

# Az alkoholfogyasztás emésztőrendszeri kárvallottjai: a máj és a hasnyálmirigy

**Doktori értekezés**

Gyógyszertudományok doktori iskola

Transzlációs Medicina Alprogram

Iskolavezető: Prof. dr. Pintér Erika

Alprogram vezető: Prof. dr. Hegyi Péter



**dr. Ocskay Klementina**

Témavezetők:

**dr. Párniczky Andrea, PhD**

Transzlációs Medicina Intézet, Pécsi Tudományegyetem

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézmény

**Prof. dr. Hegyi Péter, PhD**

Transzlációs Medicina Intézet, Pécsi Tudományegyetem

Transzlációs Medicina Központ, Semmelweis Egyetem

Pécs, 2022

## Tudományos mutatók

Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk száma:	3 (3 első szerzős)
A fenti publikációk összesített impakt faktora:	13,997
D1: 2, Q1: 1, Q2: -, Q3: -, Q4: -	
Az elfogadott/közzétett tudományos közlemények száma:	23 (6 első szerzős)
A fenti publikációk összesített impakt faktora:	106,091
D1: 6, Q1: 15, Q2: 2, Q3: -, Q4: -	
MTM2-ben szereplő idézések száma:	67 független
<a href="https://m2.mtmt.hu/api/author/10074191">https://m2.mtmt.hu/api/author/10074191</a>	
Hirsch Index: 5	
Google Scholar-ban szereplő összes idézések száma:	139
<a href="https://scholar.google.com/citations?hl=hu&amp;user=1OhNviUAAAAJ">https://scholar.google.com/citations?hl=hu&amp;user=1OhNviUAAAAJ</a>	
&view_op=list_works&sortby=pubdate	
Hirsch Index: 6	

### Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

**Ocskay K**, Vinkó Z, Németh D, Szabó L, Bajor J, Gódi S, Sarlós P, Czakó L, Izbéki F, Hamvas J, Papp M, Varga M, Török I, Mickevicius A, Sallinen V, Maldonado ER, Galeev S, Mikó A, Eröss B, Imrei M, Hegyi PJ, Faluhelyi N, Farkas O, Kanizsai P, Miseta A, Nagy T, Hágendorn R, Márton Z, Szakács Z, Szentesi A, Hegyi P, Párniczky A. Hypoalbuminemia affects one third of acute pancreatitis patients and is independently associated with severity and mortality. *Sci Rep*. 2021 Dec 17;11(1):24158. doi: 10.1038/s41598-021-03449-8. MID: 34921151; PMCID: PMC8683470.

**IF: 4.380; D1; szakcikk**

**Ocskay K**, Juhász MF, Farkas N, Zádori N, Szakó L, Szakács Z, Szentesi A, Eröss B, Miklós E, Zemplényi A, Birkás B, Csathó Á, Hartung I, Nagy T, Czopf L, Izbéki F, Gajdán L, Papp M, Czakó L, Illés D, Marino MV, Mirabella A, Małecká-Panas E, Zatorski H, Susak Y, Opalchuk K, Capurso G, Apadula L, Gheorghe C, Saizu IA, Petersen OH, de-Madaria E, Rosendahl J, Párniczky A, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group. Recurrent acute pancreatitis prevention by the elimination of alcohol and cigarette smoking (REAPPEAR): protocol of a randomised controlled trial and a cohort study. *BMJ Open*. 2022 Jan 4;12(1):e050821. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050821. PMID: 34983758; PMCID: PMC8728419.

**IF: 2.692; Q1; szakcikk**

**Ocskay K**, Kanjo A, Gede N, Szakács Z, Pár G, Eröss B, Stange J, Mitzner S, Hegyi P, Molnár Z. Uncertainty in the impact of liver support systems in acute-on-chronic liver failure: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2021 Jan 18;11(1):10. doi: 10.1186/s13613-020-00795-0. PMID: 33462764; PMCID: PMC7813174.

**IF: 6.925; D1; szakcikk**

## Bevezetés

Az alkoholfogyasztás a világon a vezető halálokok közé tartozik, és a harmadik a megbetegedések okainak rangsorában, a dohányzás és a magas vérnyomás után. A túlzott mértékű alkoholfogyasztás egy szerhasználati mintázat, mely egészségkárosodást okoz. A túlzott mértékű alkoholfogyasztás következményeihez az alkoholfogyasztási szokások, a fogyasztás időtartama, a fogyasztott alkohol minősége és mennyisége, illetve a fogyasztási környezet is hozzájárul. Megjegyzendő, hogy ischaemiás stroke és diabetes mellitus esetén védőhatást figyeltek meg, amely nem kompenzálja az alkohol különféle káros hatásait a testi és lelki egészségre. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2018-as alkoholfogyasztásról szóló jelentése szerint a lakosság 43%-a számol be rendszeres alkoholfogyasztásról, ami több mint 2,3 milliárd fogyasztót jelent. Nagy általánosságban elmondható, hogy az alkoholfogyasztás káros hatásai a férfiakat jobban érintik. 2016-ban saját bevallásuk szerint a férfiak 53,6%-a fogyasztott alkoholt az elmúlt 12 hónapban, míg a nők mindössze 32,2%-a ivott. Érdekes módon az alkoholfogyasztási zavarok (alcohol use disorder; AUD) prevalenciája a férfiaknál 5-ször magasabb (8,6%, míg a nők körében 1,7%), ami a nagyobb mértékű fogyasztással és a tömény szeszek preferenciájával magyarázható. Az alkohollal összefüggő halálozás többsége emésztőrendszeri megbetegedések miatt következik be (21,3%), és ezek a betegségek járulnak hozzá majdnem a legnagyobb mértékben az alkohollal összefüggő betegségteherhez, kiemelve a gasztroenterológusok szerepét a megelőzés és a kezelés területén.

A túlzott mértékű alkoholfogyasztás által okozott leggyakoribb és legsúlyosabb gasztroenterológiai megbetegedések a cirrhosis, a krónikus májbetegségekre rakódott heveny májelégtelenség (acute-on-chronic liver failure; ACLF), az alkoholos akut pancreatitis (AP) és a daganatok. Az alkoholfogyasztás elősegíti a gastrooesophagealis reflux, az alkoholos gastritis és gastropathia, a peptikus fekélybetegség és a hasmenés kialakulását, valamint szerepet játszik a szájgarat-, nyelöcső-, gyomor-, vastagbél-, hasnyálmirigy- és májrák kialakulásában.

## Célkitűzés

A disszertációhoz végzett munka során klinikai kutatási módszertanok hármását – kohorsz elemzést, randomizált kontrollált vizsgálatot és metaanalízist – alkalmaztunk a túlzott mértékű alkoholfogyasztók körében leggyakrabban előforduló két gyomor-bélrendszeri betegség (ACLF és AP) prognosztikai faktorainak, valamint megelőző és terápiás beavatkozásainak felmérésére.

A dolgozat alapjául szolgáló elemzésekben a következő célokat tűztük ki:

- 1) Célunk volt felmérni a hypoalbuminemiával összefüggő súlyossági és mortalitási kockázatot, valamint a hypoalbuminemia prediktív értékét heveny hasnyálmirigy-gyulladásban.
- 2) Célunk volt egy rövid intervenciós módszereket alkalmazó leszokási program kidolgozása az alkoholos akut pancreatitis rekurranciájának megelőzésére.
- 3) Célunk volt a különböző májpótló kezelések hatékonyságának és biztonságosságának felmérése krónikus májbetegségekre rakódott heveny májelégtelenségben.

## Tanulmányok

### 5.1 Hypoalbuminemia szerepe heveny hasnyálmirigy-gyulladásban: prospektív kohorsz analízis

#### 5.1.1 Bevezetés

Az Amerikai Egyesült Államokban a kórházi kezelések harmadik, valamint a 30 napon belüli kórházi újrafelvétel negyedik leggyakoribb oka az AP. A betegség jelentős költségekkel, morbiditással és mortalitással jár. Előfordulása 2,8 és 60,3/100 000 között változik, és évi 3%-os növekvő tendenciát mutat.

Kis elemszámú retrospektív kohorsz vizsgálatok kimutatták, hogy a hypoalbuminemia AP-ben a súlyos lefolyás és a kórházi halálozás független rizikófaktora mind felnőtteknél, mind pedig gyermekeknél. Az is bizonyított, hogy az alacsony szérum albumin összefüggést mutat tartós szervi elégtelenség kialakulásával és a hosszan tartó kórházi ellátással. Azonban annak megállapítására, hogy az albumin csak marker, vagy van-e ok-okozati kapcsolat a hypoalbuminemia és a betegség súlyossága illetve mortalitása között, további elemzések szükségesek.

Az albuminszintet és annak változását értékelő átfogó elemzések hiányában célul tűztük ki, hogy értékeljük (1) a felvételi és a kórházi bennfekvés alatt kialakuló hypoalbuminemiát, mint az AP kockázati tényezőjét, (2) a humán szérum albumin prognosztikai szerepét, (3) a dózisfüggő kapcsolat lehetőségét az albuminszint és a betegség kimenetele között, valamint (4) az albuminvesztés és a súlyosság, illetve a halálozás összefüggését.

#### 5.1.2 Módszerek

##### 5.1.2.1 Vizsgálati elrendezés

Ez a nemzetközi, prospektív, többcentrumos kohorsz elemzés a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) által üzemeltetett Akut Pankreatitisz Regiszter adatainak felhasználásával készült. A regisztert a Magyar Orvostudományi Kutatási Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (222254-1/2012/EKU) 2012-ben hagyta jóvá. Vizsgálatunk megfelel a Helsinkai Nyilatkozatban foglaltaknak. Minden résztvevő írásos beleegyezését adta. A betegadatokat a regiszter létrehozásától 2019. december 31-ig elektronikus esetbejelentő űrlapokon gyűjtöttük, és négy szintű adatellenőrző protokoll szerint validáltuk. A közreműködő központok listája az online kiegészítő anyagban található.

##### 5.1.2.2 Résztvevők

Az elemzéshez azon betegek adatait használtuk fel, akiknél történt humán szérum albumin mérés a kórházi kezelés első 48 órájában („felvételi albumin kohorsz”, n=1149) illetve a kórházi kezelés alatt bármikor („legalacsonyabb albumin kohorsz”, n=1272). Az alacsony és normál albumin csoport közötti határértéket 35 g/l-ben állapítottuk meg, az általánosan használt normálérték alsó határának megfelelően. A résztvevőket további hét alcsoportra osztottuk (1-7. csoportok) a legalacsonyabb (n=1272) vagy felvételi (n=1149) albuminszint alapján. Az albuminszint változás elemzésében azon betegek (n=335) adatait használtuk, akik rendelkeztek legalább két albumin értékkel. Az albuminszint-változást az első és a legalacsonyabb mért albuminszint különbségeként számítottuk ki.

### 5.1.2.3 Statisztikai elemzés

A leíró statisztikát medián és 25%-os, illetve 75%-os percentilis (IQR) vagy standard deviáció (SD) formájában közöltük folytonos változók esetében. Kategorikus változók esetében elemszámokat és arányokat adtunk meg. Kategorikus változók közötti kapcsolat felmérésére Khi-négyzet tesztet vagy Fisher-féle egzakt tesztet használtunk. Folyamatos változók esetén a csoportok közötti különbségek értékelésére a Mann–Whitney U tesztet vagy a Kruskal–Wallis tesztet, majd a Dunnett-féle post hoc tesztet alkalmaztuk. Többváltozós bináris logisztikus regressziós analízist végeztünk a súlyos betegségfolyás és a halálozás független rizikófaktorainak azonosítására. Az esélyhányadosokat (OR) 95%-os konfidenciaintervallumokkal (CI) együtt közöljük. A Receiver Operator Characteristic (ROC) görbét és a görbe alatti területet (AUC) 95%-os CI-vel használtuk, az albuminszintek prediktív értékének elemzésére. A legjobb határértékeket (best cut-off) a Youden-index segítségével számítottuk ki.  $P < 0,05$  esetén tekintettük a különbséget statisztikailag szignifikánsnak, a Kruskal–Wallis teszt és a Dunnett-féle post hoc teszt esetén pedig  $p < 0,025$  volt szignifikáns. Az összes elemzést az R statisztikai szoftver 4.0.2-es verziójával (R Core Team, 2020, Bécs, Ausztria) végeztük, a következő csomagokkal: pROC (1.17.0.1) és PMCMRplus (1.9.0.).

### 5.1.3 Eredmények

#### 5.1.3.1 A felvételi hypoalbuminemia előfordulási gyakorisága

A betegek 19%-a ( $n=218/1149$ ) került hypoalbuminemiával ( $<35\text{g/l}$ ) felvételre. A hypoalbuminemiás betegek 12,4%-ának albuminszintje  $30\text{–}34,99\text{ g/l}$  között volt (5. csoport), míg 4,4%-uk és 2,2%-uk került  $25\text{–}29,99\text{ g/l}$  (6. csoport) és  $<25\text{ g/l}$  (7. csoport) közötti albuminszinttel felvételre.

#### 5.1.3.2 A hypoalbuminemia dózisfüggő összefüggést mutat a súlyossággal, komplikációkkal és halálozással AP-ban

Az alacsony albumin csoportban szignifikánsan több betegnél alakult ki helyi szövődmény, illetve szervi elégtelenség, mint a normál albumin csoportban ( $p=0,016$ , illetve  $p < 0,001$ ) (**I-2. ábra**).

Az alacsonyabb albuminszint gyakrabban járt peripancreaticus folyadékgyülem illetve légzési elégtelenség kialakulásával ( $p < 0,001$  és  $p=0,051$ ). A hasnyálmirigy nekrozis, pseudocysta vagy szívelégtelenség aránya nem mutattak szignifikáns különbséget.

A hypoalbuminemia magasabb mortalitással ( $p=0,020$ ), súlyosabb betegségfolyással ( $p=0,015$ ) és hosszabb kórházi tartózkodással ( $p=0,025$ ) társult (**3. ábra**). A 6. és 7. csoport mortalitása ( $p=0,005$ , illetve  $p=0,007$ ) és súlyossága ( $p=0,028$ , illetve  $p < 0,001$ ) szignifikánsan magasabb volt a normál albumin csoporthoz képest. A maximális C-reaktív protein (CRP) szint szignifikáns és dózisfüggő kapcsolatot mutatott a szérum albumin szinttel ( $p < 0,001$ ) (**3. ábra**).

### *5.1.3.3 A felvételi hypoalbuminemia a súlyosság és a halálozás független rizikófaktora*

Az életkor, a hypertriglyceridemiás (egyidejű alkoholos etiológiával vagy anélkül) és az idiopathiás AP a mortalitás független kockázati tényezőjének bizonyult. A felvételi súlyos hypoalbuminemia a mortalitás független kockázati tényezőjeként a halálozás esélyét a 6. csoportban (<30 g/l) közel négyszeresre (OR: 3,782; CI: 1,313-9,462), míg a 7. csoportban – a legalacsonyabb felvételi albuminszintű betegek körében (<25 g/l) – több mint ötszörösére (OR: 5,256; CI: 1,389-16,112) növelte. Az albuminszinteket egy külön analízisben 35 g/l határértékkel vizsgáltuk, amely szintén összefüggést talált a hypoalbuminemia és a mortalitás között (OR: 2,070; CI: 1,021-4,033). Az életkor, a hypertriglyceridemiás AP, valamint a multifaktoriális etiológiák közül a hypertriglyceridemia és az alkohol kombinációja a betegség súlyosságának független kockázati tényezője volt. A 25 g/l-nél kisebb felvételi albuminszint a súlyos AP független rizikófaktorként került azonosításra (OR: 3,620; CI: 1,128–9,978).

### *5.1.3.4 A kórházi bennfekvés alatt észlelt hypoalbuminemia dóziszfüggő kapcsolata a súlyossággal és a halálozással*

A kórházi kezelés során hypoalbuminemiával észlelt betegek aránya 35,7% volt (n=454). Az összes vizsgált szisztémás és lokális szövődmény arányát tekintve szignifikáns, dóziszfüggő növekedés volt az alacsony albuminszintű csoportokban (5-7. csoport) (**1-2. ábra**). A legalacsonyabb albuminszintek a kórházi kezelés során szignifikáns és dóziszfüggő kapcsolatot mutattak a súlyossággal (p<0,001), a mortalitással (p<0,001), a kórházi bennfekvés időtartamával (p<0,001) és a maximális CRP-értékekkel (p<0,001) (**3. ábra**).

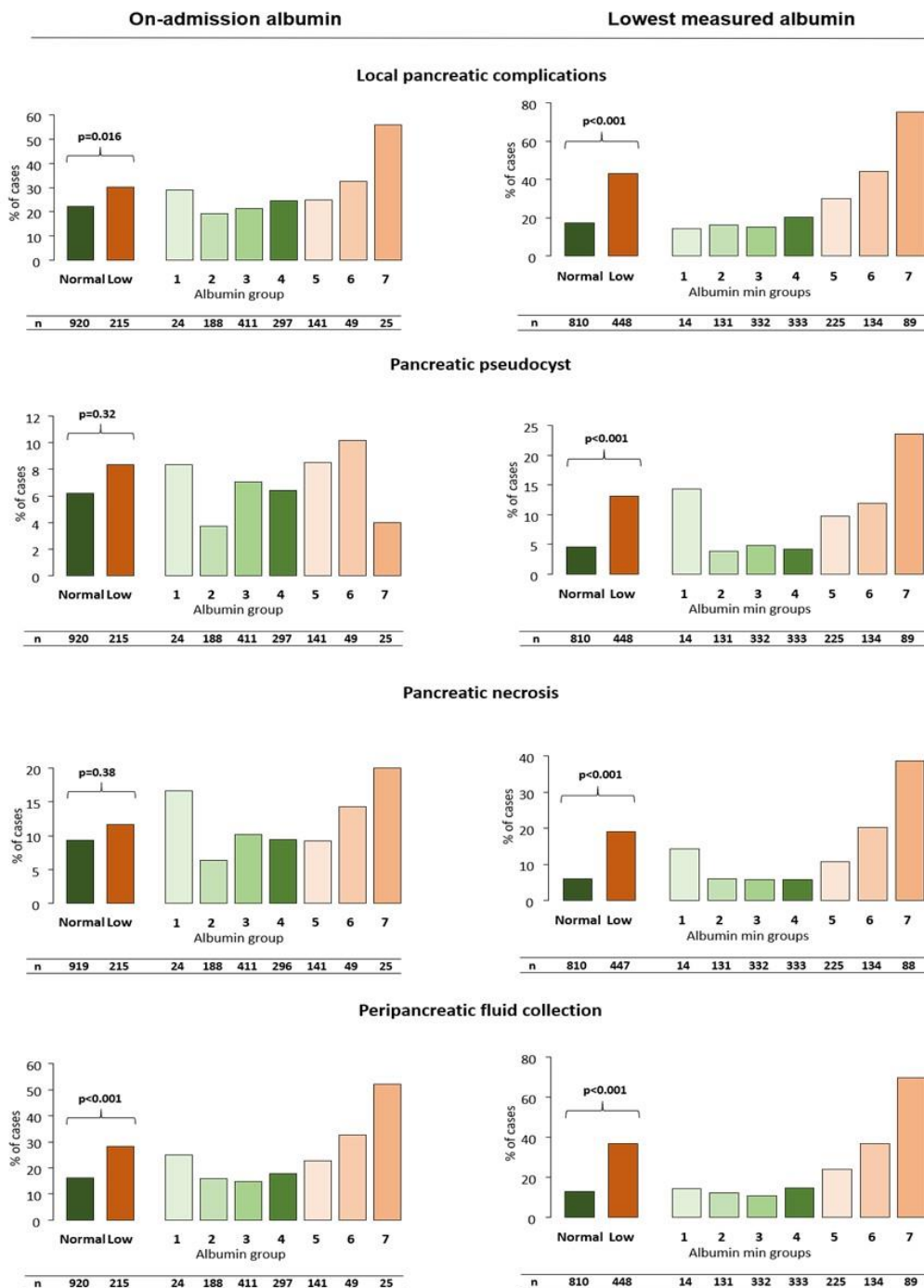
### *5.1.3.5 Az alacsonyabb albumin-szint és az albumin-szint csökkenése asszociációt mutat a súlyossággal és a halálozással*

Az enyhe esetekhez képest a közepesen súlyos és súlyos AP-ban szenvedő betegek albuminszintje nagyobb csökkenést mutatott a kórházi kezelés során (medián 5,4 vs. 9,0 és 15,25 g/l; p<0,001 mindkét összehasonlításnál). Szintén szignifikáns eredményeket hozott az albuminszint-változás összehasonlítása a közepesen súlyos és súlyos csoportok között (p=0,003). Az elhunyt betegek szignifikánsan több albumint veszítettek a kórházi kezelés során (medián 6,7 vs. 15,75 g/l; p=0,002). A legalacsonyabb albuminszint eléréséig eltelt medián idő 4 nap volt (IQR: 3-7 nap).

### *5.1.3.6 Súlyos hypoalbuminemia növeli a súlyos AP és a halálozás kockázatát*

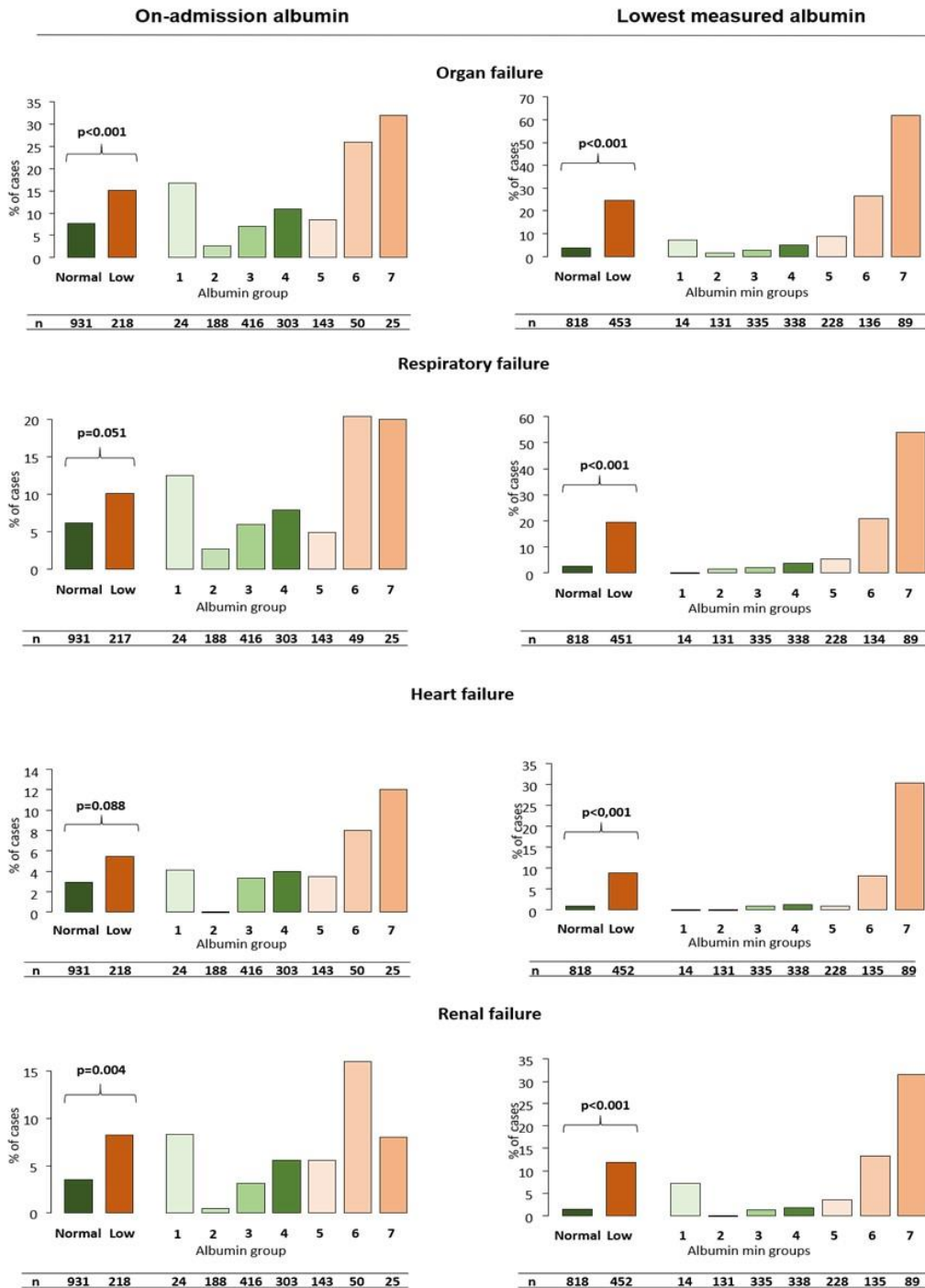
Az életkor, a hypertriglyceridemiás (alkoholos etiológiai tényezővel együtt és anélkül) illetve az idiopathiás AP a mortalitás független kockázati tényezője. A 25–29,99 g/l közötti (OR: 2,912; CI: 1,176–6,893) és a 25 g/l alatti (OR: 16,828; CI: 8,323–35,129) albumin szint a halálozás fokozott kockázatával járt. Egy külön elemzésben a hypoalbuminemia (<35 g/l) a mortalitás független kockázati tényezője volt (OR: 4,185; CI: 2,286-8,039). Ezenkívül a kórházi kezelés során bármikor fellépő hypoalbuminemia nagyobb kockázatot jelentett a súlyos AP kialakulására (OR: 10,664; CI: 6,188–19,614). Az albumin-szint csökkenésével a súlyos betegség esélyének graduális növekedését figyeltük meg az alacsony albumin csoportokban (az 5. csoportban OR: 2,359; CI: 1,030–5,240; a 6. csoportban OR: 11,709; CI: 6,038–23,515 és a 7. csoportban OR: 48,761; CI: 25,276–98,908).

GROUP: albumin (g/L)						
NORMAL				LOW		
1: >50	2: 49.9-45	3: 44.99-40	4: 39.99-35	5: 34.99-30	6: 29.9-25	7: <24.99



**1. ábra** Az albuminszint és a helyi szövődmények kialakulásának kapcsolata. A helyi szövődmények a módosított Atlanta Klasszifikáció szerint kerültek meghatározásra. Az összes vizsgált helyi szövődmény előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt az alacsony albumin csoportban. A helyi szövődmények száma, illetve a peripancreaticus folyadékgyülem kialakulása dóziszfüggő összefüggést mutatott mind a felvételi, mind pedig a legalacsonyabb albuminszinttel. A pseudocysta kialakulása és a legalacsonyabb albuminszint között is dóziszfüggő kapcsolat figyelhető meg.  $P < 0,05$  statisztikailag szignifikáns.

GROUP: albumin (g/L)						
NORMAL				LOW		
1: >50	2: 49.9-45	3: 44.99-40	4: 39.99-35	5: 34.99-30	6: 29.9-25	7: <24.99



**2. ábra Az albuminszint és a szervi elégtelenségek kialakulásának kapcsolata** A szervi elégtelenségek a módosított Atlanta Klasszifikáció szerint kerültek meghatározásra. Az összes vizsgált szervi elégtelenség előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt az alacsony albumin csoportban, mindkét kohorsz esetében. Minden vizsgált változó dóziszfüggő összefüggést mutatott mind a felvételi, mind pedig a legalacsonyabb albumin szinttel. A szívelégtelenség kialakulási gyakorisága dózistól függően növekedett az albuminszint csökkenésével a felvétel albumin kohorszban.  $P < 0,05$  statisztikailag szignifikáns.



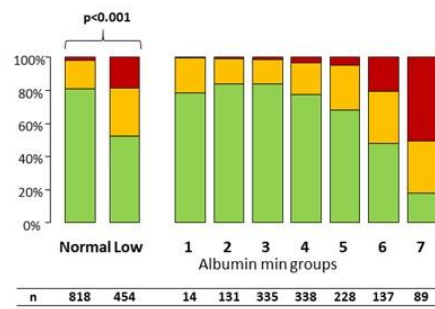
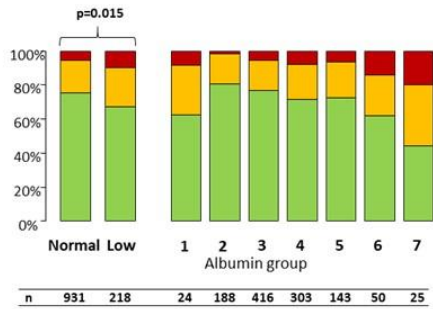
GROUP: albumin (g/L)						
NORMAL				LOW		
1: >50	2: 49.9-45	3: 44.99-40	4: 39.99-35	5: 34.99-30	6: 29.9-25	7: <24.99

On-admission albumin

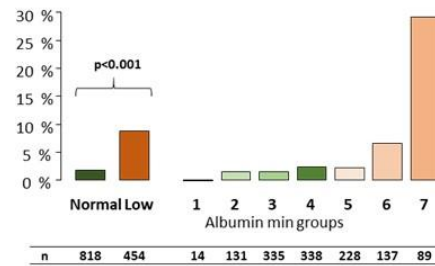
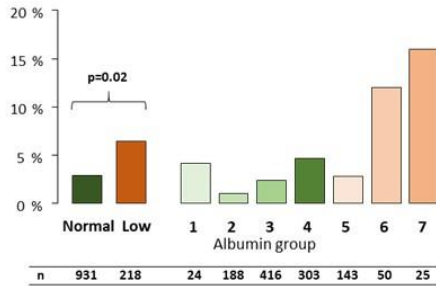
Lowest measured albumin

Severity

■ Mild ■ Moderate ■ Severe



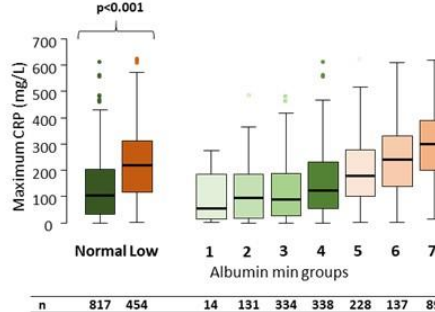
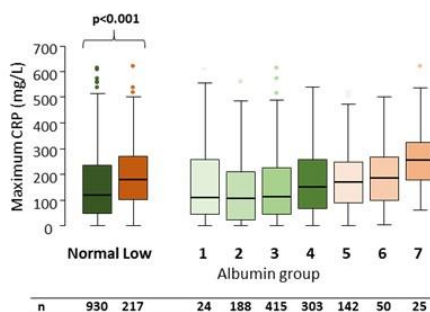
Mortality



Group	Length of stay Days (mean, SD)	Mortality event n (%)
1	8.92, 5.81	1 (4.17)
2	8.19, 7.29	2 (1.06)
3	8.86, 10.02	10 (2.40)
4	9.47, 8.44	14 (4.62)
<b>NORMAL</b>	<b>8.92, 8.93</b>	<b>27 (2.90)</b>
5	9.67, 11.35	4 (2.80)
6	13.80, 18.40	6 (12)
7	10.52, 5.95	4 (16)
<b>LOW</b>	<b>10.72, 12.95</b>	<b>14 (6.42)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>9.26, 9.84</b>	<b>41 (3.57)</b>

Group	Length of stay Days (mean, SD)	Mortality event n (%)
1	6, 2.48	0 (0.00)
2	7.11, 3.07	2 (1.53)
3	7.05, 4.42	5 (1.49)
4	8.06, 4.81	8 (2.37)
<b>NORMAL</b>	<b>7.46, 4.41</b>	<b>15 (1.83)</b>
5	9.78, 6.61	5 (2.19)
6	15.1, 14.6	9 (6.47)
7	27.3, 25.3	26 (29.21)
<b>LOW</b>	<b>14.8, 15.9</b>	<b>40 (8.81)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>10.1, 10.73</b>	<b>55 (4.32)</b>

Maximum C-reactive protein



**3. ábra** Az albuminszint és a súlyosság, a halálozás, a kórházi bennfekvés és a maximális CRP-szint kapcsolata  
A súlyosság, a halálozás, a kórházi bennfekvés és a maximális CRP-szint dóziszfüggő összefüggést mutatott mind a felételi, mind pedig a legalacsonyabb albumin szinttel.  $P < 0,05$  statisztikailag szignifikáns.

#### 5.1.4 Diszkusszió

Vizsgálatunk jelenleg a hypoalbuminemiában szenvedő AP-betegek legátfogóbb értékelése, a legnagyobb, prospektíven gyűjtött, magas minőségű adatok felhasználásával készített kohorsz elemzés. Megállapítottuk, hogy a betegek közel egyötöde már felvételkor hypoalbuminemiás volt (19%), és további 25%-uknál alakult ki a kórházi kezelés során, vagyis minden harmadik beteg érintett a hypoalbuminemia.

Elemzésünk szerint a kórházi kezelés során bármikor mért 25 g/l alatti albumin-szint több mint 47-szer nagyobb eséllyel járt súlyos betegség lefolyással, és több mint 16-szorosára növelte a mortalitási esélyét. Eredményeink összhangban vannak más betegségekben végzett hypoalbuminemiára vonatkozó kutatások eredményeivel. A hypoalbuminemia kiemelkedő kockázati tényező volt a súlyos sepszissel és szepsztikus sokkal járó közösségben szerzett véráramfertőzésben. Több mint 20 000 írországi sürgősségi ellátásban kezelt beteg adatainak retrospektív elemzése azt találta, hogy a hypoalbuminemia független rizikófaktora a 30 napos kórházi halálzásnak, és nem lineáris kapcsolat van a mortalitás és a felvételi albuminszint között. Ezen túlmenően egy prospektív kohorsz másodlagos elemzésében a többszervi elégtelenségben (MOF) szenvedő AP-s betegek (n=18) szérum albuminszintje gyorsabb csökkenését mutatott ( $P<0,001$ ), mint a nem MOF-betegek esetén (n=39).

#### 5.1.5 Következtetések

A hypoalbuminemia figyelemreméltóan gyakori AP-ban, és független kockázati tényezőt jelent a súlyosság és a mortalitás tekintetében. Fontos, hogy a kórházi kezelés során bekövetkező albuminvesztés a súlyossággal és a mortalitással is összefüggésbe hozható, ami arra utal, hogy a szérum albumin rutinszerű monitorozása javasolt, és az albuminpótlás terápiás vonatkozásait AP-ban vizsgálni érdemes.

#### 5.1.6 Kutatási haszon

Klinikai vizsgálatok szükségesek az albuminpótlás potenciális előnyeinek felméréséhez AP-ben.

#### 5.1.7 Klinikai haszon

(1) Minden AP-s betegnél javasolt albumin-szint mérés, (2) állapotromlás esetén javasolt az albumin-szint ellenőrzése és (3) albumin adása megfontolandó súlyos hypoalbuminemiában szenvedő AP-s betegeknél ( $<25$  g/l).

## 5.2 Rekurrens alkoholos heveny hasnyálmirigy-gyulladás megelőzése: randomizált kontrollált vizsgálati protokoll

### 5.2.1 Bevezetés

Az AP egy jelentős orvosi költségekkel járó, a klinikusok és az egészségügyi szakemberek körében gyakran figyelmen kívül hagyott betegség. Bár az alkohol a jelentések szerint világszerte az AP első vagy második leggyakoribb oka, a magas kockázatú alkoholfogyasztók csak nagyon kis hányadánál (2-5%) alakul ki AP. Alkoholos AP-ben gyakori a dohányzás és a hypertriglyceridemia, melyek tovább rontják a prognózist. A dohányzás az AP és a krónikus hasnyálmirigy-gyulladás (CP) régóta azonosított független kockázati tényezői. Yadav és mtsai AP betegek körében lineáris összefüggést találtak az alkoholfogyasztás mértéke, valamint az elszívott cigaretták mennyisége között. Az irodalomban ellentmondásos eredmények találhatóak a dohányzásról való leszokás hatásait illetően AP-ben.

Kohorszvizsgálatok alapján a betegek 10-30%-ának anamnézisében szerepel megelőző AP epizód, egy közelmúltbeli metaanalízis pedig kimutatta, hogy a betegek 10%-ánál egyetlen AP epizód után, 26%-uknál pedig rekurrens AP-t (RAP) követően CP alakul ki. Az alkoholos RAP klinikai jelentősége és potenciálisan megelőzhető természete ellenére a prevenció erőfeszítései még mindig szűkösek. Egy randomizált kontrollált vizsgálatban (RCT) 6 havonta ismételt alkohol leszoktatási tanácsadással Nordback és mtsai az alkoholos AP kiújulási arányának jelentős csökkenését érték el Finnországban.

Ismeretes, hogy az AUD-ban szenvedő betegek több mint fele nikotinfüggő is, és hogy a dohányzás folytatása az alkohol leszokási program alatt több mint kétszeres kockázatot jelent az alkoholos relapsusra. A nagyívó dohányosok kezelésére és nyomon követésére a mai napig nincsenek speciális protokollok.

### 5.2.2 Célkitűzés

Ez a klinikai kutatás egy randomizált, kontrollált vizsgálatot (REAPPEAR-T) és egy egyidejűleg végzett kohorsz vizsgálatot (REAPPEAR-C) foglal magában. A REAPPEAR-T célja, hogy felmérje az alkohol és a dohányzás abbahagyására irányuló betegoktatással egybekötött leszoktató program hatékonyságát az alkoholos RAP, illetve CP megelőzésében, illetve információt szolgáltasson a program életminőségre gyakorolt hatásáról. Ezenkívül a REAPPEAR-C célja az alkoholoról és a dohányzásról való leszokás (beavatkozástól függetlenül) hatásának vizsgálata az alkoholos RAP és CP kialakulására és a betegek életminőségére.

### 5.2.3 Módszerek

#### 5.2.3.1 Vizsgálati elrendezés

A REAPPEAR vizsgálat, amelyet a SPIRIT nyilatkozattal (41) összhangban terveztünk, kombinált elrendezést alkalmaz egy adott betegpopulációban két kérdés megválaszolására. A REAPPEAR-T egy nemzetközi, egyszeresen vak, 2 karú, párhuzamos elrendezésű, RCT, amely az alkohol- és dohányzás leszokási program hatékonyságát vizsgálja rövid beavatkozások segítségével. A REAPPEAR-C egy prospektív, 4 karból álló kohorszvizsgálat, amely magában foglalja a REAPPEAR-T-ben részt vevő összes beteget, és a vizsgálatba való betegbeválogatás befejezését követően további résztvevők felvételével kerül kialakításra. A kohorszban a betegeket dohányzási és alkoholfogyasztási szokásaik szerint csoportosítjuk a vizsgálat végén.

Mindkét részvizsgálatban ugyanazokat a beválogatási kritériumokat és végpontokat alkalmazzuk.

#### 5.2.3.2 *Résztevők*

##### Beválogatási kritériumok:

- alkoholos AP miatti kórházi felvétel (módosított Atlanta klasszifikáció szerint )
- nők esetében napi 40g vagy heti 280g, férfiak esetében napi 50g vagy heti 350g alkoholfogyasztás a hasi fájdalmat megelőző héten
- napi rendszerességű dohányzás, legalább 1 éve
- 18-65 éves
- a standard intervenciót megkapta (lásd alább)
- írásos beleegyezését adta

##### Kizárási kritériumok:

- azonosított kiváltó tényező az alkoholon kívül (pl. biliáris okok, >11,5 mM triglycerid szint , hypercalcemia, vírusfertőzés)
- súlyos pszichiátriai betegség (pl. schizofrenia, bipoláris zavar, demencia)
- jelenleg alkohol vagy dohányzás leszokási programban vesz részt
- 3 vagy több dokumentált AP vagy CP kritériumai teljesülnek
- rosszindulatú daganat miatt kuratív vagy palliatív kezelésben részesül
- terhesség
- a várható élettartam kevesebb, mint 2 év

#### 5.2.3.3 *Standard intervenció*

A standard intervenció minden központban a rutin betegellátás részét képezi és minden, alkoholos AP miatt kezelt beteget speciálisan képzett nővér részesít majd az intervencióban. A beavatkozás a WHO „Assist-linked short intervention” kezdeményezésén alapul, pszichoedukációs és motivációs interjú technikákat alkalmaz. Betegedukáció keretein belül a betegeket az alkoholos AP természetéről és a kiújulás kockázatáról oktatjuk.

#### 5.2.3.4 *REAPPEAR-T intervenció*

Az ismételt beavatkozást ugyanaz a speciálisan képzett személyzet végzi, mint aki a standard intervenciót. Minden foglalkozás azonos felépítésű, de a motiváció erősítése érdekében a páciens igényeihez igazítható. A foglalkozások 3 részből állnak. Először az alkohol és a dohányzás hasnyálmirigyre gyakorolt negatív hatásaira figyelmeztet. Másodsor, a páciens motivációját méri fel az absztinenciára és a dohányzás abbahagyására. Harmadszor, a személyre szabott tanácsadással kitűzött célok eléréséhez hangsúlyozza az egyén felelősségét. Az ismételt beavatkozás hatékonyságát elősegítendő az interjú napján mért MCV és gamma-glutamil-transzferáz (GGT) értékek alapján visszajelzést adunk az alkoholfogyasztásról. A beavatkozásokat végző képzett személyzet a betegellátásban semmilyen formában nem vesz részt.

### 5.2.3.5 Végpontok

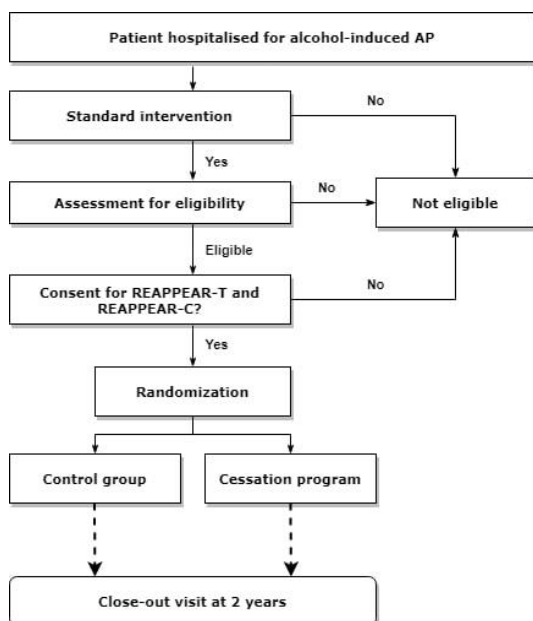
A REAPPEAR vizsgálat összetett elsődleges végpontja a 2 éves AP kiújulási ráta és a halálozás.

Másodlagos végpontok:

- 1) RAP etiológiától függetlenül (kumulatív incidencia és előfordulási ráta) 6, 12, 18 és 24 hónapnál
- 2) alkoholos RAP (előfordulási ráta) 2 éven belül
- 3) „valószínű AP” (Pelli és mtsai definíciója alapján: epigastricus fájdalom, a normál tartomány felső határának kétszeresét meghaladó szérum amiláz vagy lipáz érték, emelkedett fehérvérsejtszám vagy CRP )
- 4) Kórházi napok száma rekurrancia miatt, illetve összesen a követési idő alatt
- 5) Sürgősségi megjelenések száma
- 6) Az alkoholfogyasztás és dohányzás változása (beválogatási adatokhoz viszonyítva), biomarker adatok és önbevallás alapján
- 7) CP (2 éves előfordulási gyakoriság)
- 8) Testtömeg index és vérnyomás változásai (beválogatási adatokhoz viszonyítva)
- 9) Ellátási költségek (életminőséggel korrigált életévek és betegbiztosítási költség)

### 5.2.3.6 A vizsgálat menete

Azoknak a betegeknek, akik megfelelnek a felvételi kritériumoknak, de egyik kizárási kritériumnak sem, felajánljuk, hogy részt vegyenek a REAPPEAR-T vizsgálatban. A beválogatási időszak a kórházi elbocsátás előtti 48 órától a kórházi elbocsátás utáni egy hétig tart. A tájékozott beleegyezés és a randomizálás után a résztvevőket a leszokási programba vagy a kontrollcsoportba soroljuk (**4. ábra**). Minden beteg a vizsgálati ütemterv szerint (**5. ábra**), az előre megbeszélte időponttól számított  $\pm 14$  napon belül megjelenik az egészségügyi ellátó intézményben.



**4. ábra SPIRIT folyamatábra** A betegellátás részeként standard intervenciót biztosítunk minden páciens számára. Minden randomizált résztvevő bekerül a REAPPEAR-T (RCT) és REAPPEAR-C (kohorsz) vizsgálatba is. A REAPPEAR-T-hez szükséges betegszám elérése után további betegek kerülnek beválogatásra a REAPPEAR-C-be a becsült elemszámnak megfelelően.

A leszokási programban megtervezésében egy svéd kohorsz vizsgálatot használtunk alapul, melyben megemelkedett GGT-szintű betegeknek 3 havonta nyújtottak rövid beavatkozást és a GGT-szinteket használták visszajelzésre. A beavatkozások jelentősen csökkentették a halálozást, a kórházi kezelést és a betegszabadságot. Remélhetőleg a gyakori látogatások segítenek fenntartani a motivációt és javítani az adherenciát. A kontrollcsoportba tartozó betegeknek 2 előre egyeztetett látogatás tervezett, a 12. és 24. hónapban.

	STUDY PERIOD	Screening enrollment period	Allocation day 0	Visit 1 3 months		Visit 2 6 months		Visit 3 9 months		Visit 4 12 months		Visit 5 15 months		Visit 6 18 months		Visit 7 21 months		Close-out 24 months
	GROUP	Both	Both	CG	CP	CG	CP	CG	CP	CG	CP	CG	CP	CG	CP	CG	CP	Both
ENROLLMENT	Eligibility screen	X																
	Standard intervention	X																
	Informed consent	X																
	Allocation		X															
INTERVENTION					X		X		X		X		X		X		X	
ASSESSMENT	BP, HR, BMI		X		X		X		X	X	X		X		X		X	X
	Laboratory testing		X		X		X		X	X	X		X		X		X	X
	Questionnaires		X		X		X		X	X	X		X		X		X	X
	Sample collection		X		X		X		X	X	X		X		X		X	X

**5. ábra SPIRIT időbeosztás** Rövidítések: kontrollcsoport (CG), leszokási program (CP), vérnyomás (BP), pulzusszám (HR), testtömegindex (BMI)

#### 5.2.4 Engedélyek

A vizsgálatot a *clinicaltrials.gov* oldalon regisztráltuk. Az esetleges módosításokat az NCT04647097 regisztrációs számon tesszük közzé. Az Orvostudományi Kutatási Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta a tanulmányt (40394-10/2020/EÜIG). A vizsgálatot a Helsinkii nyilatkozatnak, az ICH-GCP irányelveinek és a helyi jogi és szabályozási követelményeknek megfelelően fogjuk végrehajtani.

#### 5.2.5 Diszkusszió

Bár az alkohol és a dohányzás külön-külön is kockázati tényezők az AP, a RAP és a CP esetében, egymás hatását erősíthetik. Ismereteink hiányosak arra vonatkozóan, hogy milyen megelőző intézkedések alkalmazhatók sikerrel a mindennapi klinikai gyakorlatban az AP-betegek alkohol- és dohányzásleszoktatására. Továbbá, még nem tisztázott, hogy a dohányzás abbahagyása milyen hatással van az AP kiújulásra az ivók és a nem ivók körében.

A REAPPEAR vizsgálat célja, hogy pótolja ezeket a hiányosságokat, és értékes információkkal szolgáljon a szakorvosok és az alapellátásban dolgozók számára az alkohol és a dohányzás abbahagyásának szerepéről az AP és a RAP esetében. Ezen túlmenően vizsgáljuk az intervenciós program megvalósíthatóságát, hatékonyságát és költséghatékonyságát ebben a populációban, hogy alapot szolgáltassunk az alkoholos AP nagyléptékű prevenciójához.

## 5.3 Májpótló kezelések krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenségben: hálózati metaanalízis és szisztematikus áttekintő közlemény

### 5.3.1 Bevezetés

Az ACLF egy kórkép, amely krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél alakul ki, és amelyet egy vagy több szervrendszer elégtelensége és magas rövid távú mortalitás jellemez.

Az Európai Májkutató Szövetség – Krónikus Májelégtelenség Konzorcium (EASL-CLIF) definícióját használó tanulmányok 24-34%-os prevalenciáról számoltak be világszerte a veszélyeztetett populációban (többnyire dekompenzált cirrhosis miatt kórházba került betegekben). A CANONIC vizsgálatban a 28 napos transzplantációmentes mortalitás az ACLF nélküli dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél 1,9%, míg egy kínai vizsgálatban 2,6% volt. Az ACLF mortalitása korrelál a szervi elégtelenségek számával, ACLF 1-ben 23% és 23,6% között mozog, ACLF 2-ben 31% és 40,8% között és 60,2 és 74% között ACLF 3-as betegek esetében. A 90 napos halálozás az ACLF-ben nem szenvedő betegek esetében megfigyelt 2,1%-tól az ACLF 3-ban szenvedő betegek körében mért 84,7%-ig terjed.

Európában és Észak-Amerikában az ACLF-betegek krónikus májbetegségének vezető oka az alkohol. A CANONIC vizsgálatban az összes eset több mint 60%-ában alkoholos májsugort azonosítottak, míg az aktív alkoholizmust az esetek 16,8%-ában határozták meg kiváltó eseményként. A hepatitis C vírusfertőzés a második leggyakoribb etiológiai tényező, míg többnyire a bakteriális fertőzések, az alkohol és a gyomor-bélrendszeri vérzés váltja ki szervi elégtelenség kialakulását.

A májfunkciók helyettesítésére számos kezelési eljárást teszteltek. Eddig a májátültetés az egyetlen elérhető gyógyító eljárás. A túlélési arány jó, de az ACLF-ben való átültetés elérhetősége és szabályai országonként eltérőek. A CANONIC vizsgálatban az ACLF-betegek mindössze 4,5%-át transzplantálták. A jelentések szerint az alacsony átültetési arány a fertőzések és a szervi elégtelenség magas előfordulásának tudható be. Ebben a populációban a várólistás halálozás meghaladja az 50%-ot.

Az Ázsiai Májkutató Társaság (APASL) 2019-es konszenzusos iránymutatása kijelenti, hogy „a plazmacsere ígéretes és hatékony áthidaló terápiának tűnik az ACLF-ben szenvedő betegeknél a májátültetés vagy a spontán regeneráció bekövetkeztéig [1, C]”. Az Európai Májkutató Társaság (EASL) Klinikai Gyakorlati Irányelve nem javasolja a májpótló kezeléseket ACLF-ben, de hangsúlyozza a további vizsgálatok fontosságát, mert bizonyos ACLF alcsoportokban előnyösnek tűnnek.

A nemzetközi vita és konszenzus elősegítése érdekében úgy döntöttünk, hogy elvégezzük az első hálózati metaanalízist (NMA) a témában, az összes rendelkezésre álló és tesztelt májpótló kezelés és a standard orvosi terápia (SMT) összehasonlításával és rangsorolásával ACLF-ben szenvedő betegeknél.

### 5.3.2 Módszerek

A vizsgálati protokollt a PROSPERO adatbázisban a CRD42020155850 regisztrációs számon rögzítettük. A protokolltól érdemben nem térünk el. Ezt a metaanalízist a PRISMA terápiás beavatkozást vizsgáló hálózati metaanalízis közléséről szóló irányelvnek megfelelően publikáltuk.

### *5.3.2.1 Beválogatási kritériumok*

A tanulmányhoz ACLF-ben szenvedő felnőtt betegek hagyományos és biológiai májpótló kezelésének biztonságosságát és hatékonyságát értékelő párhuzamos randomizált, kontrollált vizsgálatok kerültek felhasználásra. A publikációs torzítás csökkentése érdekében konferencia absztraktokat is felhasználtunk. A keresztezett vizsgálatokat a túlélés elemzéséből a hatások összemosisódása miatt kizártuk, azonban eredményeiket a szisztematikus áttekintésben tárgyaljuk. Az RCT-kben használt ACLF-definíciókat elfogadtuk, mivel ebben a kérdésben nincs nemzetközi konszenzus.

### *5.3.2.2 Keresés és szelekció*

A szisztematikus keresést 2019. december 15-ig végeztük a következő adatbázisokban: MEDLINE (a PubMed-en keresztül), Embase, CENTRAL, Web of Science és Scopus, a PICO formátum alapján kialakított keresőkulccsal, májbetegségekhez és májpótló kezelésekhöz köthető kulcsszavakkal, a random\* keresőszó használatával. Nem alkalmaztunk szűrőket és korlátozásokat.

### *5.3.2.3 Torzítás és evidenciaszint értékelés*

A torzítás kockázatának értékelését két kutató párhuzamosan, egymástól függetlenül végezte el a Cochrane torzításértékelő eszközének 2. verziójával (RoB 2), külön-külön a teljes (OS) és a transzplantációmentes túlélésre (TFS) vonatkozóan. Az NMA-ban értékelt négy végpont esetében a bizonyítékok evidenciaszintjét szintén kétszer értékeltük módosított GRADE megközelítést alkalmazva.

### *5.3.2.4 Statisztikai elemzés*

A túlélési elemzésekhez a Bayes-módszert alkalmaztuk mind a páronkénti metaanalízisek mind pedig az NMA-k elvégzésére, véletlen hatásmodellel. Dichotóm változók esetében kockázathányadost (RR) használtunk 95%-is kredibilitási intervallummal (CrI). A beavatkozásokat utólagos valószínűségük alapján rangsoroltuk úgy, a rangsorolási görbe alatti terület (SUCRA) értékei alapján, mely 0 és 100% között változik. A számításokat az R (V. 3.5.2) gemtc (V. 0.8-2) csomaggal, valamint a Markov Chain Monte Carlo JAGS (V. 3.4.0) és a STATA 16.0 (StataCorp LLC) szoftverek segítségével végeztük.

## *5.3.3 Eredmények*

### *5.3.3.1 Keresés és szelekció*

A szisztematikus keresés 2797 találatot eredményezett. Négy további cikket azonosítottunk manuális kereséssel és korábbi metaanalízisekből. Huszonhárom cikk felelt meg a beválogatási kritériumoknak, és 16 cikk került be az adatszintézisbe.

### *5.3.3.2 A beválogatott vizsgálatok jellemzése*

A 16 vizsgálatban összesen 1670 beteg adatai szerepeltek, 15 RCT-ben hasonlítottak össze egyfajta hagyományos vagy biológiai májpótló kezelést SMT-vel, egy vizsgálatban pedig a molekuláris adszorbens és recirkulációs rendszert (MARS) hasonlították össze a MARS és plazmacsere (PE) kombinációjával. Az alapbetegségek leggyakoribb etiológiája a vírusfertőzés és az alkohol volt. A nemekre vonatkozó információkkal rendelkező 1526 résztvevő közül 1064 férfi volt (69,8%).



### 5.3.3.3 *Túlélés elemzés*

A legtöbb bevont vizsgálat közölt adatot a túlélésről, azonban nagyon eltérő követési időtartamokkal. Az adatok szintézise négy esetben volt megvalósítható: az 1 hónapos (28-31 nap) és a 3 hónapos (84-91 napos) adatokat összesítettük a teljes és transzplantációmentes túlélésre vonatkozóan. A négy eredményre vonatkozó megállapítások összefoglalása az **1. táblázat**ban található.

A PE statisztikailag szignifikáns túlélési előnyt mutatott az SMT-hez képest a 3 hónapos OS elemzésben (RR 0,74; CrI 0,60-0,94) és 86%-os SUCRA mellett, 46% valószínűséggel a legjobb és 41% valószínűséggel a második legjobb lehetőség a felsorolt hat kezelés közül (**6. ábra**). A PE a rangsorolási görbéken négyből három – mindkét OS, valamint az 1 hónapos TFS – elemzésben az első helyen végzett. Az 1 hónapos TFS elemzésben a PE SUCRA alapján a második helyen állt az extrakorporális májtámogató eszköz (ELAD) után (76% vs 79%), de valamivel nagyobb kumulatív valószínűséggel volt az első két helyen, mint az ELAD (90% vs 88%).

A MARS a második helyen végzett mindkét OS végpont esetében (**6. ábra**), 73%-os SUCRA-val az 1, valamint 71%-os SUCRA-val a 3 hónapos elemzés esetén. A TFS-t illetően a MARS az utolsó előtti illetve az utolsó helyen végzett, 27%-os és 33%-os SUCRA értékekkel 1 és 3 hónapnál.

A Prometheus mindkét OS és a 3 hónapos TFS analízisben szerepelt. Csak a MARS, a PE és ezek kombinációja teljesített jobban ennél az eszköznél az OS-t tekintve. A 3 hónapos TFS-ben a PE után a második helyen végzett. A SUCRA-értékek és az első helyezés valószínűsége azonban sokkal alacsonyabb, mint a PE esetében (SUCRA: 40% 1 és 3 hónapos OS-ben, 51% 3 hónapos TFS esetén, első helyezés valószínűsége 5% 1 hónapos OS esetén, 4% 3 hónapos OS esetén és 13% a 3 hónapos TFS esetén (**6. ábra**). Bár az ELAD egyetlen biológiai eszközként az első helyen végzett az 1 hónapos TFS elemzésben, a 3 hónapos TFS-re vonatkozó adatok szerint a SUCRA értéke 38% volt, még az SMT-nél is alacsonyabb (41%).

A BioLogicDT csak az OS elemzésekben szerepelt: mindkét esetben utolsó előtti helyen végzett. Mind a négy elemzésben az SMT-nek volt a legkisebb valószínűsége az első és második helyre.

### 5.3.3.4 *Nemkívánatos események*

A nemkívánatos események (AE) számában és a jelentési protokollokban jelentős heterogenitás mutatkozott, ezért kvantitatív adatszintézist nem végeztünk. Az egyes vizsgálatokban minden használt eszközt biztonságosnak értékelték, és az AE-k száma hasonló volt a kontrollcsoportokéhoz. Hassanein és mtsai kilenc, kezeléssel összefüggésbe hozható AE-t írt le a MARS-csoportban, azonban ezek természetét nem részletezték. Az ELAD csoportban egy betegnél akut hemolízis alakult ki és a kezelést több esetben megszakították nem részletezett mellékhatások miatt. Heemann és mtsai. nem találtak szignifikáns különbséget a MARS-csoport és dialízisben részesült betegek között az AE-k számában. A MARS-sal kezelt tizenkét beteg közül kettőnek láza/szepszise alakult ki, valószínűleg a katéterrel összefüggésben.

Általánosságban négy kivétellel minden cikkben jelentették a mellékhatásokat. A leggyakoribb szövődmények a katéter helyén fellépő vérzés, a készülékben kialakuló vérrög és a

thrombocytopenia voltak. A PE-vel és Prometheusszal kezelt betegeknél hipotenziót is jelentettek.

#### 5.3.4 Diszkusszió

A májpótló kezelések továbbra is kiemelt jelentőséggel bírnak az ACLF kezelésében. Előnyeikről azonban régóta vita folyik. Ezért elvégeztük az első NMA-t, az egy és három hónapos általános és transzplantációmentes túlélés elemzésével ACLF betegeknél. Az OS-re vonatkozó elemzések hasonló eredményeket hoztak, mindkét esetben a PE végzett az első helyen a rangsorlási görbéken, a második pedig a MARS. Az összes összehasonlításból csak a PE mutatott statisztikailag szignifikáns javulást az SMT-vel összehasonlítva a 3 OS tekintetében, de nagyon alacsony evidenciaszint mellett. Más összehasonlítások nem értek el statisztikai szignifikanciát, azonban az SMT valószínűsége arra, hogy a legjobb terápiás opció legyen rendkívül alacsony.

#### 5.3.5 Kutatási haszon

Az ACLF definíciójának egységesítéséhez nemzetközi konszenzusra van szükség, a további kutatásokat elősegítendő. További RCT-k szükségesek, amelyek az ACLF-populáció gondosan kiválasztott alcsoportjait célozzák meg, már meglévő és új terápiás módszereket használva, hogy magas minőségű bizonyítékokat szolgáltatassanak az irányelvek kidolgozásához.

#### 5.3.6 Klinikai haszon

Úgy tűnik, hogy jelenleg a PE a legkedvezőbb, de a májpótló kezelések általánosságban nagyobb valószínűséggel álltak az első két helyen, mint az SMT. A jelenlegi eredmények tükrében a legjobb kezelési opció továbbra is a kezelőorvos mérlegelésére van bízva.

Intervenció (Vizsgálatok)	Hely	Előfordulási gyakoriság		Relatív hatás (95% CI)	Várt valós hatás		Evidenciaszint
		SMT	Májpótló kezelés		Kockázat SMT-vel	Kockázat különbség májpótló kezeléssel	
<b>1 hónapos teljes túlélés</b>							
PE (1 RCT)	1	122/359 (34,0%)	19/104 (18,3%)	<b>RR 0,51</b> (0,12-2,40)	34/100	<b>100-ból 17-tel kevesebb</b> (-30; +48)	⊕⊕⊕○ KÖZEPES
MARS (3 RCT)	2		109/113 (96,5%)	<b>RR 0,60</b> (0,15-1,30)		<b>100-ból 14-gyel kevesebb</b> (-29; +10)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
MARS+PE (indirekt)	3		7/60 (11,7%)	<b>RR 0,60</b> (0,07-3,20)		<b>100-ból 14-gyel kevesebb</b> (-32; +75)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
Prometheus (1 RCT)	4		29/77 (37,7%)	<b>RR 1,00</b> (0,25-4,30)		<b>100-ból 0-val kevesebb</b> (-25; +100)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
BioLogicDT (1 RCT)	6		6/10 (60,0%)	<b>RR 1,10</b> (0,24-5,40)		<b>100-ból 3-mal több</b> (-26; +100)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
ELAD (3 RCT)	7		26/117 (22,2%)	<b>RR 1,40</b> (0,56-3,60)		<b>100-ból 14-gyel több</b> (-15; +88)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
<b>1 hónapos transzplantmentes túlélés</b>							
ELAD (2 RCT)	1	109/264 (41,3%)	14/43 (32,6%)	<b>RR 0,47</b> (0,13-1,20)	41/100	<b>100-ból 22-vel kevesebb</b> (-36; +8)	⊕○○○ VERY LOW
PE (1 RCT)	2		47/104 (45,2%)	<b>RR 0,52</b> (0,21-1,20)		<b>100-ból 20-szal kevesebb</b> (-33; +8)	⊕⊕⊕○ KÖZEPES
MARS (3 RCT)	3		60/122 (49,2%)	<b>RR 0,96</b> (0,50-1,50)		<b>100-ból 2-vel kevesebb</b> (-21; +21)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
<b>3 hónapos teljes túlélés</b>							
PE (2 RCT)	1	334/569 (58,7%)	136/244 (55,7%)	<b>RR 0,74</b> (0,60-0,94)	59/100	<b>100-ból 15-tel kevesebb</b> (-23; +4)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
MARS (2 RCT)	2		12/17 (70,6%)	<b>RR 0,78</b> (0,38-1,40)		<b>100-ból 13-mal kevesebb</b> (-36; +23)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
Prometheus (1 RCT)	3		46/77 (59,7%)	<b>RR 0,97</b> (0,68-1,40)		<b>100-ból 2-vel kevesebb</b> (-19; +23)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
ELAD (4 RCT)	4		78/213 (36,6%)	<b>RR 0,99</b> (0,76-1,30)		<b>100-ból 1-gyel kevesebb</b> (-14; +18)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
BioLogicDT (1 RCT)	5		5/5 (100,0%)	<b>RR 1,00</b> (0,55-2,10)		<b>100-ból 0-val kevesebb</b> (-26; +65)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
<b>3 hónapos transzplantmentes túlélés</b>							
PE (1 RCT)	1	189/396 (47,7%)	42/104 (40,4%)	<b>RR 0,77</b> (0,51-1,10)	41/100	<b>100-ból 11-gyel kevesebb</b> (-23; +5)	⊕⊕⊕○ KÖZEPES
Prometheus (1 RCT)	2		52/77 (67,5%)	<b>RR 0,96</b> (0,67-1,40)		<b>100-ból 2-vel kevesebb</b> (-16; +19)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
ELAD (4 RCT)	4		76/217 (35,0%)	<b>RR 1,00</b> (0,78-1,40)		<b>100-ból 0-val kevesebb</b> (-11; +19)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY
MARS (1 RCT)	5		7/8 (87,5%)	<b>RR 1,10</b> (0,61-2,10)		<b>100-ból 5-tel kevesebb</b> (-19; +53)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY

**1. táblázat Az eredmények összefoglalása** A standard orvosi terápiához hasonlítottuk a kezeléseket. SMT: standard orvosi terápia; CrI: kredibilitási intervallum; PE: plazmacsere; RCT: randomizált, kontrollált vizsgálat; RR: kockázathányados; MARS: molekuláris adszorbens és recirkulációs rendszer; ELAD: extrakorporális májtámogató eszköz

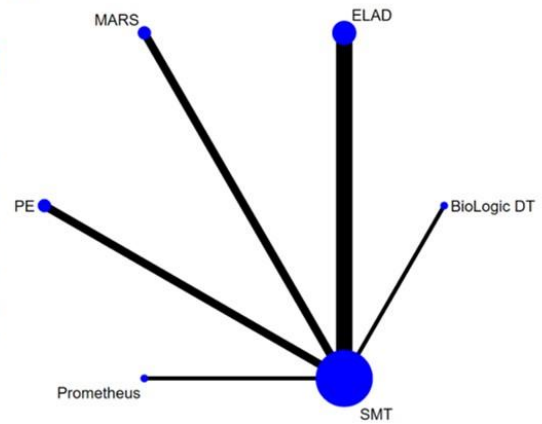
**A.**

PE	Treatment 1		Treatment 2		
	RR (95% CrI)				
0.95 (0.53, 2.0)		<b>MARS</b>			
0.76 (0.50, 1.2)	0.81 (0.36, 1.5)		<b>Prometheus</b>		
0.75 (0.53, 1.1)	0.79 (0.37, 1.5)	0.98 (0.63, 1.6)		<b>ELAD</b>	
0.72 (0.35, 1.4)	0.75 (0.28, 1.7)	0.93 (0.43, 1.9)	0.95 (0.46, 1.9)		<b>BioLogicDT</b>
<b>0.74 (0.60, 0.94)</b>	0.78 (0.38, 1.4)	0.97 (0.68, 1.4)	0.99 (0.76, 1.3)	1.0 (0.55, 2.1)	<b>SMT</b>

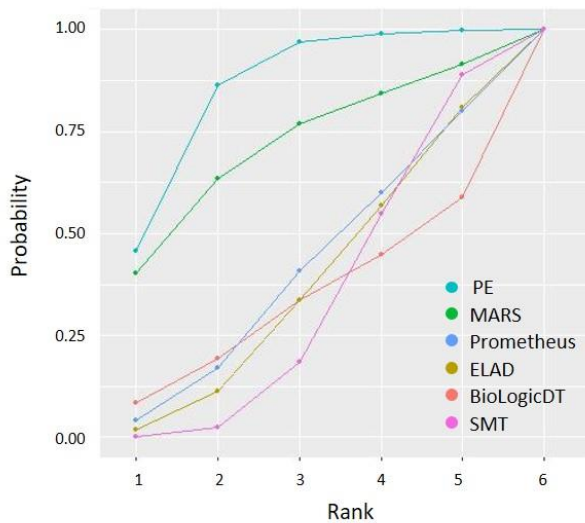
**B.**

Study ID	Intervention(s)	Patients/group
Thompson (2018)	ELAD/SMT	96/107
Hillebrand (2010)	ELAD/SMT	14/4
Teperman (2012)	ELAD/SMT	25/28
Pyrsoopoulos (2019)	ELAD/SMT	78/73
Qin (2014)	PE/SMT	104/130
Yu (2008)	PE/SMT	140/140
Ellis (1999)	BioLogicDT/SMT	5/5
Sen (2004)	MARS/SMT	9/9
Mitzner (2000)	MARS/SMT	8/5
Kribben (2012)	Prometheus/SMT	77/68

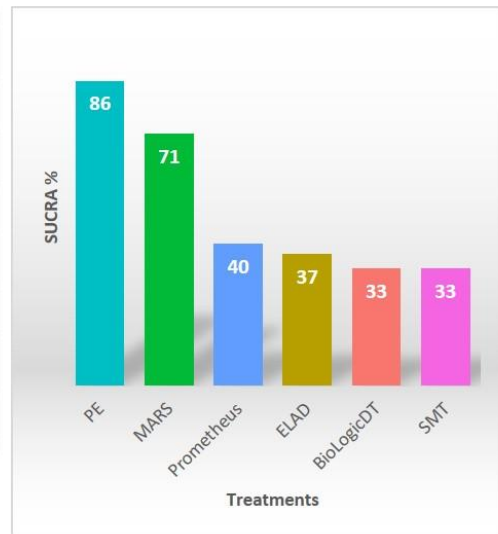
**C.**



**D.**



**E.**



**6. ábra 3 hónapos teljes túlélés** Összehasonlító táblázat (A), felhasznált vizsgálatok (B), a hálózat geometriája (C), rangsorolási görbék (D) és a göb्रे alatti terület (SUCRA) (E) SMT: standard orvosi terápia; CrI: kredibilitási intervallum; PE: plazmacsere; RR: kockázathányados; MARS: molekuláris adszorbens és recirkulációs rendszer; ELAD: extrakorporális májtámogató eszköz

## Az értekezésben bemutatott eredmények klinikai jelentősége és gyakorlati haszna

A káros alkoholfogyasztás emésztőrendszeri következményei – köztük az AP és az ACLF – szükségessé teszi a pankreatológusok és hepatológusok szoros együttműködését az alkohollal összefüggő gyomor-bélrendszeri morbiditás és mortalitás csökkentése érdekében. Az AP és az ACLF patofiziológiájának és terápiás céljainak hasonlóságai kiindulópontot jelentenek e két terület tudományos és klinikai együttműködéséhez. Az alkoholfogyasztás társadalmi és kulturális beágyazottságából adódóan a hatékony kezelés és a progresszió megelőzése a gasztroenterológia kiemelten fontos területe. Az alkoholos AP vagy alkoholos májbetegség miatti első kórházi felvétel lehetőséget ad mindkét szerv állapotának felmérésére és megelőző intézkedések, leszokási programok elindítására. A korai beavatkozás eredményeként a túlzott alkoholfogyasztás okozta károsodás visszafordítható, számos szerv – köztük a máj és a hasnyálmirigy – megkímélhető.

## Új megállapítások és perspektívák összefoglalása

### Hypoalbuminemia heveny hasnyálmirigy-gyulladásban: prospektív kohorsz elemzés

- Megállapítottuk, hogy a hypoalbuminemia rendkívül gyakori AP-ban (felvételnél a betegek 19%-ánál, kórházi kezelés alatt pedig 35,7%-ánál volt jelen).
- Nemcsak azt láttuk, hogy a hypoalbuminemia független kockázati tényezője a súlyos betegségfolyásnak, hanem azt is, hogy dóziszfüggő összefüggés van az AP súlyosságával és mortalitásával (<25 g/l albumin-szint a kezelés alatt bármikor 16,8-szor nagyobb a halálozási kockázattal társul és 48,8-szor nagyobb a súlyos AP kockázata, mint a normál albuminszintű betegeknél).
- Továbbá megfigyeltük, hogy az AP során az albuminvesztés összefüggést mutat a súlyossággal és a mortalitással.
- Ezen eredmények alapján a következő gyakorlati vonatkozásokat fogalmaztuk meg, amelyek azonnal megváltoztatják az AP betegek kezelését:
  - o Minden AP-s betegnél ajánlott az albuminszint mérése
  - o Az albuminszint követése javasolt legalább azoknál az AP-s betegeknél, akiknek állapota romlik a kezelés során
  - o Súlyos hypoalbuminemiában (<25 g/l) szenvedő betegeknél az albuminpótlás lehetőségét meg kell fontolni.
- Eredményeink kiemelik az AP-s betegekben az albuminpótlás hatásait vizsgáló RCT-k szükségességét.

### A rekurrens alkoholos AP megelőzése: randomizált, kontrollált vizsgálati protokoll

- Hiánypótló nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálatot indítottunk el egy kombinált alkohol- és dohányzásleszokási program hatásainak vizsgálatára alkoholos AP-ban.
- Alkoholos AP-ban szenvedő betegekre szabott alkohol- és dohányzásleszokási programot hoztunk létre a rekurrencia csökkentése és a CP kialakulásának megelőzése érdekében.
- A REAPPEAR leszokási program beépítése a mindennapi gyakorlatba forradalmasíthatja az AUD-ban szenvedő betegek ellátását, valamint az orvosi költségek csökkenését eredményezheti a jövőben.

### Májpótló kezelések hatékonysága krónikus májbetegségekre rakódott akut májelégtelenségben: hálózati metaanalízis és szisztematikus áttekintő közlemény

- Elvégeztük az első NMA-t, amelyben összehasonlítottuk az összes rendelkezésre álló és tesztelt májpótló kezelést és a standard orvosi terápiát ACLF-ben szenvedő betegeknél, értékelve azok biztonságosságát és hatékonyságát, a túlélési előnyök alapján rangsorolva ezeket a kezeléseket.
- Eredményeink alapján a májpótló kezelések biztonságosak, a szövődmények alacsony előfordulása.
- A plazmacsere jelentős túlélési előnyt mutatott 3 hónap után, és úgy tűnik, hogy ez a jelenleg elérhető leghatékonyabb kezelési lehetőség.
- Eredményeink elősegítik a nemzetközi vitát és a közeljövőben várható konszenzust a májpótló kezelések klinikai alkalmazhatóságáról.

## A szerző hozzájárulása a felhasznált közleményekhez

A szerző az értekezésben felhasznált mindhárom cikkben kulcsszerepet játszott a koncepcióalkotásban, a tervezésben, az elemzések elvégzésében, az ábraanyag elkészítésében és a kézirat megírásában.

További tevékenység:

*Ocskay és mtsai, Scientific Reports, 2021*

A szerző a HPSG Akut Pankreatitisz regiszterében részt vevő központokban a betegfelvételen és a betegellátásban aktívan részt vett. Továbbá közreműködött adatok gondozásában, az elemzések tervezésében, az ábrák és táblázatok szerkesztésében, az eredmények értelmezésében és az eredeti tervezet megírásában.

*Ocskay és mtsai, BMJ Open, 2021*

A szerző feladatai közé tartozott a leszokási program megtervezése, a közreműködők koordinálása, valamint a tesztbeteg-interjúk lebonyolítása. A szerző írta a kézirat eredeti tervezetét.

*Ocskay és mtsai. Annals of Intensive Care, 2021*

A szerző végezte az adatok kinyerését, a kockázat- és evidenciaszint-értékelést, megtervezte az elemzéseket és megírta a kézirat eredeti tervezetét.