

# A betegség hosszútávú progressziójának csökkentése akut hasnyálmirigy-gyulladásban

## Doktori értekezés

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyógyszertudományok Doktori Iskola  
Iskolavezető: Prof. dr. Pintér Erika, PhD, DSc



**dr. Juhász Márk Félix**

*Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet  
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet*

Témavezető:

**dr. Párniczky Andrea, PhD**

*Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet  
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet  
Simmelweis Egyetem, Transzlációs Medicina Központ*

Transzlációs Medicina alprogram vezetője:

**Prof. dr. Hegyi Péter, PhD, DSc, MAE**

*Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet  
Simmelweis Egyetem, Pankreász Betegségek Részlege  
Simmelweis Egyetem, Transzlációs Medicina Központ*

**Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Doktori és Habilitációs Tanács,  
Pécs, 2023**

## I. Tudományos mutatók

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények száma:	3 (3 első szerző)
Ezen közlemények kumulatív impakt faktora:	14.777
D1: -, Q1: 3, Q2: -, Q3: -, Q4: -	
Összes közlemények száma:	17 (5 első szerző)
Összes közlemények kumulatív impakt faktora:	66.707
D1: 3, Q1: 13, Q2: 1, Q3: -, Q4: -	
Idézők száma az <b>MTM2</b> rendszer alapján:	68 független
<a href="https://m2.mtmt.hu/gui2/?type=authors&amp;mode=browse&amp;sel=10070611&amp;view=dataSheet">https://m2.mtmt.hu/gui2/?type=authors&amp;mode=browse&amp;sel=10070611&amp;view=dataSheet</a>	
Hirsch Index: 4	
Idézők száma a Google Scholar alapján	139
<a href="https://scholar.google.com/citations?view_op=list_works&amp;hl=en&amp;hl=en&amp;user=fxRkqtMAAAAJ">https://scholar.google.com/citations?view_op=list_works&amp;hl=en&amp;hl=en&amp;user=fxRkqtMAAAAJ</a>	
Hirsch Index: 6	

## II. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények listája

**Juhász MF**, Ocskay K, Kiss S, Hegyi P, Párniczky A. Insufficient etiological workup of COVID-19-associated acute pancreatitis: A systematic review. **World J Gastroenterol**. 2020 Oct 28;26(40):6270-6278. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6270. PMID: 33177799; PMCID: PMC7596641.  
**Q1, IF: 5.742**

**Juhász MF**, Farkas N, Szentesi A, Wedrychowicz A, Nita AF, Lásztity N, Tészás A, Tokodi I, Vincze Á, Eross B, Izbéki F, Czakó L, Papp M, Hegyi P, Párniczky A. Pancreatic family history does not predict disease progression but connotes alcohol consumption in adolescents and young adults with acute pancreatitis: Analysis of an international cohort of 2,335 patients. **Front Med** (Lausanne). 2022 Sep 12;9:801592. doi: 10.3389/fmed.2022.801592. PMID: 36172540; PMCID: PMC9511134.  
**Q1, 5.058**

**Juhász MF**, Vereczkei Z, Ocskay K, Szakó L, Farkas N, Szakács Z, Zádori N, Wilschanski M, Pandol SJ, Joly F, Capurso G, Arcidiacono PG, Izbéki F, Czakó L, Papp M, Czopf L, Hegyi P, Párniczky A. The EFFect of dietary fat content on the recurrence of pancreaTitis (EFFORT): Protocol of a multicenter randomized controlled trial. **Pancreatology**. 2022 Jan;22(1):51-57. doi: 10.1016/j.pan.2021.10.002. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34750077.  
**Q1, IF: 3.977**

### III. Bevezetés

Az akut pankreatitisz (AP) a hasnyálmirigy gyulladós betegsége, melyet leggyakrabban epeúti obstrukció és alkoholfogyasztás vált ki. A felnőtt sürgősségi ellátás során észlelt hasi fájdalom egyik leggyakoribb, potenciálisan életveszélyes oka. Míg a legtöbb eset enyhe lefolyású, 10-30%-ban közép súlyos, vagy súlyos betegség alakul ki, mely hosszabb kórházi tartózkodással, lokális és szisztémás szövődményekkel és akár 40%-os mortalitással társul. Az akut epizód lezajlása után a betegség progressziója figyelhető meg – az esetek közel harmadában ismételt AP epizódok (ARP) jelentkeznek, 10-20%-ban krónikus pankreatitisz (CP) alakul ki.

Az AP etiológiájának meghatározása fontos szerepet tölt be az AP betegek kezelésében – míg az általános terápiás megközelítés azonos, etiológia-specifikus intervenciók szükségessé válhatnak az ellátás során, illetve a körültekintően feltérképezett és azonosított rizikófaktorok eliminációja nélkülözhetetlen a rekurrens epizódok elkerüléséhez. Ennek ellenére a napi klinikai gyakorlatban a kiváltó tényezők felderítése gyakran hiányos: tévesen, csupán epehólyag kövek jelenléte miatt, biliáris etiológia kerülhet megállapításra, vagy az alkohol kóroki szerepét feltételezhetjük függetlenül az elfogyasztott alkohol mennyiségétől. A legnagyobb kihívásokat az idiopátiásnak véleményezett esetek etiológiai kivizsgálása rejti magában. Zádori és mtsai. által vizsgált 2400 AP beteget felölelő kohorszban az idiopátiásnak gondolt esetek csupán 28%-ában történt szérum triglicerid koncentráció mérés (a hipertrigliceridémia, mint etiológiai tényező felismerése érdekében), és 5%-ban illetve 13%-ban végeztek további képalkotó vizsgálatokat az első és második idiopátiásnak gondolt AP esetén.

Az etiológia meghatározása kulcsfontosságú, mert a rizikófaktorok ismerete és lehetőség szerinti kiiktatása a legjobb módja a betegség progressziójának megelőzésének, illetve lassításának. Azonos okokból fontos lehet a hajlamosító genetikai tényezők és a családban előforduló hasnyálmirigy betegség ismerete, hiszen ezek folyamatosan fennálló rizikótényezőt jelenthetnek, mely a beteget hajlamosítja az akut epizódok ismétlődésére és a krónikus gyulladás irányába vezető progresszióra. Ettől függetlenül a jelenleg érvényben lévő irányelvek nem javasolják a felnőtt AP betegek genetikai kivizsgálását, így kutatási keretektől eltekintve a genetikai faktorok ismeretlenek maradnak. A családi anamnézis, mely jól tükrözheti a genetikai eltérések jelenlétét, illetve a családi környezetből származó egyéb tényezőket (alkoholfogyasztás, dohányzás, cukorbetegség, hiperlipidémia, stb.) mindaddig nem került tanulmányozásra AP-ben.

Aktuális erőfeszítéseink ellenére az AP betegek 10-30%-ában rekurrens epizódok jelentkeznek. Egy 14 obszervációs vizsgálatot felölelő metaanalízis 10%-os CP prevalenciát talált az első AP epizódon átesett betegek között és 36%-os CP prevalenciát azokban, akiknek legalább két epizódja jelentkezett. Az ismert rizikófaktorok eliminációjától (epehólyag sebészi eltávolítása, alkoholfogyasztás és dohányzás mellőzése) eltekintve nincs az eszköztárunkban célzott intervenció a CP felé való progresszió megelőzésére vagy lassítására. Lehetőségként kínálkozik az idiopátiás AP-től szenvedő betegek számára az alacsony zsírtartalmú diéta, melyet bár gyakran javasolnak a mindennapi klinikai gyakorlatban, az irányelvekben nem szerepel és a kevés, elérhető evidencia obszervációs vizsgálatokból származik. Az ok-okozati

összefüggés vizsgálatára alkalmas randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) jelenleg nem áll rendelkezésünkre.

#### **IV. Célkitűzés**

Munkánkban három különböző klinikai kutatási módszert használtunk az AP ARP és CP felé való progresszió lassítása, megelőzése érdekében. A hangsúlyt a betegellátás három kiemelten fontos pillérére helyeztük: 1) anamnézis felvétel: a családi anamnézis jelentősége, 2) az etiológiai tényezők körültekintő feltérképezése 3) új intervenciók lehetőség kidolgozása.

- Végeztünk egy **prospektív, nemzetközi kohorsz analízist**, melyben a hasnyálmirigy betegségekre pozitív családi anamnézis háttérében álló faktorokat és annak progresszióra prognosztikus szerepét vizsgáltuk AP-ben.
- Végeztünk egy **szisztematikus áttekintő közleményt**, melyben olyan esettanulmányokat vontunk górcső alá, melyek a súlyos akut légzőszervi szindróma-koronavírus 2 (SARS-CoV-2) infekció kóroki szerepét feltételezték AP-ben. A vizsgálatok egyike sem folytatott megfelelő etiológiai kivizsgálást és metodológiailag is szegényesek voltak.
- Végül terveztünk és elindítottunk egy **RCT-t**, melyben az alacsony zsírtartalmú diéta hatását vizsgáljuk idiopátiás AP után. Amennyiben hatásosnak bizonyul az ARP és CP felé való progresszió csökkentésében, ez lesz az első elérhető intervenció ebben a populációban.

## **V. A vizsgálatok**

### **V.1. A családi anamnézis nem prognosztikus faktora az akut pankreatitisz progressziójának, háttérben alkoholfogyasztás állhat serdülőkben és fiatal felnőttekben: nemzetközi kohorsz-analízis**

#### **V.1.1. Bevezetés**

Idiopátiás AP-ben magasabb a hajlamosító genetikai rendellenességek valószínűsége, mely egy állandó rizikófaktort jelent a beteg számára, emelve az ARP, CP és pankreász karcinóma (PC) felé való progresszió valószínűségét és sebességét. A klinikai irányelvek ajánlásai alapján gyermekek esetén második idiopátiás AP után célzott genetikai vizsgálat, felnőtteknél azonos esetben pedig genetikai tanácsadás (tehát nem szükségszerűen genetikai vizsgálat) javasolt. Így az esetleges genetikai háttér gyakran későn, vagy egyáltalán nem kerül megállapításra, mely még inkább igaz felnőtteknél, vagy amennyiben más etiológiai tényezők is jelen vannak. Hasznunkra lehet azonban egy egyszerűen megítélhető tényező, mely utalhat genetikai predispozícióra: a pozitív családi anamnézis.

Gyermekkori AP-ben az AP-re vagy CP-re pozitív családi anamnézis erős asszociációt mutat az ARP / CP korábbi jelentkezésével. A felnőtt CP irányelvek szintén erősen hangsúlyozzák a családi anamnézis megítélésének fontosságát, azonban nem találtunk egy olyan elérhető vizsgálatot sem, mely a családi anamnézis és a progresszió közötti kapcsolatot taglalja. Bár a családi anamnézis megítélése egyszerű és nem erőforrás-igényes, vizsgálata két szempontból is fontos lehet: megítélhetjük, valóban prediktora-e a betegség progressziójának; illetve feltérképezhetjük a háttérben álló tényezőket – hiszen a genetikai eltérések mellett más faktorok is magyarázhatják a családi halmozódást.

Célunk volt, hogy felderítsük a családi halmozódás háttérben álló tényezőket, illetve hogy megítéljük a családi anamnézis és az ARP, illetve CP felé való progresszió közötti kapcsolatot.

#### **V.1.2. Módszerek**

##### **V.1.2.1. Vizsgálat felépítése, adatgyűjtés, résztvevők**

Vizsgálatunk a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) nemzetközi, multicentrikus, prospektív AP regiszterének másodlagos analízise. A regiszterbe 2012 és 2019 között 2559 AP epizód került rögzítésre. Egy négyzetes minőségellenőrző rendszert alkalmaztunk, hogy az adatok pontosságáról megbizonyosodjunk.

Jelen analízisbe olyan felnőtt és gyermek AP betegek (2335 beteg 2470 prospektíven gyűjtött epizóddal) adatait használtuk, akiknél elérhető volt információ hasnyálmirigy betegség – AP, CP, ARP, autoimmun pankreatitisz (AIP), PC – irányú családi anamnézisével. A hasnyálmirigy betegségekre pozitív és negatív családi anamnézisű betegek klinikai adatait hasonlítottuk össze. Az adatok életkor specifikus jellemzőinek megfigyelése érdekében a kohorszt életkor alapján alcsoportokra osztottuk (ld. 1. Ábra).

##### **V.1.2.2. Változók, statisztikai analízis**

Az AP epizód szövődményeit és súlyosságát az átdolgozott Atlanta kritériumoknak megfelelően ítéltük meg. Míg a prospektív adatgyűjtés csupán 8 évet ölel fel, részletes

anamnesztikus adatgyűjtést végeztünk, különös tekintettel a korábbi hasnyálmirigy betegségekre.

Kategórikus változók esetén esetszámot és százalékos megoszlást, folytonos változók esetén pedig átlagot és standard deviációt (SD) adtunk meg. Kategórikus változók esetén Chi-négyzet és Fisher-egzakt tesztekkel használtunk, normál eloszlást követő folytonos változók esetén Student-féle t-tesztet, nem-normál eloszlást követő folytonos változók esetén pedig Mann-Whitney U-tesztet, 5%-os alfa értéket használva.

### **V.1.2.3. Etikai engedély, vizsgálat közzlése**

A regiszter etikai engedélyét 2012-ben adta meg az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (22254–1/2012/EKU). Az adatot szolgáltató intézetek helyi etikai bizottsága jóváhagyta a vizsgálat protokollját a betegbeválogatás elindítása előtt. Vizsgálatunk a 2013-ban megerősített Helsinki Nyilatkozatnak megfelel. Minden résztvevő írásban tájékozott beleegyezését adta a részvételbe.

Közleményünket a ‘Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology’ (STROBE) irányvonalnak megfelelően strukturáltuk.

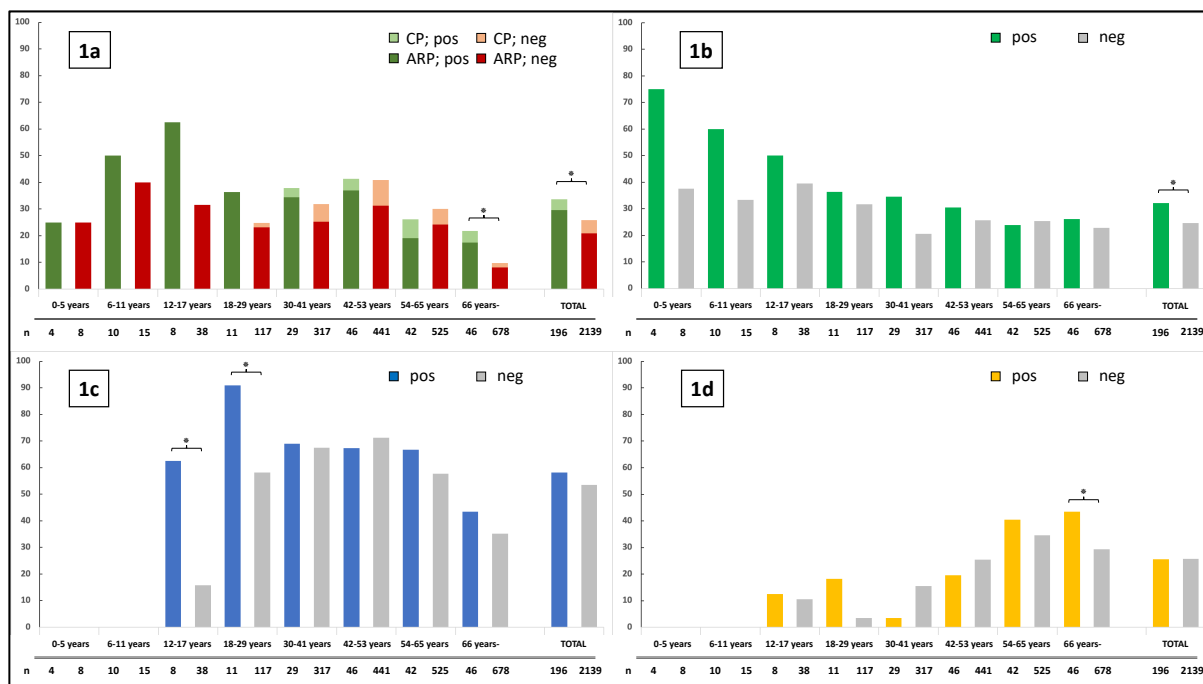
## **V.1.3. Eredmények**

### **V.1.3.1. Résztvevők**

Összesen 2335 AP egyén adatait elemeztük, melyből 196-nak (8.4%) volt jelen hasnyálmirigy betegség a családi anamnézisében. Ezen betegek fiatalabbak voltak ( $49.2 \pm 20.4$  vs.  $55.6 \pm 18.2$  év,  $p < 0.001$ ) a regiszterbe való beválogatásuk idején, és idiopátiás AP is gyakrabban fordult elő (26.0% vs. 19.5%;  $p = 0.030$ ) közöttük. A pozitív családi anamnézisű betegek esetében gyakoribb volt az enyhe lefolyás mind az első regisztrált AP epizód ( $78.6\%$  vs.  $71.2\%$ ;  $p = 0.027$ ), mind a későbbi epizódok tekintetében. Az egy egyénre jutó epizódok száma (ebbe beleszámítva a korábbi, regiszterben nem rögzített epizódokat is) szintén magasabb volt a pozitív családi anamnézisű csoportban ( $1.74 \pm 1.86$  vs.  $1.48 \pm 1.29$ ;  $p = 0.010$ ).

### **IV.1.3.2. Hasnyálmirigy családi anamnézis és ARP, CP kapcsolata**

Az 1a. ábrán látható a (később kialakult, vagy már első beválogatáskor diagnosztizált) ARP és CP incidenciája a pozitív és negatív családi anamnézisű AP csoportokban, életkor szerint alcsoportokra bontva. Magasabb ARP incidenciát találtunk gyermekkorban kezdődő AP esetén, még inkább a pozitív családi anamnézissel rendelkezők körében, de az életkori alcsoportokban statisztikai szignifikancia nélkül. Összeségében statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk ARP és CP incidenciában a pozitív és negatív családi anamnézisű csoportok között (33.7% vs. 25.9%,  $p = 0.018$ ).



**1. Ábra:** (1a): Akut rekuráló pankreatitisz (ARP) és krónikus pankreatitisz (CP) incidenciája az akut pankreatitisz (AP) betegek különböző korcsoportjaiban, családi anamnézis alapján pozitív és negatív csoportokra bontva; (1b) idiopátiás etiológia előfordulása az AP regiszterbe való beválogatás idején; (1c) alkoholfogyasztás és/vagy dohányzás előfordulása az AP regiszterbe való beválogatás idején; (1d) diabétesz és/vagy hiperlipidémia előfordulása az AP regiszterbe való beválogatás idején. A csillag ikon statisztikailag szignifikáns különbséget jelöl a pozitív és negatív családi anamnézisé csoportok között ( $<0.05$ ). n: a vizsgált változóra felhasználható adattal rendelkező egyének száma; CP: krónikus pankreatitisz; ARP: akut rekuráló pankreatitisz; pos: pozitív családi anamnézisé csoport; neg: negatív családi anamnézisé csoport. Az ábra a szerző saját műve.

### V.1.3.3. Kapcsolat idiopátiás etiológiával, alkohollal, dohányzással és metabolikus tényezőkkel

A hasnyálmirigy betegségek tekintetében negatív családi anamnézisé betegeknél gyakoribb volt az idiopátiás etiológia gyermekkorban (30-40%), mint felnőttkorban (20-30%). A pozitív családi anamnézisé csoportban az esetek kiemelkedően nagy része volt kora gyermekkorban idiopátiás (75% 0-5 évesen, 60% 6-11 évesen), ez az arány fokozatosan csökkent és felnőttkorban a negatív csoporthoz hasonló értékeket mutatott. Összességében statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a pozitív és negatív családi anamnézisé csoportok között (32.1% vs. 24.6%,  $p=0.020$ ) (1b. ábra).

Szignifikánsan gyakoribb volt az alkoholfogyasztás és/vagy dohányzás a pozitív csoportban a 12-17 éves (62.5% vs. 15.8%,  $p=0.013$ ) és 18-29 éves (90.9% vs. 58.1%,  $p=0.049$ ) korcsoportokban, a teljes kohorszt tekintve azonban nem volt különbség (58.2% vs. 53.4%,  $p=0.204$ ). A többi korcsoportban szimmetrikus eloszlást találtunk (1c. ábra).

Diabétesz és/vagy hiperlipidémia tekintetében csupán a 66 év fölötti korcsoportban észleltünk szignifikáns különbséget a pozitív és negatív családi anamnézisé, első epizódjával bevont AP-betegek között (43.5% vs. 29.4%,  $p=0.044$ ), a teljes kohorszban nem (25.5% vs. 25.7%,  $p=0.950$ ) sem a többi életkori alcsoportban (1d. ábra).

#### **V.1.4. Diskusszió**

Összességében szignifikánsan gyakoribb ARP és CP előfordulást találtunk a hasnyálmirigy betegségekre pozitív családi anamnézisű AP betegek körében. Az életkori alcsoportokban egységesen magasabb volt az ARP és CP előfordulása a pozitív csoportban, de statisztikai szignifikancia nélkül. A felnőtt korcsoportok elemszámának további növelése – míg valószínűleg statisztikailag szignifikáns különbséghez vezethet – továbbra sem járna klinikailag releváns különbséggel. Eredményeink alapján a pozitív családi anamnézis nem alkalmazható a progresszió prognosztikus faktoraként a klinikai gyakorlatban.

Míg a negatív családi anamnézisű csoportban az idiopátiás etiológia aránya konzisztensen 20-40% között volt, a pozitív csoportban kiugrást észleltünk kora gyermekkorban (75% 0-5 év között), mely életkorral fokozatosan csökkenve érte el a negatív csoportban is látott arányt. Ez a szakirodalommal együtt arra enged következtetni, hogy kisgyermekkorban a családi anamnézis háttérében jelentős részben genetikai tényezők halmozódása állhat. Az idiopátiás etiológiában észlelt különbség eltűnésével párhuzamosan serdülő és fiatal felnőttkorban előtérbe lép egy másik tényező: az alkoholfogyasztás és dohányzás. Előfordulásuk statisztikailag és klinikailag is szignifikánsan gyakoribb volt a pozitív családi anamnézissel rendelkező betegek csoportjában 12-29 év között. Ennek háttérében feltehetőleg a káros alkoholfogyasztás jól ismert családi halmozódása állhat. A metabolikus rizikófaktorok (diabétesz, hiperlipidémia) tekintetében az életkorral párhuzamos prevalencia emelkedést észleltük. Emellett arra számítottunk, hogy genetikai és környezeti tényezőknek betudhatóan előfordulásuk gyakoribb lesz a pozitív csoportban, azonban szignifikáns különbséget csak 66 év, míg tendenciát 54 év felett észleltünk.

##### **V.1.4.1. Következtetések**

Ez az első kohorsz vizsgálat, mely a családi anamnézis ARP-re és CP-re prognosztikus szerepét vizsgálta AP-ben. A pozitív hasnyálmirigy családi anamnézis háttérében feltehetően genetikai tényezők állnak kisgyermekkorban. Serdülőkből és fiatal felnőttekben jelentős különbséget találtunk alkoholfogyasztásban és dohányzásban, ezen faktorok feltérképezése és intervenció alkalmazása kiemelkedő fontosságú ebben a korcsoportban. Analízisünk alapján a hasnyálmirigy betegségekre pozitív családi anamnézis, mint önálló prognosztikus faktora az ARP/CP felé való progresszióknak, nem értékelhető.



## **V.2. Hiányos etiológiai kivizsgálás COVID-19 asszociált akut pankreátitiszben: Szisztematikus áttekintő közlemény**

### **V.2.1. Bevezetés**

Az AP ismert etiológiai tényezői közé vírusfertőzések (mumpsz, Coxackie, hepatitis, herpesz, stb.) is tartoznak. Valószínű, hogy az AP egyéb, ritkább okaihoz hasonlóan, az infektív etiológia is aluldiagnosztizált idiopátiásnak gondolt esetekben, valamint olyan betegekben, ahol más, kézzel fogható tényezőket (pl. alkoholfogyasztást) vélünk felfedezni.

Másrésről, egy SARS-CoV-2 infekcióhoz hasonló pandémia idején, a vírus kimutatására alkalmazott tesztek széles körben elérhetőek. Ez természetes módon ahhoz fog vezetni, hogy különböző betegség csoportokban, köztük AP-ben, több dokumentált beteg lesz igazoltan SARS-CoV-2 fertőzött. Ezen betegek esetében felmerülhet a koronavírus-betegség 2019 (COVID-19) és az AP közötti ok-okozati kapcsolat. Különösképp, ha számba vesszük az idiopátiás AP esetén gyakran elhanyagolt etiológiai kivizsgálást és azt a szándékot, hogy segítsük a tudományos és klinikai közösséget az infekció feltételezett szövődményeinek leírásával.

Szisztematikus áttekintő közleményünkben feldolgoztuk mindazon közleményeket, melyek COVID-19-es AP betegeket prezentáltak, hogy megítéljük az ok-okozati kapcsolat tudományos megalapozottságát.

### **V.2.2. Módszerek**

#### **V.2.2.1. Protokoll, regisztráció, beválogatási kritériumok**

A szisztematikus áttekintő közleményt írását megelőzően a vizsgálati tervet a PROSPERO-n regisztráltuk, mint "Pancreas involvement in COVID-19: A systematic review" az alábbi regisztrációs számmal: CRD42020186426. Bármilyen tanulmány beválogatásra alkalmas volt, amennyiben tartalmazta legalább 1 igazoltan SARS-CoV-2 fertőzött AP beteg eredeti adatait. Igazolt AP-nek a módosított Atlanta klasszifikáció diagnosztikus kritériumainak megfelelő eseteket fogadtuk el.

#### **V.2.2.2. Szisztematikus keresés és szelekció, adatgyűjtés, torzítás értékelés, analízis**

A tézisben részletezett keresőkulcs segítségével 5 különböző adatbázisban folytattunk keresést: Embase, MEDLINE (PubMed-en keresztül), CENTRAL, Web of Science és Scopus. Az utolsó szisztematikus keresés 2020 május 14-én került lefuttatásra. A keresést a 2020-as évre korlátoztuk, egyéb korlátot vagy szűrést nem alkalmaztunk. A tanulmányok szétválogatása és az adatok kinyerése a Cochrane Társaság által javasoltaknak megfelelően zajlott. Az esettanulmányok torzítás értékeléséhez a 'Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Case Reports'-ot használtuk, a kohorszok esetén pedig a 'Newcastle–Ottawa Scale'-t. A cikkek természeténél fogva csak kvalitatív szintézis történt, saját statisztikai elemzést nem folytattunk.

### **V.2.3. Eredmények**

#### **V.2.3.1. Beválogatott vizsgálatok jellemzői**

Összesen hat esettanulmány és két retrospektív kohorsz vizsgálat került beválogatásra. Az esettanulmányokban észlelt diganosztikus kritériumok és etiológiai kivizsgálás teljesüléséről az 1. Táblázatban található összefoglaló. A hat esetből ötben teljesültek az AP diagnosztikus

kritériumai, míg egyben az enzimemelkedés elérte a diagnosztikus határt, a hasi fájdalom lélegeztetés és szedáció miatt nem volt megítélhető, hasi képalkotó eredményekről pedig nem közöltek információt.

A Li és mtsai. által végzett, COVID-19 mortalitás eseteket feldolgozó retrospektív kohorsz vizsgálatban egy betegnél AP szerepel mint háttérbetegség, azonban arra nem derül fény a közleményből, hogy ez egy korábbi esemény a beteg anamnéziséből, vagy a beteg COVID-19 asszociált bennfekvése alatt jelentkezett. Hossain és mtsai. három AP esetet találtak egy nem-respiratorikus tünetek miatt sürgősségi ambulanciát felkereső betegekből álló kohorszban, akiknél végül SARS-CoV-2 infekció igazolódott.

Szerző (ország)	Diagnosztikus kritériumok			COVID-19 (PCR)	Etiológiai kivizsgálás									Eset-tanulmány minősége	
	Hasi fájdalom	Enzim emelkedés (3x)	Képkalkotó		Biliáris	Alkohol	HTG (>11.5 mmol/L)	Gyógyszerek	Hiperkalcémia	Iszkémia	Autoimmunitás	Vírusok (nCOV kivételével)	Anatómia	JBÍ értékelés (/8)	CARE-nek megfelelő struktúra
Aloysius et al. (USA)	+	+	-	+	?	-	-	-	?	?	?	?	-	3	nem
Anand et al. (UK)	+	?	+	+	?	-	?	+	?	?	?	?	-	0	nem
Hadi et al. (Dánia)	?	+	+	+	?	-	-	?	-	+	?	?	?	4	nem
	+	+	?	+	?	?	?	+	-	+	?	?	?	2	
Meireles et al. (Portugália)	+	+	-	+	?	-	-	-	-	-	-	-	-	1	nem
Morrison et al. (USA)	?	+	?	+	?	?	+	+	?	+	?	?	?	1	nem

**1. Táblázat. Diagnosztikus és etiológiai kivizsgálás, tanulmányok minőségi értékelése.** Diagnózis megítéléséhez az Atlanta kritériumokat vettük referenciának. A biliáris etiológiánál a sludge/microlithiasis jelenlétét is számba vettük, így EUS/MRCP elvégzése volt szükséges a faktor kizárásához. Iszkémia sokk vagy vazopresszor igény esetén CT-angiographia-val volt kizárható. Anatómiai malformációk kizárásához CT/EUS/MR vizsgálat volt szükséges. A két jobb szélső oszlop az esettanulmányok minőségéről tanúskodik, a Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal szerinti torzításértékelés és Case Report (CARE) esettanulmány megírásra vonatkozó irányvonalakhoz való adherencia alapján. A táblázat a szerző saját műve.

#### V.2.4. Diszkusszió

Tanulmányunk az első, mely szisztematikusan vizsgálja a lehetséges ok-okozati kapcsolatot a SARS-CoV-2 fertőzés és az AP között. Mielőtt egy új vírust vennénk fontolóra, mint oki tényezőt, amikor látszólag hiányoznak az AP gyakori rizikófaktorai, egyéb, ritkább etiológiai tényezők jelenlétét is fel kell mérnünk.

Példának okán, a COVID-19, vagy hozzá kapcsolódóan komorbid állapotok kezelésére alkalmazott gyógyszerek között van, mely direkt, vagy indirekt módon hasnyálmirigy károsodást okozhat. Az Anand és mtsai. által bemutatott beteg doxiciklin terápiában részesült,

mely ismert pankreatotoxikus készítmény, így gyógyszer-indukálta AP-t válthat ki. A hipertrigliceridémia egy másik, gyakran elhanyagolt etiológiai tényező, mely felléphet terápiás mellékhatásként, mint a Morrison és mtsai. által bemutatott esetben. Nem csupán a tocilizumab, de a propofol és ritonavir és járhat a szérumban triglicerid koncentráció gyors növekedésével. Az Aloysius és mtsai., valamint Meireles és mtsai. által ismertetett esetekben további képalkotó vizsgálatok (mint endoszkópos ultrahang), nem kerültek elvégzésre.

A szakirodalom áttekintése során diagnosztikus problémákat is észleltünk. Két vizsgálatban is a normálérték felső határát meghaladó szérumban amiláz/lipáz emelkedést „pankreász károsodás” jelének vették. AP szempontjából diagnosztikus értékűnek a felső határ háromszorosát meghaladó értékek tekinthetőek, ennél kisebb mértékű emelkedés egyéb kórállapotokat (vesefunkció beszűkülése, diabétesz, gastroenteritisz, acidózis, stb.) is kísérhet, így ezt nem helyénvaló pankreász inzulinszintet tekinteni. A vizsgált esettanulmányokban torzítás magas rizikójára utaló jeleket észleltünk, valamint struktúrájuk sem követte a nemzetközi szabványokat. Ahogy a fentiekben bemutattuk, az etiológiai kivizsgálás minden esetben inkomplett volt, sokszor pedig kifejezetten olyan esetben feltételezték a COVID-19 kóroki szerepét, amikor más etiológiai tényezők is jelen voltak (hipertrigliceridémia, iszkémia, pankreatotoxikus gyógyszerek).

Végezetül szeretnénk hangsúlyozni az irányvonalakhoz való adherencia fontosságát az AP diagnosztizálásában és etiológiai kivizsgálásában, még egy jelen pandémiához hasonlóan nehéz helyzetben is. Mivel etiológia-specifikus kezelési lehetőségek állnak rendelkezésünkre, a megfelelő kivizsgálás elhanyagolása ronthatja a beteg felépülésének esélyeit, növeli a szövődmények és a betegség progressziójának valószínűségét.

#### **V.2.4.1. Következtetések**

Az AP irányelveknek megfelelő diagnosztikájának és etiológiai kivizsgálásának jelentőségét a terápiás következmények adják. Magasabb minőségű klinikai adatok szükségesek a SARS-CoV-2 és AP közti ok-okozati kapcsolat pontosabb megítélésére. A szakmai folyóiratok szerkesztői számára pedig fontos üzenet, hogy a frissen megszerzett tudás gyors elérhetővé tételének szándéka nem szabad, hogy felülírja a kutatással szembeni minőségi követelményeket.

### **V.3. A diétás zsírtartalom hatása a pankreáitisz rekurrenciájára (EFFORT): egy multicentrikus randomizált kontrollált vizsgálat protokollja**

#### **V.3.1. Bevezetés**

Míg a rekurrencia megelőzésére az AP két leggyakoribb etiológiája esetén a kiváltó ok megszüntethető – epehólyag eltávolítás és alkoholfogyasztás kerülése – idiopátiás ARP esetén nincsenek ismert preventív beavatkozások. Egy potenciális lehetőség az alacsony zsírtartalmú diéta alkalmazása, melyet a klinikumban gyakran javasolunk AP után, etiológiától függetlenül. Bár valóban gyakori javaslat, nem szerepel egyik szakmai irányelvben sem és kevés a rendelkezésre álló evidencia. Állatkísérletek és kohorsz vizsgálatok ellentmondó eredményeket szolgáltatnak, RCT ezidáig nem született a témában.

Célunk egy RCT kivitelezése, hogy megítéljük a diétás zsírtartalom csökkentésének hatását az AP rekurrenciájára. Ennek érdekében két különböző diétát hasonlítunk össze, melyek kalória és fehérje tartalmukban azonos, de egyenként 15% és 30% zsírtartalommal rendelkeznek. Vizsgálatunkba idiopátiás AP betegeket vonunk be. A vizsgálat eredményeként azt várjuk, hogy a résztvevők előnyére fog válni a diétás tanácsok betartása, továbbá az alacsonyabb zsírtartalmú diétát fogyasztó betegek körében még jelentősebben fog csökkenni az ARP epizódok száma.

#### **V.3.2. Módszerek**

##### **V.3.2.1. Vizsgálat felépítése, beválogatási kritériumok**

A vizsgálat egy multicentrikus, prospektív, párhuzamos-csoportos RCT. A résztvevők 1:1 arányban kerülnek randomizálásra két külön diétára: (1) „csökkentett zsírtartalmú diéta” melyben a napi kalóriabevitel 15% zsír, 65% szénhidrát, 20% fehérje megoszlású; (2) „kiegyensúlyozott diéta” (szintén alacsony zsírtartalmúnak minősül, WHO iránymutatásoknak megfelelő) melyben a napi kalóriabevitel 30% zsír, 50% szénhidrát, 20% fehérje megoszlású. A diéták kalóriatartalmát az egyének napi kalóriaszükségletére szabjuk. A konzultációk ambuláns keretek között zajlanak. Randomizációt követően a résztvevők először kitöltenek egy ételmiszer fogyasztási gyakorisági kérdőívet (FFQ), majd a randomizációnak megfelelő diéta szerint tanácsadásban részesülnek. Az intervenció megszakítását javasoljuk, amennyiben (1) a résztvevő hozzájárulását visszavonja, (2) két egymást követő konzultáción nem jelenik meg, (3) kialakul valamelyik kizárási kritérium, illetve (4) véget ér a vizsgálat.

Beválogatási kritériumok: (1) legalább 2 AP epizód az elmúlt 2 évben, melyből (2) legalább az utolsó epizód idiopátiás, ha a résztvevő (3) legalább 14 éves.

Kizárási kritériumok: (1) a résztvevő más orvosi indokból diétás tanácsadásban részesül; (2) kritikus állapotú, vagy daganatos betegség végstádiumában van (becsült túlélés <2 év); (3) aktív malignitás miatt kezelt; (4) ismertén epehólyag köve van; (5) kontrollálatlan cukorbetegsége van; (6) terhes, vagy szoptat; (7) testtömeg index <18,5; (8) rendszeres szisztémás kortikoszteroid terápiában részesül; (9) alkoholfogyasztás >5 egység /nap, vagy 15 egység /hét férfiak esetén; 4 egység /nap, vagy 8 egység /hét nők esetén.

##### **V.3.2.2. Végpontok**

A vizsgálat elsődleges végpontja (1) egy kompozit végpont: AP rekurrencia (eset ráta) ÉS/VAGY mortalitás.

Másodlagos végpontjaink: (1) pankreász-specifikus mortalitás; (2) kardiovaszkuláris mortalitás, (3) újonnan diagnosztizált CP, (4) BMI változás, szérumból lipid paraméterek, köztük: (5) összkoleszterin, (6) triglicerid, (7) HDL-koleszterin és (8) LDL-koleszterin; (9) szérumból albumin, (10-13) A, D, E és K vitaminok szintjei; (14) vérnyomás. Emellett gyűjtünk adatokat (15) dohányzásról; (16) diétás javaslatokhoz való adherenciáról; (17) mellékhatásokról; (18) életminőségről és (19) izomerőről (kézi szorítóerő mérővel). A beválogatást követően a retrospektív adatáttekintést is kivitelezünk, valamint adatokat gyűjtünk a résztvevő komorbiditásairól, szocioökonómiai státuszáról és hasnyálmiriggyel kapcsolatos anamnézisééről.

Beválogatáskor és minden kontroll vizitnél vérvétel történik, melyből a fent megnevezett laboratóriumi vizsgálatokat végezzük, emellett mintát tárolunk biobankban.

VIZSGÁLAT	Szűrés	Allokáció	2. vizit	3. vizit	4. vizit	5. vizit	Vizsgálat vége
	-4 – 0 hét	0 hét	3 hónap	6 hónap	12 hónap	18 hónap	24 hónap
BEVÁLOGATÁS:							
Kritériumok ellenőrzése	X						
Tájékozott beleegyezés	X						
Elosztás		X					
INTERVENCIÓK (diétetika konzultáció)							
Csökkentett-zsír csoport		X	X	X	X	X	
Kiegyensúlyozott diéta csoport		X	X	X	X	X	
VÉGPONTOK:							
Fizikális vizsgálat	X	X	X	X	X	X	X
Vérnyomás, pulzus mérés		X	X	X	X	X	X
Testtömeg-index meghatározás	X	X	X	X	X	X	X
Vérvétel	X	X	X	X	X	X	X
Izomerő mérés		X	X	X	X	X	X
Élelmiszer fogyasztási gyakorlási kérdőív		X	X	X	X	X	X
Életminőség		X	X	X	X	X	X
Komorbiditások, szocioökonómia státusz, pankrász anamnézis		X					

**2. Táblázat – A RCT intervencióinak és vizsgálatainak ütemtervét ismertető SPIRIT beosztás. A táblázat a szerző saját műve.**

### V.3.2.3. Elemszám, beválogatás

Mivel hasonló vizsgálat nem áll rendelkezésre, két fázisban végezzük a vizsgálatot – egy hozzávetőlegesen pontos becslés alapján a megfelelő statisztikai erő biztosításához 384 résztvevő szükséges a vizsgálatból való kiesést is beleszámítva, egyenlő elosztással (192-192 a két karra) tervezve, melyet az elemszám 50%-ának (n=192) elérésénél egy közti analízis elvégzése után pontosítunk.

A beválogatás két külön módon történhet: (1) a betegeket felkereshetjük AP-asszociált hospitalizációjuk során; (2) illetve egészségügyi adatbázisban való kereséssel identifikálhatjuk a beválogatási kritériumnak megfelelő egyéneket.

Az elemszám 10%-ának elérésekor megbiztonsági köztes analízist folytatunk, mely során a Betegbiztonság Monitorizálási Bizottság áttekinti a résztvevők adatait, az intervenciókhoz

köthető negatív esemény fellépésének megítélésére, illetve amennyiben szükséges, a betegek biztonságának érdekében idő előtt leállítja a vizsgálatot.

#### **V.3.2.4. Etikai engedély, terjesztés**

A vizsgálatot a [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) weboldalon regisztráltuk (NCT04761523).

A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (40304-11/2020/EÜIG), 2020.08.17-én.

A betegbeválogatás tervezett kezdete: 2021.07.01.

A vizsgálat tervezett hossza: 5-6 év.

Vizsgálatunk eredményeit nemzetközi tudományos folyóiratban tesszük közzé. A vizsgálat szponzorainak nincs szerepe a közlemény megírásában, a közléssel kapcsolatos döntésben, vagy a célfolyóirat kiválasztásában.

#### **V.3.3. Diskusszió**

Hosszú ideje fennáll az elképzelés, hogy a diétás zsírtartalom, még a túlzott kalóriabevitel és biliáris etiológiai kontextusán kívül is, befolyással bír a hasnyálmirigy gyulladáson alapuló betegségeinek kialakulására. Vizsgálatunk az első, mely teszteli ezt a hipotézist randomizált, kontrollált körülmények között. Eredményeink alapján megítélhető lesz, bír-e befolyással a diétás zsírtartalom módosítása az AP rekurrenciára, mortalitásra, szérumban lévő lipid koncentrációkra és súlyvesztésre idiopátiás AP betegeknél, abban a populációban, melyben égető szükség van a betegség progresszióját akadályozó intervenciókra.

## **VI. Az értekezéshez felhasznált munka eredményeinek összefoglalása**

Jelen értekezés és a benne foglalt munkák végső soron az AP ARP és CP felé való progressziójának elkerülésére és késleltetésére fókuszálnak, a családi anamnézis szerepének felderítésén és a megfelelő etiológiai kivizsgálás hangsúlyozásán keresztül, valamint egy diétás zsírtartalom redukció AP rekurrenciára való hatását vizsgáló RCT tervezése révén. Három különböző klinikai kutatási metodológiát alkalmaztunk, melyek, a bemutatás sorrendjében: kohorsz analízis, szisztematikus áttekintő közlemény és RCT. A munkák fő gyakorlati vonzata: az új megfigyelés, miszerint a hasnyálmirigy betegségekre pozitív családi anamnézis erős asszociációt mutat az alkoholfogyasztással és dohányzással az AP-től szenvedő serdülőkben és fiatal felnőttekben; az etiológiai kivizsgálás és irányelvekhez való adherencia fontosságának hangsúlyozása; valamint az EFFORT RCT eredményei révén megállapítható lesz, hogy hatással bír-e a diétás zsírtartalom csökkentése az AP epizódok rekurrenciájára.

## **VII. Konklúzió, kutatási munka által megnyitott perspektívák**

### **A családi anamnézis nem prognosztikus faktora a progressiónak, háttérben alkoholfogyasztás állhat serdülőkben és fiatal felnőttekben: nemzetközi kohorsz-analízis**

- Mi végeztük az első kohorsz analízist, mely hasnyálmirigy családi anamnézis szempontjából pozitív és negatív AP betegeket hasonlított össze. A családi anamnézis prognosztikus szerepét, háttérben lévő faktorokat vizsgáltuk.
- Eredményeink alapján, az aktuális javaslatokkal ellentétben, a családi anamnézis nem alkalmazható prognosztikus faktorként az AP ARP és CP felé mutató progressziós rizikójának megítélésére.
- Ami a családi halmozódás háttérét illeti:
  - o A családi halmozódás háttérben feltehetőleg genetikai faktorok állnak kisgyermekkorban.
  - o Tinédzserek és fiatal felnőttek körében a családi halmozódás háttérben alkoholfogyasztás és dohányzás is megbújhat – fontos ezen faktorok feltérképezése és jelenlétük esetén a célzott intervenció.
  - o Nem találtunk összefüggést a családi halmozódás és a diabétesz / hiperlipidémia között.

### **Hiányos etiológiai kivizsgálás COVID-19 asszociált akut pankrátitiszben: Szisztematikus áttekintő közlemény**

- Mi végeztük az első szisztematikus áttekintő közleményt az igazoltan SARS-CoV-2 fertőzött AP betegek elérhető klinikai kutatási közleményeiről.
- Az összes beválogatott esettanulmány elégtelen etiológiai kivizsgálást folytatott, SARS-CoV-2-n kívül egyéb lehetséges okokat azonosítottunk minden esetben. Emellett a beválogatott közleményekben magas volt a torzító tényezők rizikója.
- Áttekintő közleményünkkel hangsúlyozzuk az AP irányelvek követésének fontosságát a diagnosztikus folyamat és az etiológiai kivizsgálás tekintetében.

### **A diétás zsírtartalom hatása a pankrátitisz rekurrenciájára (EFFORT): egy multicentrikus randomizált kontrollált vizsgálat protokollja**

- Megterveztük és elindítottuk az első olyan RCT-ot mely a diétás zsírtartalom csökkentését vizsgálja AP után – ez a klinikai gyakorlatban egy gyakran javasolt intervenció, de egyelőre elégtelen evidencia áll rendelkezésünkre.
- A vizsgálat idiopátiás AP betegeket fog követni 2 évig, klinikai és laboratóriumi adatokat rögzítve, 15% illetve 30% zsírtartalmú diétákat összehasonlítva.
- Amennyiben a diétás zsírtartalom csökkentése hatásosnak bizonyul (csökkenti az ARP és CP kialakulását), ez lesz az első elérhető intervenció ebben a betegcsoportban, amennyiben nem, a jövőben elkerülhető lesz a szükségtelen diétás megszorítás.



## **VIII. A szerző hozzájárulása az értekezéshez felhasznált közleményekben**

A jelölt mind a három értekezéshez felhasznált közleményben központi szerepet töltött be az alábbiakban: koncepció kialakítása, analízisek megtervezése és kivitelezése, táblázatok és ábrák készítése, közlemény megírása.

### A családi anamnézis nem prognosztikus faktora az AP progressziójának, háttérében alkoholfogyasztás állhat serdülőkben és fiatal felnőttekben: nemzetközi kohorsz-analízis

A jelölt részt vett a betegek beválogatásában és adataik rögzítésében a HPSG AP regiszterébe, a bevitt adatok minőségi ellenőrzésében, a közlemény koncepciójának megalkotásában, az adattáblák megtervezésében és javításában, az adatok elemzésében, ábrák és táblázatok készítésében, a kézirat megírásában.

### Hiányos etiológiai kivizsgálás COVID-19 asszociált akut pankreátitiszben: Szisztematikus áttekintő közlemény

A jelölt részt vett a közlemény koncepciójának megalkotásában, regisztrációjában, a keresőkulcs megtervezésében, a szisztematikus keresés és szelekció kivitelezésében, az adatok kigyűjtésében, a torzításértékelésben, ábrák és táblázatok készítésében, a kézirat megírásában.

### A diétás zsírtartalom hatása a pankreátiszz rekurrenciájára (EFFORT): egy multicentrikus randomizált kontrollált vizsgálat protokollja

A jelölt részt vett a vizsgálat és a közlemény koncepciójának megalkotásában, a vizsgálat regisztrációjában, beválogatandó egyénekkal és nemzetközi bizottsági tagokkal való kommunikációban a vizsgálat fejlesztése érdekében, ábrák és táblázatok készítésében, az etikai engedélyeztetéshez szükséges anyag elkészítésében, jövőbeni centrumokkal való kommunikációban, a protokoll megírásában, a kérdőívek és beleegyező nyilatkozatok kidolgozásában. A vizsgálat végül 2022 nyarán indult, ezidáig 10 résztvevő került beválogatásra.