

Az otthoni lélegeztetés hatékonyságának vizsgálata

Doktori értekezés

Valkó Luca

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lorx András, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Kiss Tamás, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Sipos Ildikó, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Losonczy György, MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Vizi Éva, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Hauser Balázs, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2020

BEVEZETÉS

Az otthoni lélegeztetés a krónikus légzési elégtelen betegek lehetséges kezelési módja, mely ismerten javítja a túlélést, csökkenti a kezelési költségeket és a fertőzések előfordulását, optimalizálja az egészségügyi ellátást és javítja a betegek életminőségét.

Az otthoni lélegeztetés jellemzői világszerte változók, a prevalencia 2,9 és 12,9/100.000 között mozog. A noninvazív technikák előretörése megfigyelhető, még olyan betegek ellátásánál is, akik 24 órás lélegeztetésre szorulnak, így ez kezelési mód jellemző az otthoni lélegeztetettek 72-97%-ában.

A közelmúltig hivatalos magyar otthoni lélegeztetési adatokról nem volt tudomásunk, bár a terápia az 1990-es évek óta használt. Európai átlag prevalencia alapján Magyarországon körülbelül 650 beteggel számolhatunk.

Az otthoni lélegeztetési ajánlások evidencia alapú indikációs köröket és pontosan körülírt betegségfüggő diagnosztikus algoritmusokat tartalmaznak, de a kezelési célok kevésbé pontosan meghatározottak, így az ellátás régióként változó.

Logikus cél, hogy evidencia alapú kezelési célokat és követési algoritmusokat dolgozzunk ki, melyek a terápia hatékonyságának vizsgálatára épülnek. Ezért szükségesek az otthoni lélegeztetés hatékonyságát jelző markerek, de a

lélegeztetést és légzést klasszikusan jellemző paraméterek, mint a vérgáz értékek, tüdőfunkciós paraméterek és légzési jellemzők nem mutatnak egyértelmű összefüggést a kimenetellel és a kezelés hatékonyságával. Ugyanakkor az életminőség javulás összefüggést mutat a kimenetellel, így ez potenciálisan hatékonysági marker, valamint minőségbiztosítási és a kezelést optimalizáló eszköz lehet.

CÉLKITŰZÉS

Disszertációm célja, hogy az egészséggel összefüggő életminőséget (HRQL), mint potenciális prospektív otthoni lélegeztetési hatékonysági mutatót felmérjem egy valós életet tükröző otthoni lélegeztetett populáció optimális kezelése mellett bekövetkező életminőségváltozás mintázatának vizsgálatával.

Annak érdekében, hogy a vizsgálatot kivitelezhessük és általánosíthassuk, először a magyarországi otthoni lélegeztetés gyakorlatának felmérését, illetve a krónikus légzési elégtelen betegeknek leggyakrabban alkalmazott életminőségi kérdőív, a Súlyos Légzési Elégtelenség Kérdőív (Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire - SRIQ), validálását céloztuk meg.

MÓDSZEREK

Első vizsgálatként országos online felmérést végeztünk a magyarországi otthoni lélegeztetési gyakorlatról intenzív terápiás osztályok, pulmonológiai osztályok és gyermekgyógyászati centrumok bevonásával az otthonlélegeztetési gyakorlatra, a kezelt betegek számára és kezelési jellemzőkre irányulóan.

A második vizsgálat során létrehoztuk és validáltuk az SRIQ magyar változatát, mely egy önállóan kitölthető HRQL eszköz 7 skálával (RC: légzési panaszok, PF: fizikális funkció, AS: alvás- és ébrenlét tünetek, SR: szociális kapcsolatok, AX: szorongás, WB: pszichés jólét, SF: szociális viselkedés, SS: összesített skála). A magyar változatot fordítás-visszafordítás technikával hoztuk létre, majd használhatóságát, validitását, megbízhatóságát és reprodukálhatóságát vizsgáltuk egy felnőtt, stabil állapotú krónikus légzési elégtelen miatt otthoni lélegeztetésben részülő betegcsoporton. A betegek a Semmelweis Egyetem Otthoni Lélegeztetési Programján, a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján és a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Neurológia, Alvásdiagnosztikai és Terápiás Központján át kerültek bevonásra.

A betegek a magyar SRIQ és a 36 Item Short Form (SF-36) kérdőíveket, majd az SRI kérdőívet egy héttel később ismételten kitöltötték.

A használhatóságot a kitöltési idővel, az önálló kitöltés gyakoriságával és a hiányzó válaszok számával mértük fel. A validitást a 49 kérdés feltáró faktor analízisével, majd a skálák megerősítő faktor analízisével és az SRI és a már használatban lévő SF-36 kérdőívek összetartozó skáláinak korrelációs analízisével mértük fel. A megbízhatóság a belső konzisztencia felmérésével, a Cronbach alfa együttható meghatározásával történt. A reprodukálhatóság meghatározására a két különböző időpontban kitöltött kérdőívek korrelációs vizsgálatát végeztük el.

A harmadik, prospektív obszervációs vizsgálat során otthoni lélegeztetés megkezdése után 6 hónappal bekövetkező HRQL változást mértük fel egy a valós életet tükröző, vegyes beteganyagon. A betegeket a Semmelweis Egyetem Otthoni Lélegeztetési Programján keresztül vontuk be, ahol a betegek személyre szabott lélegeztetési tervvel és gépparkkal kezdik meg az otthoni lélegeztetést. A terápiás célok a $p_a\text{CO}_2$ és $p_a\text{O}_2$ értékek normalizálása és megfelelő váladék menedzsment voltak. Az optimális kezelést gyakori orvosi utánkövetéssel értük el.

Demográfiai adatok, kezelési jellemzők, artériás vérgáz értékek, tüdőfunkciós paraméterek rögzítése a kezelés indulásakor, lélegeztetőgép paraméterek és artériás vérgáz értékek (amennyiben ez kivitelezhető volt) rögzítése 6 hónappal később történt. Az életminőség felmérése a kezdeti és kezelés megkezdését követő 6 hónapos időpontokban történt.

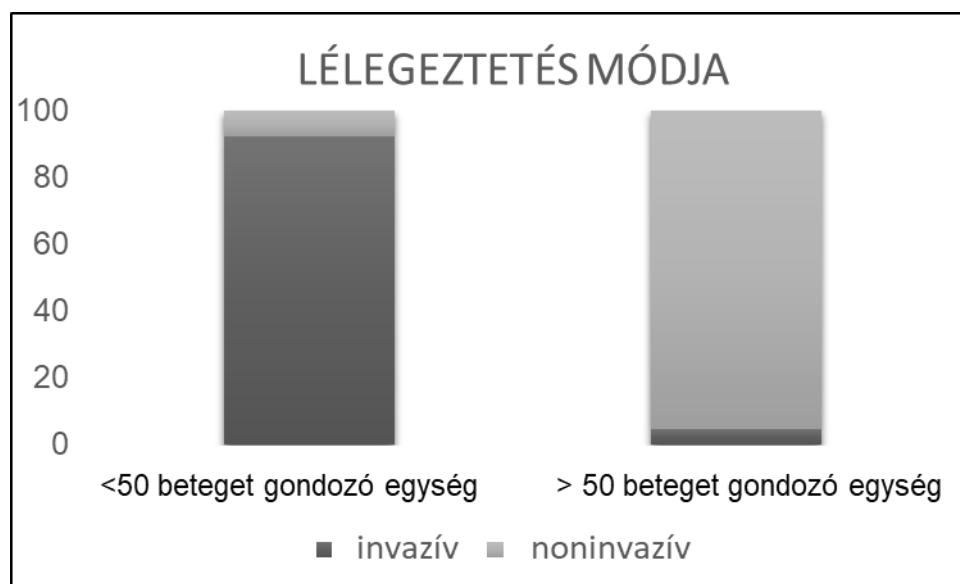
Az adatokat az első vizsgálatnál medián (interkvartilis) illetve n (%), majd a többi vizsgálatnál átlag (\pm szórás) illetve n (%) formátumban tüntettük fel. Az elemzések Chi-négyzet próba, páros Student t-próba, varianciaanalízis (ANOVA) és Pearson korreláció segítségével történtek. A faktor analízis során a főkomponens módszer varimax rotációval történt, ahol az >1 sajátérték volt a kivonási kritérium.

EREDMÉNYEK

Otthoni lélegeztetés magyarországi felmérése

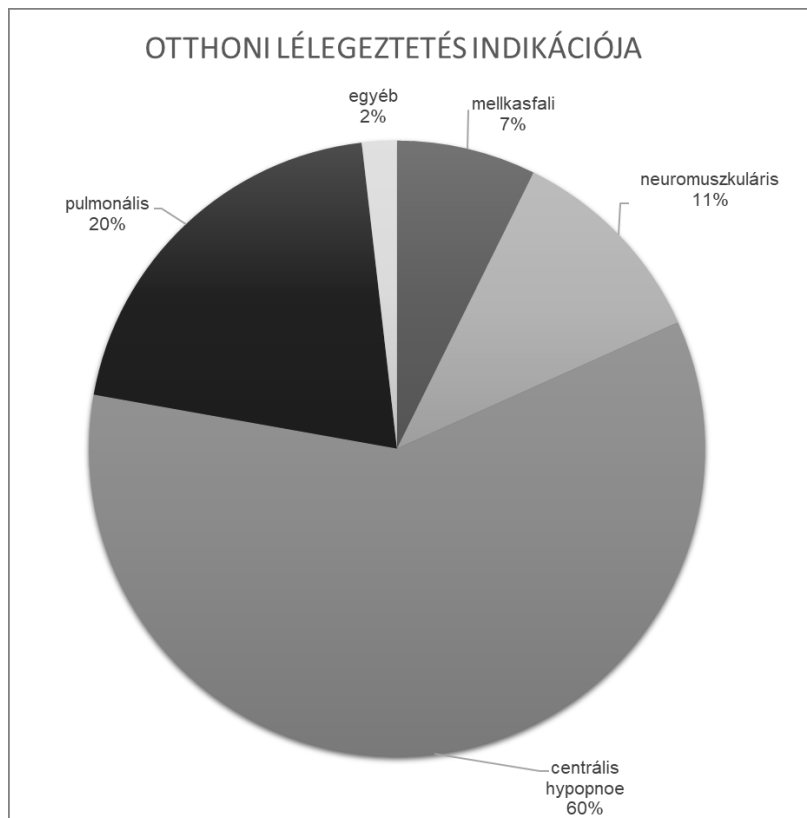
117 megkérdezett osztály közül 33,3% (39 osztály) szolgáltatott válaszokat. 17 osztály összesen 384 beteg gondozását jelentette, mely a magyarországi prevalenciát 3,9/100.000-re teszi. A betegek 10,4%-a (40) invazív, 89,6%-a (344) noninvazív úton volt lélegeztetve. A betegek 93,2%-ának gondozását négy magyar osztály végezte, melyeknek

egyenként >50-es betegszáma volt. A kezelő osztályok összehasonlításakor azt találtuk, hogy a jelentős betegszámot gondozó osztályok jellemzően pulmonológiai kezelőhelyek voltak ($p=0,003$), noninvazív technikákat alkalmaztak ($p=0,001$), főleg centrális hypopnoeával kezelt betegekénél (62,3%). A kevés betegek gondozó osztályok jellemzően intenzív terápiás egységek voltak ($p=0,003$), melyek invazívan lélegeztetett betegek felügyeletét végezték ($p<0,001$) (1. ábra).



1. ábra: A lélegeztetési módok megoszlása. Az y tengely a betegek százalékos megoszlását mutatja. Az első oszlop a <50 beteget ellátó egységek, a második a >50 beteget gondozó egységek lélegeztetési módjának megoszlását mutatja. A sötét az invazív, a világos szín a noninvazív lélegeztetés arányát jelöli.

A különböző indikációk megoszlását a 2. ábra mutatja.



2. ábra: Az otthoni lélegeztetési indikációk megoszlása

A napi lélegeztetett órák száma a betegek 74,2%-ában 8 óra alatti volt. A magasabb napi lélegeztetési igény (>16 óra) a kevesebb beteget gondozó egységeknél gyakrabban fordult elő, mint a sok beteget gondozó egységeknél (80% vs. 5,6%; $p < 0,001$). A betegek többsége (50,1%) 1-5 éve volt lélegeztetve, az utógondozás az esetek 86,6%-ában ambulánsan történt, de a kevés beteget gondozó egységek gyakrabban biztosítottak házi vizitet, mint a sok beteget gondozó egységek (96,2% vs. 7,2%, $p < 0,001$).

A magyar SRI kérdőív validációs vizsgálata

104 beteg vett részt a vizsgálatban. Az átlag életkor 54,5 ($\pm 16,2$) év volt, a betegek közül 77 (74,0%) volt férfi. A lélegeztetés indikációja 20 esetben (19,2%) krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), 6 esetben (5,8%) restriktív mellkasi kórkép (RCWD), 45 esetben (43,3%) obstruktív légzési apnoe vagy obezitás hipoventilációs szindróma (OSA/OHS) és 31 (29,8%) esetben neuromuszkuláris betegség (NMD) volt, míg 2 esetben (1,9%) egyéb kórkép állt a háttérben. A lélegeztetés 14 betegnél (13,5%) invazív úton történt. A napi lélegeztetési óraszám 9 ($\pm 4,8$) óra volt és a lélegeztetés 26,2 ($\pm 32,7$) hónapja tartott. O₂ szupplementációra 46 esetben (44,2%) volt szükség.

A két kérdőív kitöltési ideje nem különbözött ($p=0,587$). 72 (69,2%) beteg önállóan töltötte ki a kérdőívet. A hiányzó válaszok 0,2 ($\pm 0,6$) volt, a kérdések mindegyikét a betegek 96-100% megválaszolta.

A feltáró faktoranalízis a kérdőív varianciájának 73,8%-át magyarázta meg, de 13 skálát talált. A megerősítő faktoranalízis a 7 skála közül egynél egy, ötnél kettő és egynél három komponenst talált, melyek szignifikánsan korreláltak.

A két kérdőív összetartozó skálái szignifikáns korrelációt mutattak.

A Cronbach alfa együttható 0,928 volt a magyar SRI kérdőív összesített skálájához.

Reproduktibilitás a legtöbb skálánál és az összesített skálánál is magas volt (0,877, $p < 0,001$).

Az otthoni lélegeztetés hatékonyságának követése az életminőség változás vizsgálatával

A 75 beválogatott betegből 66 fejezte be a vizsgálatot. Az átlag életkor 51,5 ($\pm 18,1$) év volt, a betegek 69,7%-a férfi volt, 21,2%-ban invazív lélegeztetésben részesültek, míg 78,8% noninvazív lélegeztetésben. A kezelés megkezdése 60,6%-ban akut epizódot követően, a többi esetben elektíven történt.

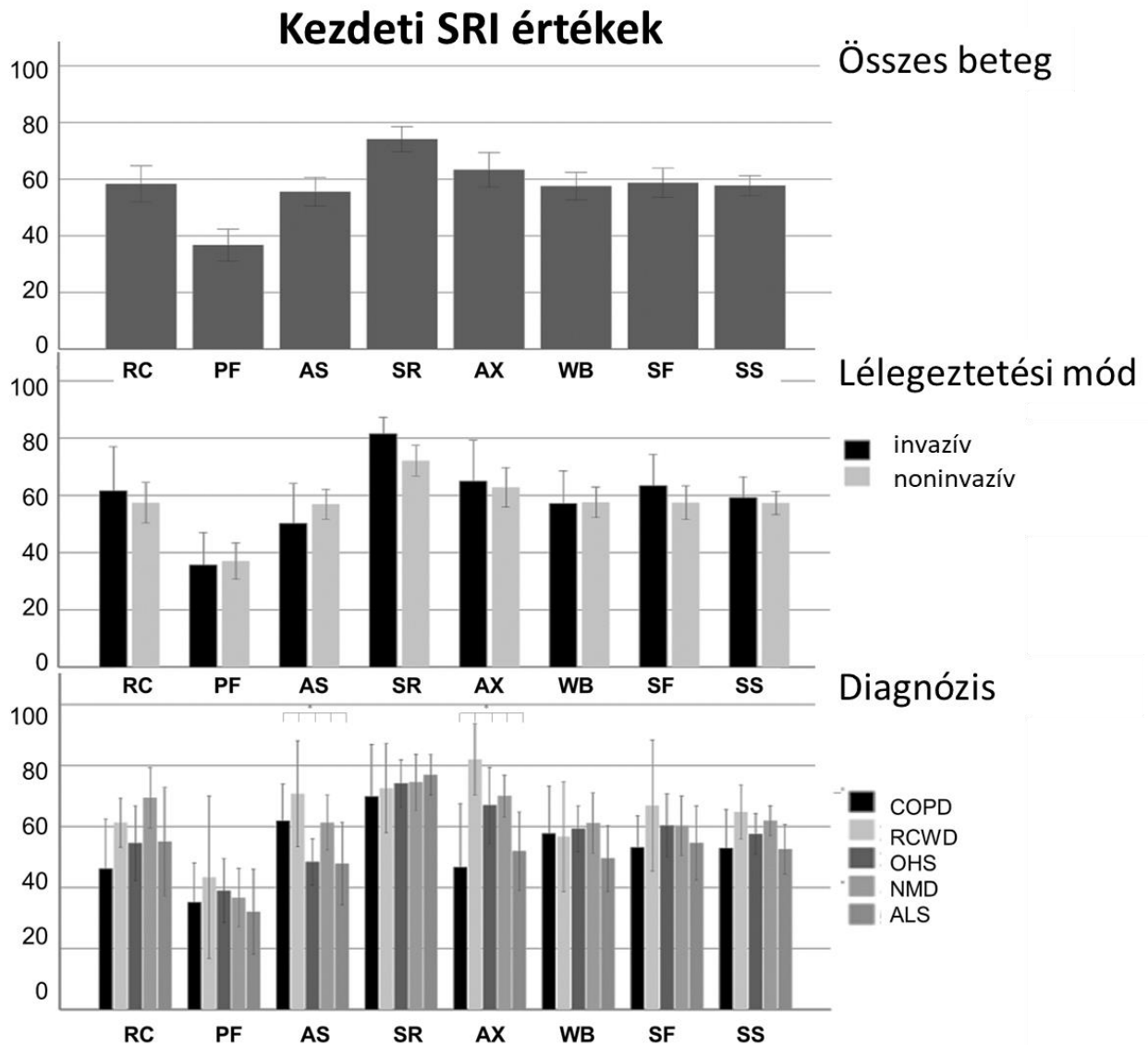
Az invazívan lélegeztetett betegek kezdeti napi lélegeztetett óraszámja magasabb (17,9 ($\pm 6,5$) vs. 11,1 ($\pm 5,8$) óra, $p < 0,001$), FVC% értéke alacsonyabb (31,5 ($\pm 23,3$) vs. 51,1 ($\pm 20,3$), $p = 0,004$), PEF% értéke alacsonyabb (23,9 ($\pm 20,9$) vs. 39,6 ($\pm 19,4$), $p = 0,013$) volt, de vérgáz értékeik korrigáltabbak (pO_2 : 78,4 ($\pm 16,8$) vs. 67,4 ($\pm 12,7$) Hgmm, $p = 0,016$; pCO_2 : 36,2 ($\pm 7,3$) vs. 53,2 ($\pm 17,7$) Hgmm, $p = 0,001$) voltak a noninvazívan lélegeztetett betegekéhez képest. Az akut és

elektív betegek kezdeti klinikai mutatóiban nem volt különbség.

A terápiás compliance a vizsgálat során stabil volt (a betegek 100%-ában >80%-os napi cél géphasználat), a lélegeztetett órák száma a 6. hónapra kismértékben csökkent (12,6 ($\pm 6,6$) vs 11,2 ($\pm 6,6$) óra, $p < 0,001$). A vérgáz értékek javulást mutattak (pO_2 : 69,7 ($\pm 14,2$) vs. 73,7 ($\pm 14,3$) Hgmm, $p = 0,011$; pCO_2 : 49,7 ($\pm 17,5$) vs. 45,1 ($\pm 11,4$) Hgmm, $p = 0,005$; HCO_3 : 28,0 ($\pm 5,2$) vs. 26,9 ($\pm 3,3$) mmol/L, $p = 0,038$), a csökkenő O_2 igény ellenére (1,8 ($\pm 2,8$) vs. 1,3 ($\pm 2,2$) L/min, $p = 0,011$).

Az összesített SRI átlaga 57,7 ($\pm 14,4$) volt és több skála 60 alatti értéket mutatott, mely beszűkült életminőségre utal (3. ábra). A kezdeti SRI-AS és -AX skálák szignifikáns összefüggést mutattak az indikációs diagnózissal ($p = 0,048$ és $p = 0,018$). Az SRI-AS értékek az OHS és ALS betegeknél, az SRI-AX értékek COPD és ALS kapcsán voltak a legalacsonyabbak (3. ábra). Az akut és elektív betegek kezdeti SRI értékeiben nem volt különbség.

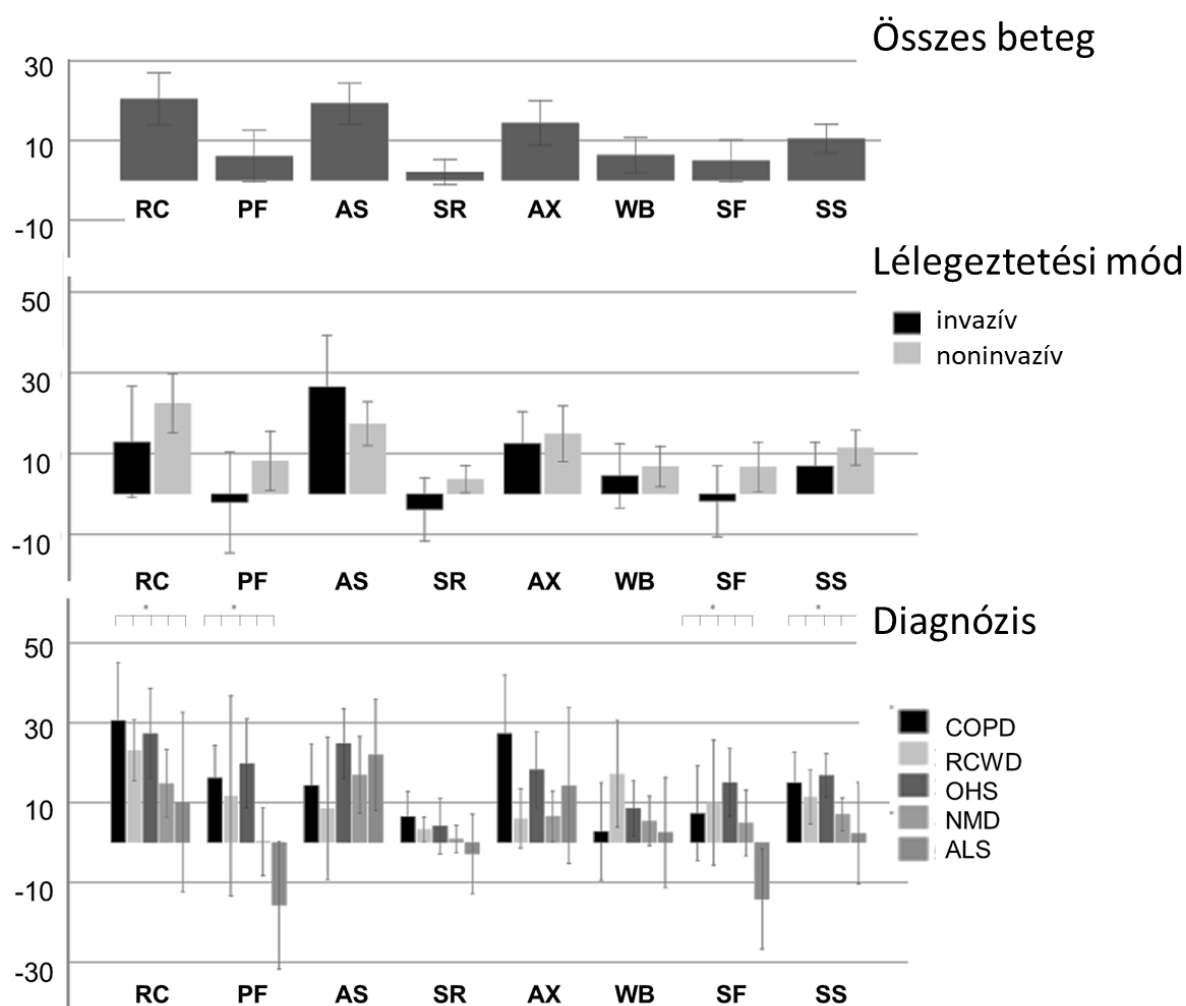
A hat hónapos megfigyelési idő alatt 10,5%-os javulás volt megfigyelhető az összesített SRI értékben [57,7 ($\pm 14,4$) vs. 68,2 ($\pm 15,8$), $p < 0,001$]. Minden skálában szignifikáns javulás volt megfigyelhető az otthoni lélegeztetés megkezdése mellett.



3. ábra: A kezdeti SRI értékek oszlopdiagramja az összes beteg, a lélegeztetési mód és az indikációs diagnózisok alapján. Az oszlopok átlagot, a hibasávok standard hibát jeleznek. A szignifikáns összefüggést csillag jelöli. COPD - krónikus obstruktív tüdőbetegség, RCWD - restriktív mellkasfali betegség, OHS - obezitás hypoventilációs szindróma, NMD - neuromuszkuláris betegség, ALS - amyotrophiás lateral szklerózis, RC - légzési panaszok, PF - fizikális funkció, AS - alvás- és ébrenlét tünetek, SR - szociális kapcsolatok, AX - szorongás, WB - pszichés jólét, SF - szociális viselkedés, SS - összesített skála

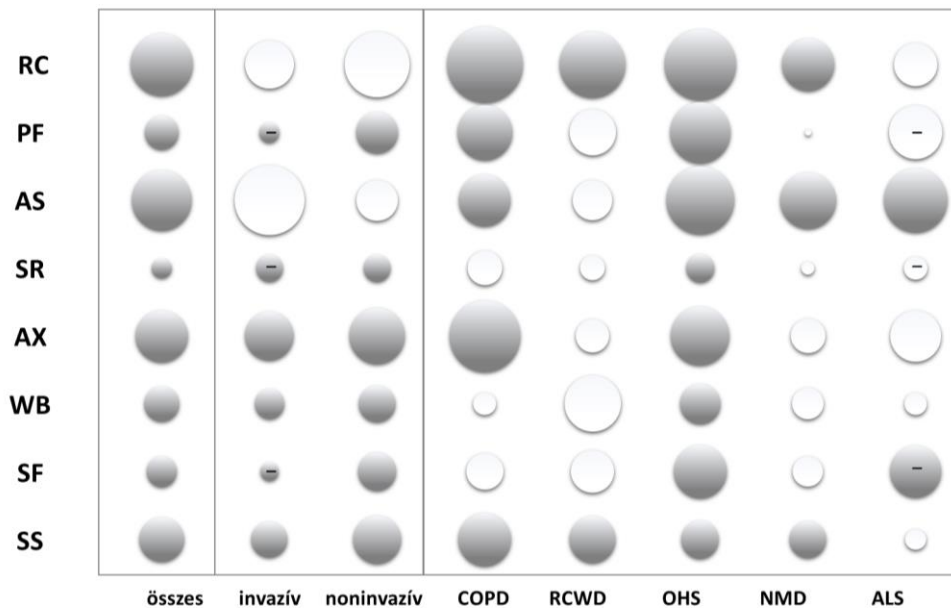
A lélegeztetés módja nem befolyásolta az SRI skálák változását ($p=0,660$). A kezdeti diagnózis az SRI-RC, -PF, -SF és -SS skálák változását szignifikánsan befolyásolta ($p=0,025$, $p<0,001$, $p=0,002$ ill. $p=0,025$) (4. ábra).

SRI érték változások



4. ábra: Az SRI skálák 6 hónapos változásának oszlopdiagramja az összes beteg, a lélegeztetési mód és az indikációs diagnózisok alapján. Az oszlopok átlagot, a hibasávok standard hibát jeleznek. A szignifikáns összefüggést csillag jelöli. COPD - krónikus obstruktív tüdőbetegség, RCWD - restriktív mellkasfali betegség, OHS - obezitás hipoventilációs szindróma, NMD - neuromuszkuláris betegség, ALS - amiotrófiás lateral szklerózis, RC - légzési panaszok, PF - fizikális funkció, AS - alvás- és ébrenlét tünetek, SR - szociális kapcsolatok, AX - szorongás, WB - pszichés jólét, SF - szociális viselkedés, SS - összesített skála

További analízis során azt találtuk, hogy a különböző indikációs csoportok más-más HRQL változás mintázatot mutattak, melyet buborék-diagramon jelenítettünk meg (5. ábra).

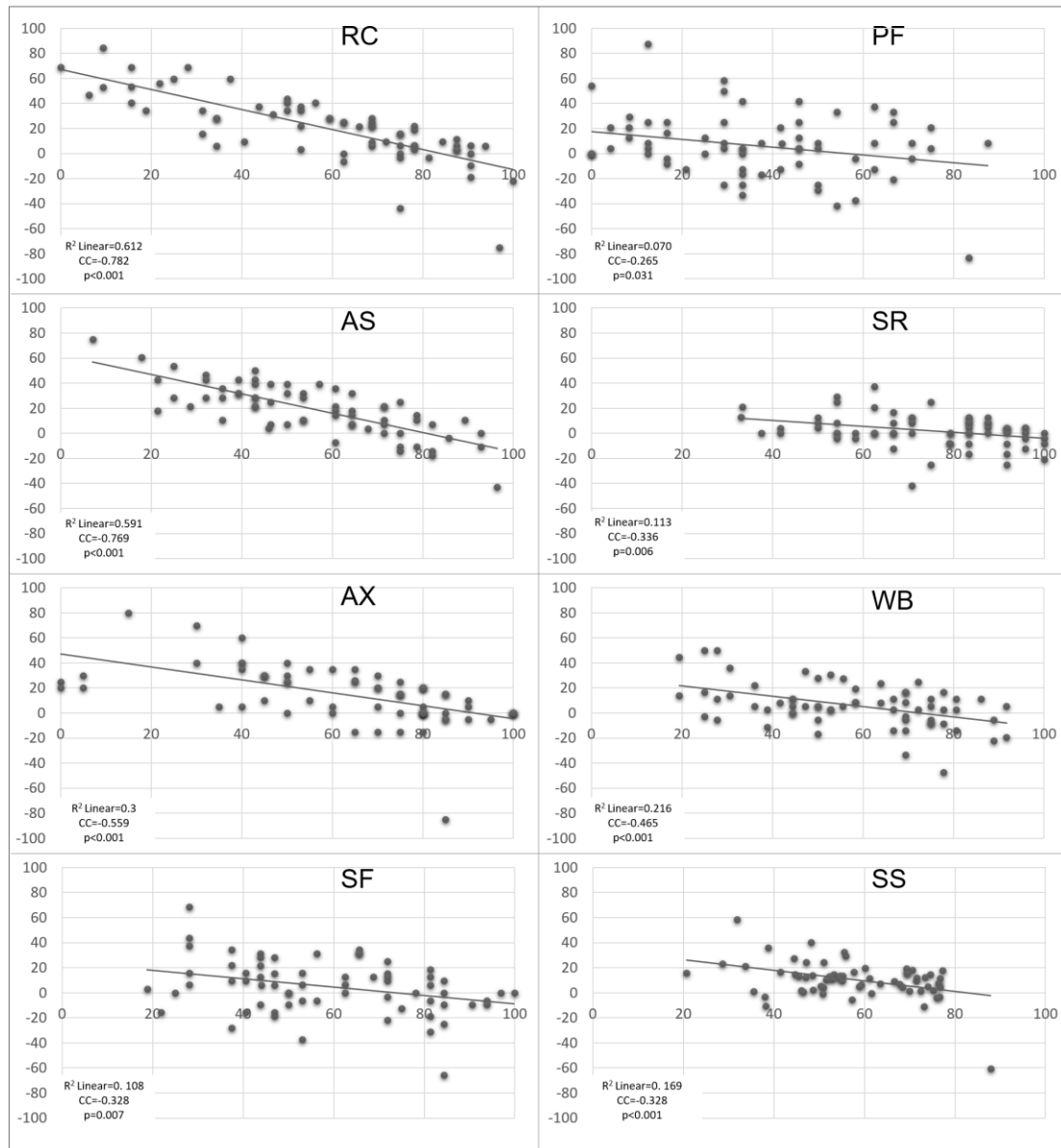


5. ábra: Buborék diagram, mely az SRI változások mértékét mutatja az összes beteg, a lélegeztetési mód és az indikációs diagnózisok alapján. A méret a változás mértékére utal. A szignifikáns változást szürke szín jelzi. Negatív jel csökkenést jelez. COPD - krónikus obstruktív tüdőbetegség, RCWD - restriktív mellkasfali betegség, OHS - obezitás hipoventilációs szindróma, NMD - neuromuszkuláris betegség, ALS - amiotrófiás lateral szklerózis, RC - légzési panaszok, PF - fizikális funkció, AS - alvás- és ébrenlét tünetek, SR - szociális kapcsolatok, AX - szorongás, WB - pszichés jólét, SF - szociális viselkedés, SS - összesített skála

Az összesített SRI értékek minden indikációnál javulást mutattak, az ALS kivételével, a leginkább javulást mutató betegek a COPD csoport volt, míg az OHS betegek mutattak a legtöbb skálában javulást. Az SRI-RC skála minden betegcsoportban javult, az ALS kivételével, de legkifejezettebben a COPD és az OHS betegekben.

HRQL javulás akutan iniciált betegeknél kifejezettebb volt az elektív esetekéhez képest [12,3 (\pm 16,8) vs. 7,4 (\pm 9,4), $p=0,029$] és azoknál, akik O₂ szupplementációt igényeltek,

azokhoz képest, akik nem [12,0 ($\pm 15,6$) vs. 9,0 ($\pm 13,8$), $p=0,006$]. A rosszabb kezdeti értékeket mutató betegeknél jelentősebb javulást észleltünk, főleg az SRI-RC és SRI-AS skáláknál (6. ábra).



6. ábra: Skálák változásának mértéke a kiinduló értékhez képest. SRI skála változások és kezdeti SRI értékek szórásgörbéje. Az x tengely az SRI skála változását, az y a kezdeti SRI skála értéket mutatja. R^2 Linear – determinációs együttható, CC – korrelációs együttható, RC - légzési panaszok, PF - fizikális funkció, AS - alvás- és ébrenlét tünetek, SR - szociális kapcsolatok, AX - szorongás, WB - pszichés jólét, SF - szociális viselkedés, SS - összesített skála

KÖVETKEZTETÉSEK

1. Eredményeink 3,9/100.000 otthoni lélegeztetési prevalenciát mutatnak Magyarországon. Bár az ellátás vélhetően fejlődik, ez jóval elmarad az európai átlagtól.
2. Azt találtuk, hogy a sok beteget gondozó ellátó egységek pulmonológiai osztályok, noninvazív technikákat alkalmaznak és kevésbé dependens betegeket látnak el, míg a kevés beteget gondozó egységek intenzív osztályok, melyek dependens, invazívan lélegeztetett betegeket felügyelnek.
3. Eredményeink rámutatnak a dependens betegek potenciális diagnosztikai és ellátási hiányára és a noninvazív technikák ilyen irányú felhasználásának igényére, mely a csökkent prevalenciához hozzájárulhat.
4. Létrehoztuk az SRI kérdőív magyar változatát, mely használhatónak, validnak, megbízhatónak és reprodukálhatónak bizonyult, így a magyar krónikus légzési elégtelen betegek felmérésére alkalmas.
5. Az otthoni lélegeztetés hatékonyságának követésével kapcsolatban valós életet tükröző beteganyagot azt

találtuk, hogy a kezelés megkezdése számos betegcsoportban HRQL javulással jár.

6. Eredményeink arra utalnak, hogy ez a javulás a krónikus légzési elégtelenség súlyosságát jelző klasszikus markerektől független, de függ az alapdiagnózistól, a kezelés megkezdésének körülményétől, a kezdeti életminőségtől és O₂ igénytől.
7. Eredményeink arra utalnak, hogy az akutan iniciált, O₂ dependens, alacsony kezdeti életminőséget mutató COPD és OHS betegek számolhatnak a legnagyobb mértékű javulással, míg az ALS esetén a HRQL szinten tartása várható a neurológiai progresszió ellenére.
8. Végül eredményeink referenciaként szolgálhatnak az optimális gondozás mellett végzett otthoni lélegeztetés kapcsán várható HRQL változásról.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Valkó L**, Baglyas S, Gál J, Lorx A. (2018) National survey: current prevalence and characteristics of home mechanical ventilation in Hungary. *BMC Pulm Med*, 18: 190. **IF: 2.184**
2. **Valkó L**, Baglyas S, Kunos L, Terray-Horváth A, Lorx A, Gál J, Windisch W. (2020) Validation of the Hungarian version of the SRI Questionnaire. *BMC Pulm Med*, 20: 130. **IF: 2.813**
3. Lorx A, **Valkó L**, Gál J. (2019) Az otthoni lélegeztetés helyzete Magyarországon. *Med Thorac*, 72: 119-125.
4. **Valkó L**, Baglyas S, Gyarmathy VA, Gal J, Lorx A. (2020) Home mechanical ventilation: quality of life patterns after six months of treatment. *BMC Pulm Med*, 20: 221. **IF: 2.813**

Egyéb közlemények

1. Sugár I, Vörös A, Diczházi C, Barabás L, **Valkó L**, Ondrejka P. (2010) Mediastinalis és retroperitonealis bronchogen cysták sikeresen operált esetei és tanulságaik. *Magy Seb*, 63(4): 168–171.
2. Lorx A, **Valkó L**, Péntes I. Anaesthesia for interventional bronchoscopy. In: Strausz, János; Bollinger, Chris T. (szerk.), *Interventional pulmonology*. European Respiratory Society Journals Ltd, Sheffield, 2010: 18-32.
3. Iványi Z, **Valkó L**, Hauser B, Kristóf K, Hargitai Z, Lorx A, Madách K, Gál J. (2010) Experiences of the Department of

Anesthesiology and Intensive Therapy of Semmelweis University during the 2009 pandemic H1N1 (pH1N1) influenza outbreak. *Interv Med Appl Sci*, 2(2), 59–65.

4. Lorx A, **Valkó L**. COPD. In: Molnár Z, Bede A (szerk.), A lélegeztetés gyakorlata. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2016: 287–298.
5. **Valkó L**, Lorx A. Restriktív tüdőbetegség – scoliosisos beteg lélegeztetése. In: Molnár Zs, Bede A (szerk.), A lélegeztetés gyakorlata. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2016: 345–350.
6. **Valkó L**, Baglyas S, Tamáska E, Lorx A, Gál J. (2018). Nem invazív lélegeztetés alkalmazása kritikus állapotú betegekben. *Orv hetil*, 159(45): 1831–1837. **IF: 0.564**
7. **Valkó L**, Lorx A, Baglyas S, Vincze K, Müller V, Gál J. (2019). Idiopathias pulmonalis fibrosis intenzív terápias és aneszteziológiai vonatkozásai. *Med thorac*, 72(5): 268–274.
8. **Valkó L**, Csósza G, Mérei A, Mühl D, Faludi R, Karlócai K, Lorx A, Gál J. (2019). Management of acutely decompensated chronic thromboembolic pulmonary hypertension in late pregnancy: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth*, 19(1): 365. **IF: 2.239**
9. Csósza G, **Valkó L**, Baglyas S, Losonczy G, Lorx A, Gál J, Karlócai K. (2019). Mellkasdeformitás okozta pulmonalis hipertónia oki kezelése. *Card Hung*, 49(3): 184-18.