éva Tanárnőnek tartozom köszönettel és hálával, aki értékes tanácsaival, tudásával, biztatásával segített és töretlenül támogatott, lehetővé téve a kutatás megvalósítását.

Szeretném megköszönni Dr. Varga Csaba Tanár Úrnak, hogy elindított utamon a tudomány világában, vezetőként és emberként is példát mutatott éveken át.

Hálával tartozom a Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház Sürgősségi Betegellátó Centrumában dolgozó kollégáimnak, különösképp a kutatásban részt vevő munkatársaimnak (Dr. Bilics Gergelynek, Dr. Hunka Balázsnak, Dr. Porcsa Lilinek, Dr. Prenek Lillának és Dr. Szakáll Alíznek), az osztály és kórház vezetőségének, valamint a PTE ÁOK Orvosi Népegészségtani Intézetben dolgozó kutatóknak, Dr. Kiss István Professor Úrnak és Dr. Girán János Adjunktus Úrnak, akik a tudományos munka tervezésében, elemzésében és a publikációk elkészítésében segítettek.

Köszönöm Soós Vikornak az értékes technikai segítséget.

Köszönet illeti mindazokat, akik munkámban támogattak.

Végül köszönöm Dr. Gebhardt Hellának és családomnak, hogy folyamatosan támogattak, megértésük és türelmük nélkül nem jöhetett volna létre ez a munka.