

Az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) minőségi mutatóinak, emelt szintű kanülálási technikáinak és nehézségének elemzése

Doktori (Ph.D.) disszertáció

2021

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Vezető: Prof. Dr. Pintér Erika, PhD, DSc

Transzlációs Medicina Program

Program vezető: Prof. Dr. Péter Hegyi, PhD, DSc



PhD-jelölt:

Dr. Pécsi Dániel

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet,
Pécs

Témavezető:

Dr. Vincze Áron, PhD, med. habil.

I.sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Központ, Pécsi Tudományegyetem, Pécs

Pécs, 2021

1. BEVEZETÉS

1.1. Az ERCP története, aktuális alkalmazási területei és minőségi mutatói

Az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) fontos minimális invazív eljárássá nőtte ki magát számos epeúti- és hasnyálmirigybetegség kezelésében. A technológia fejlődésével, az emésztőszervi endoszkópia szükségtelenné teheti több invazívabb sebészeti beavatkozás elvégzését.

Az ERCP-s gyakorlatra vonatkozó minőségi mutatókat az Európai és Amerikai Gasztrointesztinális Endoszkópos Társaság (ESGE és ASGE) dolgozta ki a közelmúltban.

1.2. ERCP regiszterek

A klinikai betegregiszterek lehetővé teszik számunkra, hogy könnyen elemezhető adatokat gyűjtsünk a betegségekről, az egészségügyi ellátással kapcsolatos eljárásokról, amelyek potenciálisan jobb és költséghatékonyabb betegellátáshoz vezethetnek.

1.3. Nehéz epeúti kanülálás, emelt szintű kanülálási módszerek és ERCP akut biliaris hasnyálmirigy-gyulladásos esetekben

ERCP során az esetek mintegy 20-30%-ában az epeutak nehezen érhetőek el, ilyenkor a szövődmények kockázata jelentősen megnő, ezért kulcsfontosságú a megfelelő kanülálási technika alkalmazása. Ilyen esetekben emelt szintű kanülálási módszereket lehet alkalmazni az epevezeték elérésének elősegítéséhez. Amennyiben a hasnyálmirigy-vezeték többször kanüláltuk, hasnyálmirigy vezetődrót által segített technikát érdemes megpróbálni. A kettős vezetődrót módszer, a transpancreatikus sphincterotomia és a profilaktikus hasnyálmirigy-stent által elősegített módszerek a legelterjedtebb technikák. Ha a hasnyálmirigy-vezeték nem kanüláltuk, akkor előmetszési technikákat lehet alkalmazni. Ilyen pl. a hagyományos tűkéses előmetszés vagy a tűkéses fistulotomia.

Akut cholangitis (AC) esetén az epeúti elfolyási akadályozottság korai megszüntetése jobb eredményekkel jár, különösen a súlyos, szeptikus esetekben, ezt az AC-re vonatkozó új 2018-as tokiói iránymutatás is egyértelműen javasolja. Akut biliaris pancreatitis (ABP) esetekben az ERCP szerepe nem egyértelmű. Amikor AC is komplikálja a betegséget, korai intervenció indokolt, azonban átmeneti epeúti elzáródás esetén korai ERCP szükségessége kérdéses. Az ERCP objektív nehézségi besorolására már több pontrendszert dolgoztak ki. Ilyen pl. az ASGE osztályozási rendszer, melyben az akut hasnyálmirigy-gyulladásos esetek magasabb, 3-as nehézségi fokozatba sorolták ahol a 4. fokozat számít a legnehezebbnek. A konszenzuson alapuló beosztáson kívül azonban nem találtunk empirikus adatokat, melyek ezt a magasabb nehézségi szintbe történő besorolást igazolják az ABP-s esetekben.

2.CÉLOK

1. Az első célunk egy használható ERCP regiszter kifejlesztése volt. Eddig Magyarországon nem volt strukturált adatgyűjtési rendszer, amelyet erre a célra használtunk volna. Először egy-központban teszteltük, majd multicentrikus adatgyűjtésbe kezdtük, a minőségi mutatók monitorozása céljából.
2. A nehéz epeúti kanülálás komoly kihívást jelent az ERCP-ben, ilyenkor emelt szintű kanülálási módszereket alkalmazhatunk. Szisztematikus szakirodalmi áttekintéssel és meta-analitikai módszerekkel terveztük összehasonlítani a különböző emelt szintű kanülálási technikának az eredményeit.
3. Az ABP-esetek ERCP nehézségének összehasonlítását terveztük a hasnyálmirigygyulladás nélküli AC-esetekhez képest a magyar ERCP regiszter adatainak elemzésével.

3. MÓDSZEREK

3.1. Az 1. cél módszerei (ERCP Regiszter)

3.1.1. Általános megfontolások

A Magyar ERCP Regisztert a Pécsi Tudományegyetem és a Magyar Endoszkópos Kutatócsoport 2016-ban kezdeményezte. A regiszter kifejlesztése jelentős előrelépés volt az ERCP magyarországi gyakorlatának nyomon követésében.

Ebben a tanulmányban a magyar ERCP regiszter adatbázisból származó adatokat elemeztük. Az elemzés időszakában 7 tercier központ és 18 endoszkópos töltött fel adatokat a regiszterbe. Az összes részt vevő endoszkópostól konszekutív betegbevonást vártunk el. A tanulmány a 2016.09.04-től 2019.04.04-ig tartó eseteket dolgozza fel. A késői szövődmények biztosabb észlelése céljából 30 nap elteltével telefonos utánkövetést végeztünk. A nyilvántartásban egy 4 lépéses ellenőrzési rendszert alkalmazunk a megfelelő adatminőség biztosítására: (1: helyi ellenőrzés egy adminisztrátortól, 2: endoszkópos, 3: központi ellenőrzés a fő adminisztrátor által, 4: regiszter vezető) (további információk: <https://tm-centre.org/en/registries/ercp-registry/>). Az országos Tudományos és Kutatásetikai Bizottság jóváhagyta a Magyar ERCP Regisztert (TUKEB-35523/2016/EKU).

3.1.2. A beválogatási és a kizárási kritériumok

Az elemzés a nyilvántartásban minden rendelkezésre álló és minőségellenőrzésen átesett 3260 ERCP-esetet tartalmazza. Alcsoport elemzéseket, pl. natív papilla, emelt szintű kanülálás alapján hajtottunk végre.

3.1.3. Statisztikai elemzés

A folytonos változókat érték és szórásként (SD) vagy medián és interkvartilis tartományként (IQR) közöltük. A kategorikus adatokat a megfigyelt érték és százalékban mutatjuk be. A folytonos változók közötti különbségek meghatározásához az adatok eloszlásától függően a független Student t-tesztet vagy a Mann–Whitney U tesztet használtuk két csoport összehasonlítására. A Chi-négyzet tesztet vagy Fisher-tesztet használtuk a vizsgált tényezőknél és az esélyhányadost is kalkuláltunk. Minden elemzést az SPSS 25 statisztikai szoftverrel (IBM Corporation, Armonk, NY) végeztünk.

3.2. A 2. cél módszerei (emelt szintű kanülálási technikák összehasonlítása)

3.1.1. Keresési stratégia

A TPS technikáról adatot tartalmazó valamennyi cikk felkutatására a PRISMA irányelvet követve szisztematikus szakirodalmi kutatást végeztünk. A keresési stratégia a következő kifejezéseket tartalmazta: “transpancreatic septotomy” or “transpancreatic sphincterotomy” or “transpancreatic septostomy” or “transpancreatic precut sphincterotomy” or “pancreatic sphincterotomy” or “transpancreatic papillary septotomy” or “transpancreatic sphincter precut” or “transpancreatic duct precut” or “pancreatic sphincter precutting” or “pancreatic precut sphincterotomy” or “transpancreatic precut septotomy” or “transpancreatic precut septostomy” or “pancreatic septotomy” or “pancreatic septostomy” or “pancreatic precut” or “transpancreatic precut” or “transpancreatic.” Az EMBASE, PubMed, Scopus, Web of Science, ProQuest és Cochrane Library adatbázisokban azok kezdetétől 2018. február 8-ig kerestünk.

3.1.2. Beválogatási kritériumok

Összehasonlítottuk a TPS-t a DGW-vel és az NKPP módszerrel, csak prospektív vizsgálatokat vontunk be az elemzésbe. A TPS–NKF összehasonlításához azonban csak retrospektív adatok álltak rendelkezésre, ezért ezek is szerepeltek elemzésünkben. A kritériumoknak megfelelő konferencia absztraktokat is elemeztünk a publikációs torzítás csökkentése céljából és további alcsoport-elemzéseket is végeztünk az átlagos eredményre való hatást vizsgálva az absztraktok kizárásával. Összehasonlító és nem összehasonlító prospektív és retrospektív vizsgálatokat elemeztünk a kanülálási sikeresség és szövődmény ráta vizsgálata céljából a TPS esetében. Randomizált kontrollált, prospektív és retrospektív obszervációs vizsgálatokat külön is elemeztük.

3.1.3. A szisztematikus torzítás (bias) vizsgálata

A Newcastle–Ottawa skálát (NOS) a prospektív és retrospektív obszervációs vizsgálatok esetén használtuk. A randomizált kontrollált vizsgálatokat a Cochrane Risk of Bias Tool segítségével értékeltük.

3.2.4. Statisztikai módszerek

Az epeutak kanülálási sikerességét és a PEP arányok vizsgálatára összegzett esélyhányadosokat (OR) és azok 95%-os megbízhatósági intervallumait (CI) számítottunk ki a kanülálási technikák között. A vérzési és a perforációs szövődmények esetén kockázati különbséget (RD) kalkuláltunk, hogy elkerüljük a túlbecslést, mivel az OR vagy RR számítások kizárják azokat a vizsgálatokat, amelyekben nulla eseményt jelentettek. A DerSimonian és a Laird random effects modelljét használtuk a meta-analízisben. Alcsoport-elemzéseket is végeztünk a szekvenciális kivitelezésű és csak absztrakt formátumban elérhető vizsgálatokat kizárásával. Szenzitivitás vizsgálatokat négy összefoglaló statisztika felhasználásával végeztük el (RR [kockázati hányados] vs. OR vs. RD vs. Peto OR) és kétféle meta-analitikai modell (rögzített és véletlenszerű hatások) alapján, hogy teszteljük eredményeink megalapozottságát. A heterogenitást két módszerrel vizsgáltuk Cochran Q és I^2 statisztikával. A meta-analitikus számításokat a Review Manager (RevMan) számítógépes programjával végeztük (5.3-as verzió, Koppenhága: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

3.2. Módszerek a 3. célhoz (ERCP nehézsége ABP és AC esetekben)

3.2.1. A kohorsz általános jellemzői

ABP és AC eseteket hasonlítottunk össze ebben a kohorsz vizsgálatban. A magyar ERCP regiszterből származó, prospektíven gyűjtött adatok elemzése történt meg. A Magyar Endoszkópos Kutatócsoport 2016-ban kezdeményezte a magyar ERCP-regiszter projektjét és azóta is folyamatosan növekszik a részt vevő központok száma. 7 tercier központ és 15 endoszkópos ERCP eseteit töltöttük fel a regiszterbe. Az ESGE és az ASGE által meghatározott minőségi mutatóknak a legtöbb paraméter tekintetében minden központ megfelelt. A NSAID kúpok használata volt lényegesen alacsonyabb, míg a vérzés és a perforáció valamivel magasabb volt a vártnál. Minden részt vevő endoszkópos feltöltött minden ERCP-esetet, amelyet egymás után végeztek és ezekben gyakornoki részvételt nem rögzítettek. A vizsgált időszak 2016.09.09-től 2019.04.04-ig tartott. A 3.1.1. pontban taglaltak szerint történt a 30 napos utánkövetés, adatellenőrzés és etikai engedélyezés.

3.2.2. Statisztikai elemzés

A 3.1.5. Pontban részletezett alapvető statisztikai módszereket alkalmaztuk ebben a vizsgálatban is. A “stepwise forward elimination” bináris logisztikai regresszió módszerével a következő független prognosztikai tényezőket találtuk a fő kimenetekhez (emelt szintű kanulálás, hasnyálmirigyvezeték-kanulálás, hasnyálmirigy-sztent behelyezés): életkor, nem, vizsgálati csoportok (ABP vs AC), JPD és ASA pontszám. Minden elemzést az SPSS 25 statisztikai szoftverrel (IBM Corporation, Armonk, NY) végeztünk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az 1. cél (ERCP regiszter)

4.1.1. A kohorsz általános jellemzői

Először egy egycentrumos előzetes (pilot) tanulmányt végeztünk klinikánkon, amely során a regiszter első évének adatait elemeztük. Ez azt igazolta, hogy a rendszer használható és több centrumban is indulhat az adatgyűjtés. A későbbiekben 3260 ERCP-eljárást végeztünk 2573 betegen, ebből 1909 ERCP (58,6%) a natív papillájú betegeken végeztünk. A legtöbb betegnek csak 1 ERCP-je volt az adatbázisban, de 5-9 ERCP-n átesett beteget is rögzítettünk. Az összes ERCP-ből 1434 (44,0%) férfiakon és 1826-on (56,0%) női betegeken történt. A betegek átlagéletkora 68,2 év volt (tartomány: 2–103 év, SD: 15,5 év, férfi betegek átlaga: 68,0 vs. nő: 68,4 év).

A férfi betegek átlagos testtömege 82,9 kg volt, szemben a nők 70,6 kg-jával. Átlagos testmagasság 172,6 cm volt a férfi, míg 161,2 cm a nők esetében. Az átlagos BMI 27,8 kg/m² volt a férfiaknál és 27,2 kg/m² a nőknél. A legtöbb beteg ASA 1 és 2 osztályba tartozott, az ASA 1-es betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak, mint az ASA 2, 3 vagy 4 betegek. Az antikoaguláns vagy aggregációgátló gyógyszerhasználat gyakoribb volt az ASA 2, 3 és 4 betegeknél, mint az ASA 1-nél.

A juxtapapillaris divertikulummal rendelkező betegek idősebbek voltak (77,4 vs. 66,9 év), de a nemek közötti megoszlás hasonló volt (14,9% a férfiaknál és 14,7% a nőknél).

4.1.2. Az ERCP indikációi

A legtöbb ERCP-t epeúti indikációval végeztük (3179/3260, 97,5%), a hasnyálmirigy-indikációk ritkák voltak (81/3260, 2,5%). Obstruktív sárgaság (31,0%), epevezeték betegségek (32,2%) és akut cholangitis (25,9%) voltak a leggyakoribb indikációk. Nem figyeltünk meg szignifikáns különbségeket a nemek vagy életkor szerinti eloszlásban.

A hasnyálmirigy-indikációval ERCP-t a hasnyálmirigy-vezeték eltérése miatt (0,6%), illetve a hasnyálmirigydaganat gyanúja miatt (0,7%), valamint krónikus hasnyálmirigy-gyulladás vagy pszeudociszták (1,1%) miatt végeztünk.

4.1.3. Az ERCP nehézségének objektív osztályozása

Az ERCP esetek több mint fele 2. grádusú (51%, n=1663), 31% (n=1018) 3. és csak 15% volt 1. grádusú ERCP. A 4-es fokozatú legnehezebb eljárások ritkák voltak, az összes esetből csak 3% (n=81).

Az 1-es nehézségi fokozatba sorolt ERCP-kben az epeutak kanülálása az esetek 1,4%-ában volt sikertelen, míg szignifikánsan magasabb volt a sikertelenség a 2-es (8,2%) és 3-as fokozatban (7%), de 10% alatt maradt a sikertelen ERCP-k aránya. 4-es nehézségi szintű ERCP-ben lényegesen több sikertelen kanülálás volt megfigyelhető, az összes eset 35,5%-a. Az ERCP utáni hasnyálmirigy-gyulladás előfordulása nem volt magasabb a magasabb nehézségi fokozatokban; azonban a vérzés (3,7%) és perforáció (1,2%) gyakoribbak voltak.

4.1.4. Epeúti kanülálás sikerességi arányai

Az epeutak kanülálása az összes eset 92,6%-ában (2943/3179), míg natív papilla eseteiben 91,3%-ban (1710/1872) volt sikeres, illetve a sikerességi arány 88,1%-ra (897/1018) csökkent a nehéz epeúti kanülálások esetekben. Azon esetekben, ahol emelt szintű kanülálási módszereket alkalmaztunk, 85,8%-ban (738/860) sikerült az epeutakat elérni. Az összes esetet figyelembe véve a kanülálási sikeresség meghaladta a 90%-ot minden központban.

4.1.5. Emelt szintű kanülálási módszerek

759 esetben legalább egy emelt szintű kanülálási módszert alkalmaztunk. Az emelt szintű kanülálás 40,2%-ában (305/759) kevesebb mint 5 perc alatt sikeres epeúti elérést a kanülálás kezdetétől számítva.

4.1.6. Szövődmények előfordulása

Az ERCP utáni hasnyálmirigy-gyulladás (PEP) aránya az összes esetet figyelembe véve 1,6% volt (53/3260), míg natív papilla esetében 2,5% (48/1909), és nehéz epeúti kanülálások esetekben 3,1% (32/1045) volt. A PEP súlyossága az esetek többségében enyhe volt (n= 38, 71,7%), 22,6%-ban mérsékelt, míg 5,7%-ban súlyos fokú.

Klinikailag szignifikáns vérzés az összes eset 0,9%-ánál (30/3260) fordult elő. Natív papilla esetekben ez 1,1% volt (21/1909), míg a nehéz kanülálások esetekben 1,4% (15/1045) volt. Az összes jelentős vérzéses esemény 50%-a enyhe volt, 43,3% mérsékelt súlyosságú volt, és csak

2 esetben volt szükség 2 vagy több egység vérátömlesztésre, ezeket az eseteket súlyos vérzéses szövődménynek tekintettük.

Perforáció az összes ERCP 0,6%-ánál (19/3260) fordult elő, főként natív papillával rendelkező betegeknél (0,9%, 17/1909). Tíz perforációt regisztráltunk nehéz kanülálási esetekben (1,0%, 10/1045). Az összes perforációs eset közül 9 enyhe volt, amely nem igényelt hosszan tartó kórházi kezelést (47,4%), de 10 esetben (52,6%) hosszabb kórházi tartózkodásra (4-10 nap) volt szükség. Csak egy esetben volt szükség sebészeti beavatkozás perforáció miatt. A vezetődrót hat esetben okozott perforációt (Stapfer III típus), 11 esetben periampullaris perforáció (II. típusú Stapfer) történt a sphincterotomia során (egy perforáció az ampullectomia után történt), és egy esetben távoli perforációt (Stapfer I. típus) rögzítettünk.

ERCP utáni cholangitis 74 betegnél alakult ki (2,3%). 83,8%-uk enyhe volt, és csak antibiotikumokra volt szükség, míg az esetek 16,2%-ban ismételt ERCP is történt a cholangitis kezelése során.

A hypoxia az összes ERCP 2,3%-ánál (75/3260) volt észlelhető, és az eljárás során hypotóniát csak 2 betegnél rögzítettünk.

Az emelt szintű kanülálási technikák alkalmazása nem növelte a PEP, a klinikailag jelentős késői vérzés és perforációs esetek előfordulását az egyszerű kanülálást alkalmazó natív papilla esetekhez képest, míg az intraprocedurális vérzés jelentősen magasabb volt az emelt szintű kanülást használó csoportban.

4.1.7. Poszt-ERCP pancreatitis-profilaxis

Az indomethacin kúpot az összes eset 47,4%-ában (1546/3260) alkalmaztunk, míg a natív papilla esetében a kúp alkalmazása 57,2%-ra nőtt (1092/1909), és hasonló volt az utóbbihoz nehéz kanülálások esetekben (57,4%, 600/1045) is. 24 PEP alakult ki azokban az esetekben, amikor NSAID kúpot nem kaptak a betegek, közülük sajnos 1 súlyos PEP is előfordult, és 5 esetben a PEP mérsékelten súlyos volt. 9 PEP alakult ki többszöri hasnyálmirigy vezeték kanülálást követően (3,7%). Ezeknek az eseteknek csak 44%-ában alkalmaztak PPS-t és 6 PEP alakult ki PPS nélküli betegeknél (6/135, 4,4%), míg a PPS-sel csak 3 PEP-t regisztráltak (3/108, 2,8%).

4.1.8. Kanülálási idők

Az átlagos kanülálási idő 184 másodperc (mp) volt, ha minden esetet figyelembe vettük, a kanülálási idő 249 mp-re emelkedett natív papilla esetekben, és nehéz epeúti kanülálás esetén

439 mp volt. 470 esetben csak 5 perc után sikerült a kanülálás, ezt követően 15 PEP (3,2%) alakult ki.

Az egyszerű kanülálásos esetekben a PEP és a vérzés esetében egyre növekvő tendencia figyelhető meg a kanülálási idő előrehaladtával. A PEP arány a <120 sec csoportban 0,6%-ról 2,1%-ra nőtt a 120-300 mp-es csoporthoz képest ($p=0,002$), míg a klinikailag szignifikáns vérzés a <120 mp csoportban 0,5%-ról 1,7%-ra nőtt a >120-300 mp csoportban ($p=0,01$).

4.1.9. Fluoroszkópos idők

Az átlagos fluoroszkópos idő 126 mp volt. A legtöbb központban a fluoroszkópos idő a 90-130 mp tartományban volt. 2 központban azonban az átlagos fluoroszkópos idő jelentősen hosszabb volt, 166 mp és 284 mp.

4.1.10. Az ERCP minőségi mutatói

A legtöbb minőségi mutatónál megfelelő eredményt értünk el; azonban a perforációk és a vérzéses szövödmények aránya magasabb volt az elvárt célnál. Az utánkövetés az esetek csak 71,6%-ában járt sikerrel, ezen a mutatón javítani kell a késői szövödmények biztosabb kimutatása céljából.

A központok között nagy volt az indomethacin kúp használata között a különbség, az esetek 1,7-91,7% közötti arányt észleltünk. Ezen kívül az egyik központban PEP arány váratlanul magas volt, 20,4%.

Két központban a sikeres kanülálás aránya a natív papilla esetekben 0,6-2,6%-kal alacsonyabb volt, mint a 90%-os elvárt küszöbérték.

4.2. A 2. cél eredményei (emelt szintű kanülálási technikák összehasonlítása)

4.2.1. A vizsgálatok kiválasztása

Összesen 2787 rekordot azonosítottunk az adatbázisok keresése során. Az eltervezett keresési stratégiát alkalmazva az EMBASE adatbázisában 510, a PubMed-ben 339, a Scopusban 968, a Web of Science-ben 255, a ProQuest-ben 544 és a Cochrane Libraryben 171 cikket találtunk. A legutóbbi keresést 2018. február 8-án futtattuk le, és végül 33 releváns tanulmányt vontunk be a minőségi elemzésbe, míg 14 tanulmány adatait nyertük ki a meta-analízishez.

4.2.2. A tanulmányok jellemzői

Három randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) és két prospektív megfigyeléses vizsgálat hasonlította össze a TPS és a DGW technikát. Ezek közül az egyik csak absztrakt formában volt elérhető. Kettő közleményben szekvenciális technikát alkalmaztak és a TPS-t csak a DGW után alkalmazták mentési technikaként.

Két RCT és három prospektív, megfigyeléses vizsgálat szolgáltatott adatokat a TPS és az NKPP összehasonlításáról, amelyek közül kettő szekvenciálisan alkalmazta a kanülálási módszereket. A korábbi meta-analízishez képest nem azonosítottunk új prospektív vizsgálatokat, azonban ezen felül további érzékenységi és alcsoportelemzéseket végeztünk ebben az összehasonlításban.

Egyetlen prospektív vizsgálatot sem találtunk a TPS és az NKF összehasonlítását illetően, négy retrospektív vizsgálatot (kettő csak absztrakt formában elérhető) elemeztünk.

A TPS két prospektív esetsorozatát, amelyek nem feleltek meg a többi emelt szintű kanülálási módszer összehasonlításának, továbbá 23 retrospektív megfigyeléses vizsgálatot, amelyekben releváns adatok szerepeltek a TPS módszerrel kapcsolatban vontunk be az összesített eredményeinek elemzésébe.

4.2.3. Módszertani minőség és torzítás értékelése

A prospektív (nem RCT-k) és a meta-analízisben szereplő négy retrospektív vizsgálat elfogultságának kockázatát a NOS-szal elemeztük. A legtöbb teljes szöveggént rendelkezésre álló közleményben a kohorszok kiindulási jellemzőit összehasonlítható elemzések homogén csoportokat jelentettek. A beavatkozások technikai adatait részletesen közölték, az összes teljes szöveges közlemény megfelelően határozta meg az előmetszési módszereket. Másrészről a szövődmények definiálása nem volt azonos minden vizsgálatban. A vizsgálatok többsége a konszenzusos meghatározásokat használta. A nyomonkövetés megfelelő hossza fontos a késői nemkívánatos események jelentése miatt, csak egy prospektív vizsgálat számolt be arról, hogy a nyomon követés időtartama 30 napnál hosszabb volt. Minden absztraktból hiányoztak az információk a legtöbb fent említett részletekről, ezért nagy kockázatú a torzítás ezek esetében.

RCT-k esetében a Cochrane Bias Risk Tool-t használtuk. Csak egy vizsgálat számolt be a randomizáció módszeréről és a csoportba sorolás elrejtésének mikéntjéről. A résztvevő páciensek és a személyzet szintjén az endoszkópos beavatkozások nehezen vakosíthatóak, ezért ezt nem vártuk el. Azonban vak késői eredmény értékelés (PEP, késői vérzés, perforáció) könnyebben kivitelezhető. Azonban egy vizsgálat sem jelentett vakosítást (maszkolás) bármilyen formában. 5 RCT-ből három nem számolt be a cholangitis arányáról, ezért ezt az eredményt nem lehetett elemezni. Egy RCT-t csak absztrakt formában tettek közzé, ami megkérdőjelezhetővé teszi az adatminőséget, következésképpen ebben a tanulmányban nagy volt a lehetséges torzítás kockázata.

A publikációs torzítást nem lehetett megbízhatóan értékelni a tölcserdiagrammok vagy az Egger-módszer alapján a vizsgálatok kis száma miatt. A Cochrane Handbook szerint tölcserdiagram elemzés és egyéb statisztikai vizsgálatok alapján nem tanácsos a kis tanulmány hatás és a publikációs torzítás értékelése elemzéseként tíz vizsgálat alatt.

4.2.4. Az endoszkóposok tapasztalata és a központok volumene a prospektív vizsgálatokban

A legtöbb prospektív tanulmány nyilatkozott az endoszkóposok éves esetszámairól és néhányan az élettartamra szóló ERCP-számokat is leírták. A jelentett adatok alapján az összes endoszkópos több mint 200 ERCP-t hajtott végre évente. Az egyik vizsgálatban az endoszkóposok esetterhelése évente meghaladta az 500 ERCP-t. Gyakorló ERCP-s részvételtől egyik tanulmányban sem számoltak be. A legtöbb központ nagy volumenű volt (gyakran még az 1000 eljárás/év felett is, csak egy tanulmány jelentett alacsonyabb számot (<300 ERCP/év), míg egy vizsgálatban nem találtunk információt a központ vagy endoszkópos eset számáról.

4.2.5. Epeúti kanülálás sikeresség

A TPS a kanülálási sikeresség tekintetében jobb a DGW-hez (OR 2,72; 95% CI 1,30-5,69; 176, illetve 235 beteg; $I^2=50%$) és NKPP-hez képest (OR 2,32; 95% CI 1,37-3,93; 292, illetve 260 beteg; $I^2=7%$). A TPS és az NKF kanülálási sikeraránya nem különbözött szignifikánsan (OR 1,38; 95% CI 0,32-5,96; 295, illetve 141 beteg; $I^2=22%$).

A TPS vs. DGW összehasonlításakor a kanülálási sikerességi arányban nem volt szignifikáns különbség a két módszer között (OR 3,02; 95% CI 0,73-12,59; 113 és 107 beteg, $I^2=69%$), ha csak RCT-eket elemeztük. Másrészt a teljes cikk formájában megjelent vizsgálatok alcsoportelemzése megállapította, hogy a TPS jobb kanülálási sikeresség tekintetében a DGW-nél.

A TPS epeúti kanülálási sikerességi aránya a prospektív vizsgálatokban 89,7% volt (564/629). A sikerességi arány azonos volt, ha az összes vizsgálatot elemeztük (89,6%, 2343/2615), valamint az RCT-k külön elemzését hasonlóan magas értéket találtunk (91,7%, 199/217)

4.2.6. ERCP utáni hasnyálmirigy-gyulladás

PEP tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a TPS és a DGW (OR 0,72; 95% CI 0,24- 2,10; 151, illetve 134 beteg között; $I^2=55%$) és TPS vs. NKPP (OR 1,63; 95% CI 0,48- 5,47; 265, illetve 242 beteg; $I^2=57%$) összehasonlításokban. A TPS technika után azonban

magasabb PEP előfordulást találtunk az NKF módszerhez képest (OR 4,62; 95% CI 1,36-15,72; 295, illetve 141 beteg; $I^2=16\%$).

Ha az NKF és a TPS összehasonlításból kizártuk az absztraktokat, a jelentős különbség eltűnt a csoportok között (OR 3,49; 95% CI 0,20-62,21; 86, illetve 115 beteg; $I^2=63\%$). A többi alcsoportban nem találtunk különbséget, amikor szekvenciális vizsgálatokat vagy absztraktokat hagytuk ki az elemzésből. Az RCT-k kizárólagos bevonása nem eredményezett változást a TPS és a DGW és a TPS vs. NKPP összehasonlítások tekintetében.

A TPS vizsgálatokat elemezve a PEP aránya 8,1% (49/604) volt a prospektív vizsgálatokban, 7,1% (183/2590) minden vizsgálatban, és 7,4% (16/217) az RCT-kben.

4.2.7 Profilaktikus hasnyálmirigy-sztent és NSAID kúpok alkalmazása

Csak egy, a közelmúltban publikált tanulmány alkalmazta a PPS-t minden TPS-en átesett betegnél, míg az összes többi nem vagy csak néhány PPS implantációról számolt be a TPS esetében. A meta-analízisben szereplő prospektív vizsgálatok egyikében sem használtak vagy nem jelentették a NSAID kúpok használatát.

4.2.8 Vérzéses szövődmények

Az összesített elemzés nem mutatott különbséget a vérzési arányban, amikor a TPS-t összehasonlítottuk a DGW-vel (0,01% CI -0,03- 0,05; 109, illetve 95 beteg; $I^2=0\%$), NKF-fel (RD 0,00; 95% CI -0,03-0,03; 295, illetve 141 beteg; $I^2=0\%$) és NKPP-vel (RD -0,00; 95% CI -0,03-0,04; 268, illetve 239 beteg; $I^2=20\%$).

Az alcsoportelemzések nem változtatták meg jelentősen a vérzéses arányokat.

A TPS teljes vérzési aránya 3,4% (19/562) volt a prospektív vizsgálatokban, 2,0% (50/2548) minden vizsgálatban, és 1,7% (3/175) az RCT-kben.

4.2.9 Perforáció

A perforációs arányok nem különböztek a TPS és a DGW összehasonlításakor (RD -0,01; 95% CI -0,04-0,03; 109 vs. 95; $I^2=0\%$), továbbá TPS vs. NKPP (RD -0,00; 95% CI -0,02-0,01; 267, illetve 240 beteg; $I^2=0\%$) és TPS vs. NKF (RD 0,00; 95% CI -0,02-0,03; 295, illetve 141 beteg; $I^2=0\%$) esetében sem.

Az alcsoport-elemzések nem változtatták meg jelentősen a perforációk arányára vonatkozó megállapításokat.

Az összesített perforációs arány 0,5% (3/562) volt a prospektív vizsgálatokban, 0,4% (11/2548) minden vizsgálatban, míg 0% (0/175) az RCT-kben.

4.2.10. Érzékenység és alcsoport-elemzések

Az egyéb meta-analitikai modellek (fix hatású vs. véletlenszerű hatású elemzés) és összefoglaló statisztikák (OR vs. RR vs. RD vs. Peto's OR) alkalmazása nem befolyásolta jelentősen a fő elemzések eredményeit, így következtetéseink változatlanok maradtak.

Azonban a csak absztrakt formában rendelkezésre álló közlemények, a nem RCT-k és a szekvenciális vizsgálatok kizárásával készült érzékenységi vizsgálatok esetén jelentősen módosítottak néhány eredményt (azaz a TPS vs. DGW esetén a kanülálási sikeresség, a PEP előfordulás pedig a TPS és az NKF összehasonlítása során).

4.2.11. Nyomonkövetés

Hasnyálmirigy-csatorna szűkület vagy krónikus hasnyálmirigy-gyulladás potenciálisan kialakulhat hasnyálmirigy sphincterotomia után, ezért hosszabb követési időszak szükséges a szövődmények detektálására. Kis kaliberű hasnyálmirigy-sztentek ritkán okozhatnak hasnyálmirigy duktális változásokat hosszú távon (1 hónap vagy hosszabb idő alatt). Csak egy prospektív vizsgálat, egy 116 betegből álló esetsorozat közölt átlagos 5 hónapos követésről (2-35 hónap) késői nemkívánatos események nélkül. Egy másik tanulmány hasonlóképpen nem jelentett késői krónikus hasnyálmirigy-gyulladást vagy ductitist, szűkületet nem írtak le hosszabb ideig, de nem meghatározott nyomon követés után. Néhány retrospektív tanulmány hosszabb távú eredményeket is publikált: Miao és szerzőtársai immár négy hónapos követési időszak után nem számolt be szűkületről, míg Barakat és szerzőtársai nem találtak késői szűkületképződést az ismeretlen hosszúságú „hosszú távú” követés után.

4.3. A 3. cél eredményei (az ERCP nehézsége ABP és AC esetekben)

4.3.1. A kohorsz általános jellemzői

Az AC-s betegek szignifikánsan idősebbek voltak, mint az ABP-sek, míg több nő volt az ABP csoportban (63,1 vs. 69,6 év, $p < 0,001$). Az ASA I betegek nagyobb hányada volt a fiatalabb ABP csoportban, míg több ASA III beteg az idősebb AC csoportban. Nem találtunk szignifikáns különbséget az antikoaguláns és vérlemezke-agregáció gátló gyógyszerek alkalmazásában a két csoport között. Érdekes módon több juxtapapillaris divertikulumot figyeltünk meg az AC-s betegeknél (26,8% vs. 12,9%, $p < 0,001$).

4.3.2. Az ERCP leleteinek elemzése

Normál cholangiogramot gyakrabban figyeltünk meg ABP-ben, mint az AC esetekben (20,0% vs. 12,3%, $p=0,026$). Kő vagy slugde nélkül csak tág közös epevezetékét gyakrabban találtunk ABP-s betegekben, mint a AC-s betegekben (22,6% vs. 12,8%, illetve $p=0,005$). Az epeúti sludge-ot és kis köveket (≤ 10 mm) egyformán gyakran találtunk az ABP és az AC csoportban (14,3% vs. 9,1% ($p=0,073$) és 39,1% vs. 46,9% ($p=0,088$)). Nagy epeúti kövek gyakrabban voltak jelen az AC betegekben (3,9% vs. 18,9%, $p<0,001$). Várakozásainknak megfelelően, gennyes epét gyakrabban találtunk AC-s esetekben, mint ABP-s esetekben (6,5% vs. 22,2%, $p<0,001$).

4.3.3. Epeúti kanülálási sikeresség

ABP-s esetekben 230/240 (95,8%) vs. 243/250 (97,2%) az AC-s esetekben sikeres epeúti kanülálást értünk el a kezdeti ERCP során ($p=0,409$). Az egyszerű kanülálás kevésbé volt sikeres az ABP csoportban (54,6% vs. 75,6%; $p<0,001$), azonban nem találtunk különbséget az emelt szintű kanülálási módszerek sikerességi arányában a két csoport között (91,7% vs. 88,5%; $p=0,503$).

4.3.4. Az emelt szintű kanülálási módszerek és poszt-ERCP pancreatitis profilaxis

Az emelt szintű kanülálási módszereket 108/240 (45,0%) ABP esetben alkalmaztak, míg az AC esetekben csak 61/250-ben (24,4%) ($p<0,001$). Több emelt szintű technikát alkalmaztunk 13/61-ben AC-ben, és 30/108-ban az ABP esetekben ($p=0,354$). Több hasnyálmirigy-vezeték manipuláció történt az ABP csoportban (31,3% vs. 17,2%, $p<0,001$), és több profilaktikus hasnyálmirigy-szentet is használtunk ezeknél a betegeknél (19,6% vs. 4,8%; $p<0,001$). A két csoport NSAID-kúp alkalmazása között nem volt különbség (67,1% vs. 62%; $p=0,240$).

A fő eredményeinket (emelt szintű kanülálási arány, hasnyálmirigy-kanülálás, hasnyálmirigy-szentet behelyezés) a bináris logisztikus regresszió elvégzése nem változtatta meg.

4.3.5. Szövődmények

Csak kis számú klinikailag jelentős vérzés (0% vs. 0,8%), perforáció (0,8% vs. 1,2%), cholecystitis (1,3% vs. 1,6%) fordult elő és azonnali vérzéses esetekből is viszonylag keveset észleltünk (9,6% vs. 7,2%), szignifikáns különbség nem volt a csoportok között.

4.3.6. Kanülálási idő

Az átlagos epeúti kanülálási idő jelentősen hosszabb volt az ABP csoportban (248 mp vs. 185 mp, $p=0,043$), azonban ez a különbség nem volt megfigyelhető, amikor az egyszerű (113 mp vs. 116 mp) vagy az emelt szintű kanülálási időt (409 mp vs. 396 mp) külön-külön elemeztük. A több mint 5 perces kanülálási idő gyakoribb volt az ABP-ben szenvedő betegeknél (28,2%

vs. 19,3%; $p=0,037$), és normál cholangiogrammal a kanülálási idő tovább tartott az ABP csoportban (324 mp vs. 154 mp; $p=0,040$). Ez a különbség a JPD nélküli betegeknél is megfigyelhető volt (261 mp vs. 158 mp, $p=0,005$).

4.3.7. Fluoroszkópos idő

A fluoroszkópos idő hosszabb volt az AC csoportban, amikor minden esetet elemeztünk (91 mp vs. 107 mp; $p=0,009$) és az egyszerű kanülálási eseteket elemezve (91 mp vs. 107 mp; $p=0,008$) is. Amikor a kőextrakció történt az AC betegeknél, ez jelentősen hosszabb időt vett igénybe, valószínűleg a nagyobb (>1 cm) kövek magasabb aránya (89 mp vs. 107 mp; $p=0,009$) miatt. Más alcsoportokban nem találtunk különbséget.

5. DISZKUSSZIÓ

Az első tanulmányban az új magyarországi ERCP-regiszterből származó multicentrikus adatokat elemeztük. A projekt célja a teljesítmény- és minőségi mutatók hosszútávú nyomon követése, valamint a jövőbeli kutatási kezdeményezésekhez egy lehetséges platform létrehozása. Hét nagy volumenű központ jelentett adatokat és további központok is csatlakoznak a regiszterhez. Adataink szerint a regiszter alkalmas a legfontosabb teljesítménymutatók nyomon követésére, és a legtöbb minőségi mutató célértékének már most megfeleltünk a legtöbb centrumban. Javulást várhatunk a PEP profilaxisban, az indomethacin kúpot és a hasnyálmirigy-sztenteket is következetesebben kell használni a nemzetközi irányelveket követve. Adataink szerint a PEP és a késői vérzéses szövődmények aránya hasonló volt az emelt szintű kanülálási módszereket az egyszerű kanülálási esetekhez viszonyítva a natív papilla esetekben. Azonban az intraproceduralis vérzés gyakoribb volt az emelt szintű kanülálási csoportban.

Ennek a tanulmánynak számos erőssége van, fontos kiemelni, hogy hét magyar harmadlagos központból származó, prospektíven összegyűjtött nyilvántartási adatokat elemeztünk. A regiszter rendszerébe több minőségellenőrzési lépés került beépítésre, amely korlátozza a helytelen adatbevitelt és az alul jelentést is.

Meg kell említenünk a vizsgálat bizonyos korlátait is. Minden résztvevő kórház és endoszkópos nagy esetszámokkal rendelkezett, illetve az eseteloszlás sem volt egyenletes a központok között, amelyek akadályozzák az általános megállapítások tételét az adatok alapján.

A jövőbeni terveink között van, hogy a regisztert kiterjesztjük minden olyan kórházra, ahol ERCP-t végeznek Magyarországon. A minőségi mutatók nyomon követésére irányuló terveink jelentősen hozzájárulhatnak a biztonságosabb ERCP vizsgálatok végzéséhez, esetleg a magasabb szakértelemmel és esetszámmal rendelkező kórházak felé terelve a rosszabb eredménnyel rendelkező kórházak betegeit. Prospektív, megfigyeléses vizsgálatok és randomizált, kontrollált vizsgálatok is alapulhatnak a regiszter rendszerén. A javuló infrastruktúrával és az endoszkópos közösség támogatásával számos irányban bővíthetnek projektjeink ezen a kutatási területen (pl. ERCP képzés, poszt-ERCP pancreatitis profilaxis, emelt szintű kanülálási módszerek).

A második projekt egy szisztematikus irodalmi áttekintés és meta-analízis, amelyben azt találtuk, hogy a TPS ugyanolyan sikeres, vagy még valamivel jobb is lehet a nehéz epeúti kanülálás során mint más emelt szintű kanülálási módszerek. A prospektív vizsgálatok elemzésénél TPS kanülálási sikeressége jobbnak tűnik a DGW és NKPP módszerrel összehasonlítva, míg a TPS és NKF technikát egyformán hatékonynak találtuk. A DGW és az NKPP a TPS-hez képest hasonló PEP-kockázatot hordoz; azonban a PEP gyakrabban fordul elő a TPS-nél, mint az NKF-nél. Nem találtunk különbséget a vérzés és a perforációs arányok között, amikor TPS-t a többi emelt szintű kanülálási módszerrel hasonlítottuk össze.

Amikor csak lehetséges volt, csak prospektív megfigyeléses vizsgálatokat és RCT-eket elemeztük, hogy a legjobb bizonyítékokon alapuljanak megállapításaink. A vizsgálatok közötti heterogenitás alacsony vagy mérsékelt volt a legtöbb elemzésben, ami pontosabbá tette következtetéseinket. Az érzékenységi elemzések és a különböző statisztikai és meta-analitikai módszerek alkalmazása nem tárt fel jelentős eltéréseket a főbb elemzésekben. A szekvenciális vizsgálatokat nem tartalmazó alcsoport-elemzések azonban azt mutatták, hogy a szignifikáns különbség egyes elemzésekben megszűnt, ami gyengítette következtetéseinket a kanülálási sikeresség vizsgálatában a TPS és DGW összehasonlításban és a PEP előfordulásában TPS és NKF csoportban. Ez azonban valószínűleg az alacsony esetszámok következménye, amely pontatlansághoz és szélesebb konfidenciaintervallumokhoz vezetett.

Egy 2021-ben publikált új skandináv RCT, amely a TPS és a DGW módszert hasonlította össze, arra a következtetésre jutott, hogy a TPS alkalmazásával többször értek el epeúti kanülálást, mint a DGW esetén, míg a PEP előfordulásában nem volt különbség a két technika között. Azonban profilaktikus hasnyálmirigy-szenteket csak 8,7% és 11,1%-ban alkalmaztak a két csoportban, és jelentősen magasabb PEP arányt regisztráltak 13,5% és 16,2%-kal. Az új RCT adataival kiegészítve a korábbi meta-analízisünk eredményeit a sikeres epeúti kanülálás és PEP

előfordulás elemzésével (csak RCT-eket vizsgálva) jobb epeúti kanülálási sikerességet (RR 1,22, 1,03-1,40, $p=0,02$), és nem szignifikánsan alacsonyabb PEP rátát (RR 0,65, 0,37-1,15, $p=0,14$) találtunk a TPS csoportban.

Elemzéseinknek több limitációja is van. Először is, a csak kis betegkohorszokkal végzett alacsony számú prospektív vizsgálat gyengíti következtetéseinket. Emellett szekvenciális vizsgálatokat is tartalmaztak elemzéseink, amelyek torzíthatják az eredményeinket. A DGW vagy NKPP és a TPS összehasonlításakor azonban a szekvenciális vizsgálatok csak a rosszabb irányban befolyásolhatják a TPS kanülálási sikerességét és a szövődmények arányát. A megelőző módszerek (PPS, NSAID kúpok) alkalmazására vonatkozó információk hiánya rontja a PEP-arányok értékelését. Újabb vizsgálatok hiányoznak következetes PPS és NSAID kúp használattal. Meg kell jegyeznünk, hogy a PEP arány csak 1,1% volt a Sugiyama és társai vizsgálatában, ahol minden beteg kapott PPS-t TPS után, szemben az olyan vizsgálatokkal, ahol a legtöbb beteg nem kapott PPS-t és 7,1%-os PEP arányt találtunk. Emellett definíciókat nem minden esetben használták egységesen. A legtöbb prospektív tanulmány a konszenzus definícióit használta a PEP diagnosztizálására. A publikációs torzítás nem zárható ki az elemzésenkénti kis számú vizsgálat miatt.

Szekvenciális vizsgálatok esetén kivételesen alacsony kanülálási sikeresség (akár 72%) és magas PEP ráta (36,8%) volt mérhető, amely valószínűleg magyarázható a korábbi DGW kísérletekkel. Ezt érdemes elkerülni a papilláris trauma és a következményes ödéma minimalizálása érdekében. Ezért javasoljuk, hogy a TPS technikát használjuk elsőként.

Az összes vizsgálat alapján a TPS átlagos kanülálási sikeressége közel van 90%-hoz (67,9%-100%), így ezt a hasnyálmirigy vezetődrot támogatott módszer a DGW alternatívájaként szolgálhat. A DGW átlagos sikeressége csak 63% azokban a vizsgálatokban, ahol a TPS-t is alkalmaztak. 7 RCT-n alapuló meta-analízis alapján a DGW átlagos kanülálási sikeressége 82% volt. Az NKPP átlagos kanülálási sikeressége 80% (647/812), korábbi meta-analízisünkben található összes NKPP-vizsgálat elemzése alapján, és 77% (201/260) a prospektív vizsgálatokban.

TPS estén hasonló PEP előfordulás mérhető a többi emelt szintű kanülálási módszerhez viszonyítva (7,1%; 183/2590; 0-30%), míg az NKF esetén azonban alacsonyabb PEP előfordulást találtunk. Egységes PPS és NSAID kúp használat mellett lehetséges, hogy még alacsonyabb PEP előfordulást mérhetnénk. A PEP megelőzésében PPS és NSAID kúpok hatása már bizonyított. Fontos, hogy a PPS behelyezés nem jelent további nehézséget, mivel a

vezetődrót már a hasnyálmirigy-vezetékben van a TPS végrehajtása közben. A PEP tekintetében az NKPP hasonlóan tűnik a TPS-hez viszonyítva, korábbi meta-analízisünkben 8,8% PEP-ráta volt mérhető. Vérzéses szövődmények előfordulása a TPS esetén 2-4% tartományban van, ami hasonló a széles körben elfogadott és gyakran használt tűkéses precut technikákhoz (4%; 30/745, ha az összes NKPP vizsgálatot elemezzük). A perforációs arány körülbelül 0,5% volt, ami rendkívül alacsony TPS technika esetében, nem találtunk különbséget a TPS és a többi emelt szintű kanülálási technika között.

A TPS lehetséges előnye a szabadkézi elővágási technikákkal szemben az, hogy ez egy vezetődrót-támogatott módszer, jobban kontrollált vágással. Ebből az okból, ez vonzó lehet a kezdők számára és a PPS behelyezése is könnyen megvalósítható, mivel a vezetődrót a hasnyálmirigy-vezetékben van. Azokban az esetekben, amikor TPS nem sikeres további tűkéses metszéssel tudjuk elérni a mély epeúti kanülálást, mint mentő technika.

A harmadik részben, az ERCP nehézségét elemeztük ABP esetekben az ERCP regiszter adatai segítségével. Adataink alátámasztják az ASGE ERCP objektív nehézségi besorolását. Számos elemzett paraméter utal arra, hogy az ERCP nagyobb kihívást jelent ABP esetekben, mint az AC esetekben. Megállapítottuk, hogy az emelt szintű kanülálási módszerek aránya és a nem szándékos hasnyálmirigy kanülálás aránya magasabb volt, a kanülálási idő hosszabb volt ABP betegeknél, mint az AC eseteiben. Ez arra utal, hogy az ABP-ben gyakrabban szembesülünk nehéz epeúti kanülálással, mint az AC esetekben, ahol hasonló patológiás változások várhatók az epeutakkal kapcsolatban. Fontos, hogy ez nem befolyásolta a kanülálási sikerességi arányt és a nemkívánatos események arányát sem. Azt is megállapítottuk, hogy az ABP csoportban nagyobb számban találtak normál cholangiogramot (20,0%) az AC esetekhez képest (12,3%). Ezekben az esetekben a koleisztikus paraméterek kezdeti romlását spontán távozó kövek vagy epehomok magyarázhatja. Ez az akut cholangitis diagnosztizálásának nehézségét is kiemeli akut hasnyálmirigy-gyulladás esetén, illetve látszik, hogy a részt vevő magyar központokban az eljárás előtti endoszkópos ultrahang használata az optimálistól elmarad. Endoszkópos ultrahang használatával az ERCP-t el lehetett volna kerülni ezekben az esetekben, amivel költségeket és a beavatkozással járó kockázatokat is el lehet kerülni.

Tanulmányunknak számos erőssége van, először is, ez egy meglehetősen nagy, prospektíven gyűjtött regiszter adatait elemeztük több magyarországi központból. Emellett konzekutív ABP és AC esetek álltak rendelkezésre szinte azonos számban, jó adatminőséggel, részletes adatsorokkal és megfelelő mintamérettel. Másodszor, a regiszter rendszere egy beépített minőségbiztosítási programmal rendelkezik, amely korlátozhatja a hibás adatbevitel és a

szövődmények alul jelentését is. Többváltozós statisztikákkal is megerősítettük megállapításaink megalapozottságát.

Korlátai is vannak a tanulmányunknak. A prospektív regiszter-adatbázis adataiból feltett post hoc kérdések számos torzító hatást eredményezhetnek. Nagy volumenű központok és endoszkóposok vettek csak részt a vizsgálatban, és az esetek elosztása sem volt egyenletes a központok között, amelyek akadályozzák általános konklúziók levonását. A megfigyeléses vizsgálatok és a retrospektív elemzésből eredendő torzítást, pl. a szelekciós torzítást is meg kell említenünk a tanulmányunkkal kapcsolatban. Az alap adatokban találtunk különbséget a két csoport között, először is, az AC-s betegek idősebbek voltak, és több társbetegségük volt (több ASA III beteg). Másodsor, több juxtapapillaris divertikulum fordult elő az AC csoportban. Ezért bináris logisztikai regressziós modellt használtunk, ezen különbségek kiküszöböléséhez. Harmadszor, az ABP csoportban az AC esetek differenciálását nem lehetett elvégezni, mivel nem állt rendelkezésre megbízható iránymutatás vagy eszköz a cholangitis jelenlétének megerősítésére az ABP esetekben. Az ABP további nehezítő hatása az AC és nem AC esetekre volt elemezhető, de nem tudtuk megbízhatóan külön elemezni az AC+ABP és az AC nélküli ABP eseteket. Ezek a tényezők némileg korlátozhatják az elemzésünket.

Adataink alapján az ABP eseteket tapasztaltabb endoszkóposoknak kell kezelniük, akik ismerik a kanülálási technikák széles skáláját, a hasnyálmirigy vezetődróton alapuló (DGW és TPS), valamint a tűkéses elővágási technikákat. PPS behelyezése potenciálisan javíthatja a betegség lefolyását, mivel megakadályozhatja a hasnyálmirigy ödéma által okozott pancreas nedv elfolyási akadályozottságot.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Egy könnyen használható ERCP nyilvántartó rendszert fejlesztettünk ki, amely jó kilátásokkal rendelkezik a jövőben a folyamatos minőségbiztosítás, az ERCP-s képzés nyomon követése és az engedélyhez kötése terén. Ebben a dolgozatban prezentáljuk az első multicentrikus, magyar ERCP regiszter adatainak elemzését, eredményeink szerint a részt vevő nagy volumenű központokban jó ERCP-s gyakorlatot találtunk. A PEP profilaxis (pl. NSAID kúp és PPS használat) területén némi javulás várható az elemzés eredményeinek terjesztésével.

A szisztematikus összefoglaló és a meta-analízis eredményei alapján a TPS késői szövődményeit, például a hasnyálmirigy-csatorna szűkületét és a krónikus hasnyálmirigygyulladást nem lehetett megfelelően értékelni, mivel csak egy vizsgálat számolt be hosszabb távú (több mint 30 napos) nyomon követésről késői nemkívánatos események nélkül. Úgy

gondoljuk, hogy a késői nemkívánatos események, pl. hasnyálmirigycsatorna-szűkület képződése vagy a krónikus hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának kimutatására irányuló további vizsgálatokat legalább egy évig vagy hosszabb ideig kellene meghosszabbítani. Eredményeink a TPS rövid távú biztonságosságát és hatásosságát mutatják, és rávilágítanak a precut papillotomiák utáni hosszú távú utóvizsgálatok szükségességére is.

Az ASGE általi 3. fokozatú nehézségi besorolás indokoltnak tűnik az ABP esetekben, ezért ezeket a betegeket nem szabad a kevésbé tapasztalt endoszkóposokra bízni. Ezenkívül az ERCP megfelelő indikációjának meghatározása létfontosságú az ABP-ben szenvedő betegeknél. Ezért szeretnénk hangsúlyozni, hogy ebben a betegpopulációban a kevésbé invazív diagnosztikai eszközök (pl. endoszkópos ultrahang) szélesebb körű alkalmazásának szükségességét kell hangsúlyozni a szükségtelen ERCP-k számának csökkentése érdekében.

7. ÚJ EREDMÉNYEK

1. Elvégeztük a magyar ERCP regiszter első több központú adatelemzését, amely minőségi mutatókra, kanülálási technikákra, sikerre és nemkívánatos eseményekre vonatkozó adatokat tartalmazott. A részt vevő központokban általánosan az elvárásoknak megfelelő gyakorlatot találtunk. Először egy központ adatait elemző tanulmányt publikáltunk, hogy felhívják erre a projektre Magyarországon. A multicentrikus eredmények szerint a PEP profilaxis módszereket (NSAID kúpok és PPS) nem használták megfelelően, és a perforációk előfordulása magasabb volt, mint a várt célérték. Az eredményeink terjesztésével arra törekszünk, hogy a jövőben jobb eredményeket érhessünk el az irányelvek követésével és a szövődmények csökkentésével.
2. Elsőként végeztük el a TPS és más emelt szintű kanülálási módszer összehasonlító szisztematikus összefoglalását és metaanalízisét. Az Endoscopy folyóiratban közzétett korábbi meta-analízisünkhöz kiegészítő elemzéseket végeztünk. Ezt a közleményt az ESGE ERCP-vel kapcsolatos nemkívánatos eseményekről szóló iránymutatása is idézi. Bizonyítékot szolgáltatunk a TPS lehetséges hatékonyságáról és biztonságosságáról, amely az emelt szintű kanülálási technikák között eddig egy alul használt módszer. A TPS kanülálási sikerességi aránya magasabb volt, mint a DGW és az NKPP esetében, míg az NKF e tekintetben ugyanolyan hatékony volt. PEP gyakrabban fordul elő TPS-t követően NKF-hez képest, de a DGW és az NKPP módszer hasonló a PEP kockázattal

jár. Nem találtunk különbséget a vérzés és a perforációs szövődmények között, amikor összehasonlítottuk a TPS-t a többi emelt szintű kanülálási módszerrel. Ezen ajánlás alapján a TPS gyakrabban alkalmazandó szakértő központokban. Azonban, ahhoz, hogy a végső következtetésre juthassunk a technikával kapcsolatban, további randomizált, kontrollált vizsgálatokra van szükség.

3. Vizsgálatunk szolgáltatta az első bizonyítékot arra, hogy az ERCP az ABP esetekben objektíven nehezebb, mint amikor AC az ERCP indikációja. Ezen megállapítást arra alapoztuk, hogy az emelt szintű kanülálási technikák alkalmazása és a nem szándékos hasnyálmirigy-kanülálás aránya magasabb volt, illetve a kanülálási idő is hosszabb volt ABP-s betegeknél, mint a csak AC esetekben. Az ERCP-k konszenzuson alapuló, 3-as nehézségi fokozatú besorolása az ABP esetekben az adataink alapján indokolt.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni hálámat mentoromnak, dr. Vincze Áronnak, amiért felbecsülhetetlen útmutatást és támogatást nyújtott ezekben a projekteken az elmúlt öt évben.

Hegyfi Péter professzor úrnak köszönöm, hogy lehetőséget biztosított a regiszter létrehozására és hogy folyamatos támogatást nyújtott minden projektben.

Szeretnék köszönetet mondani minden munkatársamnak, akik hozzájárultak a regiszterhez és a meta-analízis projektekhez. Köszönöm a Transzlációs Medicina Központ multidiszciplináris csoport és az összes regiszterben részt vevő központ munkatársainak, aki segített a betegek bevonásában és az adatgyűjtésben.

A kutatások költségeit a Pécsi Tudományegyetem és a Transzlációs Medicina Alapítvány fedezte. Ezen felül az Új Nemzeti Kiválóság Program keretében az Emberi Erőforrások Minisztériuma (ÚNKP-17-3-I), a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal Gazdasági Fejlesztési és Innovációs Programjának (GINOP 2.3.2.-15-2016-00048) és a Humánerőforrás-fejlesztési Operatív Program Támogatása (EFOP-3.6.2-16-2017-00006) adott támogatást. Kijelentem, hogy a támogatóknak nem volt befolyása az előkészületekre, az adatok elemzésére és értelmezésre vagy az eredmények közzétételére.

Szeretnék köszönetet mondani a családomnak, különösen a feleségemnek, aki mindig erőt és motivációt adott nekem a munka során.

Külön köszönet a Transzlációs Medicina Intézet és az I. sz. Belgyógyászati Klinika munkatársainak, különösen barátomnak, dr. Varjú Péternek.

9. SCIENTOMETRIA

A publikációk és mutatók az MTMT2-re és a Google Scholar adatbázisára támaszkodnak.

Tudományos közlemények:

1. Összesen: 32
2. Angol nyelv: 28

Imapkt faktor (2016 óta):

1. Első szerzős: 16,324
2. Kumulatív: 97,121

Idézetek (2016 óta):

1. Kumulatív citáció: 356 (MTMT: 259)
2. Hirsh index: 13 (MTMT: 11)

1. PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A tézis alapjául szolgáló közlemények (n =5, kumulatív imapkt faktor: 13,573, kumulatív idézettség: 22):

1. Pécsi D, Hegyi P, Szentesi A, Gódi S, Pakodi F, Vincze Á. [The role of endoscopy registries in quality health care. The first data from the Hungarian Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Registry]. Orv Hetil. 2018; 159(37):1506–15. DOI: 10.1556/650.2018.31145 (Q3, IF: 0,564, idézet: 2).
2. Pécsi D, Tóth M, Vincze Á. Endoszkópos regiszterek a minőség szolgálatában. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 2019; 72 (2): 95–100. (idézet: 0)
3. Pécsi D, Farkas N, Hegyi P, Varjú P, Szakács Z, Fábián A, Varga G, Rakonczay Z, Bálint ER, Eröss B, Czimmer J, Szepes Z, Vincze Á. Transpancreatic sphincterotomy is effective and safe in expert hands on the short term. Dig Dis Sci. 2019; 64: 2429–2444. DOI: 10.1007/s10620-019-05640-4 (Q1, IF: 2,751, idézet: 5)
4. Pécsi D, Farkas N, Hegyi P, Balaskó M, Czimmer J, Garami A, Illés A, Mosztbacher D, Pár G, Párniczky A, Sarlós P, Szabó I, Szemes K, Szűcs Á, Vincze Á. Transpancreatic sphincterotomy has a higher cannulation success rate than needle-knife precut papillotomy-a meta-analysis. Endoscopy 2017; 49(9): 874-887. DOI: 10.1055/s-0043-111717 (Q1, IF: 6,629, idézet: 15)
5. Pécsi D, Gódi S, Hegyi P, Hanák L, Szentesi A, Altorjay I, Bakucz T, Czákó L, Kovács G, Orbán-Szilágyi Á, Pakodi F, Patai Á, Szepes Z, Gyökeres T, Fejes R, Dubravcsik Z, Vincze Á, Hungarian Endoscopy Study Group. ERCP is more challenging in cases

of acute biliary pancreatitis than in acute cholangitis – Analysis of the Hungarian ERCP registry data. *Pancreatology*. In Press. DOI: 10.1016/j.pan.2020.11.025 (**Q1, IF₂₀₁₉: 3,629, idézet: 0**)

A tézis témájához lazán kapcsolódó közlemények (n =3):

1. **Pécsi D**, Vincze Á. Az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfiát követő pancreatitis megelőzésének lehetőségei. *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM*. 2019; 72 (5): 246–251. (**idézet: 0**)
2. Halász A, **Pécsi D**, Farkas N, Izbéki F, Gajdán L, Fejes R, Hamvas J, Takács T, Szepes Z, Czákó L, Vincze Á, Gódi S, Szentesi A, Párniczky A, Illés D, Kui B, Varjú P, Márta K, Varga M, Novák J, Szepes A, Bod B, Ihász M, Hegyi P, Hritz I, Eröss B, Hungarian Pancreatic Study Group. Outcomes and timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute biliary pancreatitis. *Dig Liv Dis*. 2019; 51(9): 1281-1286. DOI: 10.1016/j.dld.2019.03.018 (Q2, IF: 3,570, idézet: 9)
3. **Pécsi D**, Vincze Á. Are Suprapapillary Biliary Stents Superior to Transpapillary Biliary Stents? *Dig Dis Sci*, 2020 (65): 925–927 (Q1, IF: 2,751, idézet: 0)

Egyéb közlemények (n =24):

1. **Pécsi D**, Paulovicsné KM, Czimmer J, Gódi S, Hunyady B, Illés A, Sarlós P, G. Kiss G, Vincze Á: [Experiences with Livopan sedation during colonoscopy]. *Cent Eur J Gastroent Hepatol*. 2018 (4) 4: 220-223.
2. Szákó L, Mátrai P, Hegyi P, **Pécsi D**, Gyöngyi Z, Csupor D, Bajor J, Eröss B, Mikó A, Szakács Z, Vincze Á. Endoscopic and surgical drainage for pancreatic fluid collections are better than percutaneous drainage: Meta-Analysis, *Pancreatology*. 2020 (20)1: 132-141. (Q1, IF: 3,629, idézet: 1)
3. Csekő K, **Pécsi D**, Kajtár B, Hegedűs I, Bollenbach A, Tsikas D, Szabó IL, Szabó S, Helyes Z. Upregulation of the TRPA1 Ion Channel in the Gastric Mucosa after Iodoacetamide-Induced Gastritis in Rats: A Potential New Therapeutic Target, *Int J Mol Sci*. 2020 (21)16, 5591. (Q1, IF: 4,556, idézet: 0)
4. Márta K, Farkas N, Szabó I, Illés A, Vincze Á, Pár G, Sarlós P, Bajor J, Szűcs Á, Czimmer J, Mosztbacher D, Párniczky A, Szemes K, **Pécsi D**, Hegyi P. Meta-analysis of early nutrition: the benefits of enteral feeding compared to a nil per os diet not only in severe, but also in mild and moderate acute pancreatitis, *Int J Mol Sci*. 2016 (17)10, 1691. (Q1, IF: 3,226, idézet: 16)
5. Zsiborás C, Mátics R, Hegyi P, Balaskó M, Pétervári E, Szabó I, Sarlós P, Mikó A, Tenk J, Rostás I, **Pécsi D**, Garami A, Rumbus Z, Huszár O, Solymár M. Capsaicin and capsiate could be appropriate agents for treatment of obesity: A meta-analysis of human studies, *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018 (58)9: 1419-1427. (Q1, IF: 6,704, idézet: 35)
6. Varjú P, Farkas N, Hegyi P, Garami A, Szabó I, Illés A, Solymár M, Vincze Á, Balaskó M, Pár G, Bajor J, Szűcs Á, Huszár O, **Pécsi D**, Czimmer J. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies", *PLoS One*. 2017.12.8,e0182942. (Q1, IF: 2,766, idézet: 83)

7. Rostás I, Pótó L, Mátrai P, Hegyi P, Tenk J, Garami A, Illés A, Solymár M, Pétervári E, Szűcs Á, Párniczky A, **Pécsi D**, Rumbus Z, Zsiborás C, Füredi N, Balaskó M. In middle-aged and old obese patients, training intervention reduces leptin level: A meta-analysis. *PloS one*. 2017. 12,8,e0182801. (Q1, IF: 2,766, idézet: 18)
8. Márta K, Szabó AN, **Pécsi D**, Varjú P, Bajor J, Gódi S, Sarlós P, Mikó A, Szemes K, Papp M, Tornai T, Vincze Á, Márton Z, Vincze PA, Lankó E, Szentesi A, Molnár T, Hágendorn R, Faluhelyi N, Battyáni I, Kelemen D, Papp R, Miseta A, Verzár Z, Lerch MM, Neoptolemos JP, Sahin-Tóth M, Petersen OH, Hegyi P. High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): protocol of a multicentre randomised double-blind clinical trial. *BMJ Open*. 2017. 7,9,e015874. (Q1, IF: 2.,13, idézet: 21)
9. Szakacs Z, Matrai P, Hegyi P, Szabo I, Vincze Á, Balasko M, Mosdósi B, Sarlós P, Simon M, Márta K, Mikó A, **Pécsi D**, Demcsak A, Bajor J. Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. *PloS One*. 2017. 12,11,e0187526. (Q1, IF: 2,766, idézet: 13)
10. Kiss Z, Tél B, Farkas N, Garami A, Vincze Á, Bajor J, Sarlós P, Márta K, Erős A, Mikó A, Szakács Z, **Pécsi D**, Mátrai P, Hegyi P, Veres G. Eosinophil counts in the small intestine and colon of children without apparent gastrointestinal disease: a meta-analysis. *J Ped Gastroent Nutrition*. 2018 (67)1: 6-12. (Q1, IF: 3,015, idézet: 16)
11. Demcsák A, Lantos T, Bálint ER, Hartmann P, Vincze Á, Bajor J, Czopf L, Alizadeh H, Gyöngyi Z, Márta K, Mikó A, Szakács Z, **Pécsi D**, Hegyi P, Szabó IL. PPIs Are Not Responsible for Elevating Cardiovascular Risk in Patients on Clopidogrel—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018. 9,1550. (Q2, IF: 3,201, idézet: 9)
12. Tinusz B, Szapáry L, Paládi B, Tenk J, Rumbus Z, **Pécsi D**, Szakács Z, Varga G, Rakonczay Z, Szepes Z, Czimmer J, Vincze Á, Hegyi P, Eröss B. Short-course antibiotic treatment is not inferior to a long-course one in acute cholangitis: A systematic review. *Dig Dis Sci*. 2019 (64) 2:307-315. (Q1, IF: 2,751, idézet: 4)
13. Szakács Z, Gede N, **Pécsi D**, Izbéki F, Papp M, Kovács G, Fehér E, Dobszai D, Kui B, Márta K, Kónya K, Szabó I, Török I, Gajdán L, Takács T, Sarlós P, Gódi S, Varga M, Hamvas J, Vincze Á, Szentesi A, Párniczky A, Hegyi P. Aging and comorbidities in acute pancreatitis II.: a cohort-analysis of 1203 prospectively collected cases. *Front Physiol*. 2019. 9,1776. (Q2, IF: 3,367, idézet: 11)
14. Varjú P, Gede N, Szakács Z, Hegyi P, Cazacu IM, **Pécsi D**, Fábíán A, Szepes Z, Vincze Á, Tenk J, Balaskó M, Rumbus Z, Garami A, Csupor D, Czimmer J. Lactose intolerance but not lactose maldigestion is more frequent in patients with irritable bowel syndrome than in healthy controls: A meta-analysis. *Neurogastroent Motil*. 2019. 31,5,e13527. (Q1, IF: 2,946, idézet: 15)
15. Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, Szakács Z, Gódi S, Hágendorn R, Illés D, Koncz B, Márta K, Mikó A, Mosztbacher D, Németh BC, **Pécsi D**,...&Hegyi P. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence-based recommendations. *Pancreatology*. 2019.19(4): 488-499. (Q1, IF: 3,629, idézet: 22)

16. Farkas N, Hanák L, Mikó A, Bajor J, Sarlós P, Czimmer J, Gódi S, **Pécsi D**, Varjú P, ...Hegyi P. A multicenter, international cohort analysis of 1435 cases to support clinical trial design in acute pancreatitis. *Front Physiol.* 2019. 10,1092. (Q2, IF: 3,367, idézet: 15)
17. Mikó A, Eröss B, Sarlós P, Hegyi JP, Márta K, **Pécsi D**, Vincze Á, Bódis B, Nemes O, Faluhelyi N, Farkas O, Papp R, Kelemen D, Szentesi A, Hegyi E, Papp M, Czakó L, Izbéki F, Gajdán L, Novák J, Sahin-Tóth M, Lerch MM, Neoptolemos J, Petersen OH, Hegyi P. Observational longitudinal multicentre investigation of acute pancreatitis (GOULASH PLUS): follow-up of the GOULASH study, protocol. *BMJ Open.* 2019. 9,8,e025500. (Q1, IF: 2,496, idézet: 2)
18. Koncz B, Darvasi E, Erdősi D, Szentesi A, Márta K, Eröss B, **Pécsi D**, Gyöngyi Z, Girán J, Farkas N, ... Hegyi P. LIFEStyle, Prevention and Risk of Acute PaNcreatitis (LIFESPAN): protocol of a multicentre and multinational observational case–control study. *BMJ Open.* 2020. 10,1. (Q1, IF: 2,496, idézet: 1)
19. Mosztbacher D, Hanák L, Farkas N, Szentesi A, Mikó A, Bajor J, Sarlós P, Czimmer J, Vincze Á, Hegyi PJ..., **Pécsi D**, Varjú P, Szakács Z, Darvasi E, Párniczky A, Hegyi P. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatology.* 2020.(20): 608-616. (Q1, IF: 3,629, idézet: 13)
20. Fábián A, Bor R, Gede N, Bacsur P, **Pécsi D**, Hegyi P, Tóth B, Szakács Z, Vincze Á, Ruzsics I, Rakonczay ZJ, Eröss B, Sepp R, Szepes Z. Double Stenting for Malignant Biliary and Duodenal Obstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020. 11,4,e00161. (Q1, IF: 3,968, idézet: 0)
21. Varjú P, Ystad B, Gede N, Hegyi P, **Pécsi D**, Czimmer J. The role of small intestinal bacterial overgrowth and false positive diagnosis of lactose intolerance in southwest Hungary—A retrospective observational study. *PloS One.* 2020. 15,5,e0230784. (Q1, IF: 2,740, idézet:1)
22. Vánca S, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Hegyi PJ, **Pécsi D**, Mikó A, Eröss B, Erős A, Pár G. Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Worsen the Outcome in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020. 9,9,2698. (Q1, IF: 3,303, idézet: 0)
23. Vörhendi N, Soós A, Anne Engh M, Tinusz B, Szakács Z, **Pécsi D**, Mikó A, Sarlós P, Hegyi P, Eröss B. Accuracy of the *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with peptic ulcer bleeding: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Gastroent.* 2020. 13,1756284820965324. (Q1, IF: 3,52, idézet: 0)
24. Hegyi, P. J., Soós, A., Tóth, E., Ébert, A., Venglovecz, V., Márta, K., ... **Pécsi D**, & Hegyi, P. Evidence for diagnosis of early chronic pancreatitis after three episodes of acute pancreatitis: a cross-sectional multicentre international study with experimental animal model. *Sci Rep*, 2021, 11(1), 1-14. (Q1, IF: 3,998, idézet: 0)