

A hasnyálmirigy pszeudociszták kialakulásának rizikó- és prognosztikus faktorai, illetve modern terápiás aspektusai

Doktori (Ph.D.) értekezés

2023



dr. Szakó Lajos

Transzlációs Medicina Intézet

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar -

Gyógyszerésztudományi Kar

Gyógyszertudomány Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: prof. dr. Pintér Erika

Programvezető: prof. dr. Hegyi Péter

Témavezető: dr. Vincze Áron

Társtémavezető: dr. Erőss Bálint

Tartalom

1. Publikációk	3
2. Tudománymetrikai adatok	6
3. Rövidítések	7
4. Bevezetés	9
2.1. Akut hasnyálmirigy gyulladás	9
2.1.1. Epidemiológia	9
2.1.2. Etiológia	9
2.1.3. Diagnosztika	11
2.1.4. Súlyosság	13
2.1.5. Kezelés	13
2.1.6. Szövődmények	15
2.2. Folyadékgyülemek	16
2.3. Pseudociszta	17
5. PhD tézis motivációja, célkitűzések	23
6. Vizsgálatok	24
6.1. A hasnyálmirigy PC rizikófaktorai és prognosztikus értéke	24
6.1.1. Módszertan	24
6.1.2. Eredmények	26
6.1.3. Diskusszió	36
6.2. A PC és WON kezelési modalitásainak összehasonlítása – meta-analízis	41
6.2.1. Módszertan	41
6.2.2. Eredmények	43
6.2.3. Diskusszió	53
7. Az eredmények összesítése és konklúzió	57
8. Saját munka	58
9. Jövőbeli tervek	59
10. Köszönetnyilvánítás	60
11. Irodalomjegyzék	61
12. Függelék	70

1. Publikációk

A PhD tézisre épülő kapcsolódó publikációk

1. **L. Szakó**, N. Gede, A. Váradi, B. Tinusz, N. Vörhendi, D. Mosztbacher, Á. Vincze, T. Takács, L. Czakó, F. Izbéki, L. Gajdán, V. Dunás-Varga, J. Hamvas, M. Papp, K. E. Fehér, M. Varga, A. Mickevicius, I. Török, K. Ocskay, M. F. Juhász, S. Vánca, N. Faluhelyi, O. Farkas, A. Miseta, A. Vereczkei, A. Mikó, P. J. Hegyi, A. Szentesi, A. Párniczky, B. Erőss, and P. Hegyi, “Early occurrence of pseudocysts in acute pancreatitis - A multicenter international cohort analysis of 2275 cases,” **PANCREATOLOGY**, vol. 21, no. 6, pp. 1161–1172, 2021.
Q1, idézetek száma: 9
2. **L. Szakó**, P. Mátrai, P. Hegyi, D. Pécsi, Z. Gyöngyi, D. Csupor, J. Bajor, B. Erőss, A. Mikó, Z. Szakács, D. Dobszai, Á. Meczker, K. Márta, I. Rostás, and Á. Vincze, “Endoscopic and surgical drainage for pancreatic fluid collections are better than percutaneous drainage: Meta-analysis,” **PANCREATOLOGY**, vol. 20, no. 1, pp. 132–141, 2020.
Q1, idézetek száma: 1

A PhD tézishez kapcsolódó publikációk

1. D. Dobszai, P. Mátrai, Z. Gyöngyi, D. Csupor, J. Bajor, B. Erőss, A. Mikó, **L. Szakó**, Á. Meczker, R. Hágendorn, K. Márta, A. Szentesi, and P. Hegyi, “Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis,” **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY**, vol. 25, no. 6, pp. 729–743, 2019.
Q1, idézetek száma: 36
2. L. Szapáry, B. Tinusz, N. Farkas, K. Márta, **L. Szakó**, Á. Meczker, R. Hágendorn, J. Bajor, Á. Vincze, Z. Gyöngyi, A. Mikó, D. Csupor, P. Hegyi, and B. Erőss, “Intralesional steroid is beneficial in benign refractory esophageal strictures: A meta-analysis,” **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY**, vol. 24, no. 21, pp. 2311–2319, 2018.
Q1, idézetek száma: 12

PhD tézishez szorosan nem kapcsolódó publikációk

1. F. Dembrovszky, S. Vánca, N. Farkas, B. Eröss, **L. Szakó**, B. Teutsch, S. Bunduc, R. Nagy, D. Dohos, S. Kiss, A. Párniczky, Z. Vinkó, Z. Péterfi, and P. Hegyi, “Immunoglobulin Response and Prognostic Factors in Repeated SARS-CoV-2 Positive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis,” **VIRUSES**, vol. 13, no. 5, 2021.
Q1, idézetek száma: 1
2. A Kanjo, Z. Molnar, N. Zádori, N. Gede, B. Eröss, **L. Szakó**, T. Kiss, Z. Márton, M. L. N. G. Malbrain, K. Szuldrzynski, J. Szrama, K. Kusza, K. Kogelmann, and P. Hegyi, “Dosing of Extracorporeal Cytokine Removal In Septic Shock (DECRIS) : protocol of a prospective, randomised, adaptive, multicentre clinical trial,” **BMJ OPEN**, vol. 11, no. 8, 2021.
Q1
3. **L. Szakó**, N. Farkas, S. Kiss, S. Vánca, N. Zádori, N. Vörhendi, B. Eröss, P. Hegyi, and H. Alizadeh, “Convalescent plasma therapy for COVID-19 patients : a protocol of a prospective meta-analysis of randomized controlled trials,” **TRIALS**, vol. 22, no. 1, 2021.
Q1, idézetek száma: 1
4. S. Vánca, F. Dembrovszky, N. Farkas, **L. Szakó**, B. Teutsch, S. Bunduc, R. Nagy, A. Párniczky, B. Eröss, Z. Péterfi, and P. Hegyi, “Repeated SARS-CoV-2 Positivity: Analysis of 123 Cases,” **VIRUSES**, vol. 13, no. 3, 2021.
Q1, idézetek száma: 13
5. Z. R. Dömötör, N. Vörhendi, L. Hanák, P. Hegyi, S. Kiss, E. Csiki, **L. Szakó**, A. Párniczky, and B. Eröss, “Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials,” **FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY**, vol. 11, 2020.
Q1, idézetek száma: 1
6. B. Eröss, Z. Molnár, Z. Szakács, N. Zádori, **L. Szakó**, S. Vánca, M. F. Juhász, K. Ocskay, N. Vörhendi, K. Márta, A. Szentesi, A. Párniczky, P. J. Hegyi, S. Kiss, M. Földi, F. Dembrovszky, A. Kanjo, P. Pázmány, A. Varró, Á. Csathó, Z. Helyes, Z. Péterfi, L. Czopf, I. Kiss, A. Zemplényi, D. Czapári, E. Hegyi, D. Dobszai, E. Miklós, A. Márta, D. Tóth, R.

Farkas, N. Farkas, B. Birkás, E. Pintér, G. Pethő, B. Zsigmond, A. Sárközi, A. Nagy, and P. Hegyi, “Personalised health education against health damage of COVID-19 epidemic in the elderly Hungarian population (PROACTIVE-19): protocol of an adaptive randomised controlled clinical trial,” **TRIALS**, vol. 21, no. 1, 2020.
Q1, idézetek száma: 3

7. M. Földi, K. Farkas, S. Kiss, N. Zádori, S. Vánca, **L. Szakó**, F. Dembrovszky, M. Solymár, E. Bartalis, Z. Szakács, P. Hartmann, G. Pár, B. Erőss, Z. Molnár, P. Hegyi, and A. Szentesi, “Obesity is a Risk Factor for Developing Critical Condition in COVID-19 Patients : a Systematic Review and Meta-analysis,” **OBESITY REVIEWS**, vol. 21, no. 10, 2020.
Q1, idézetek száma: 138

8. S. Vánca, P. J. Hegyi, N. Zádori, **L. Szakó**, N. Vörhendi, K. Ocskay, M. Földi, F. Dembrovszky, R. Z. Dömötör, K. F. Jánosi, Z. Rakonczay, P. Hartmann, T. Horváth, B. Erőss, S. Kiss, Z. Szakács, D. Németh, P. Hegyi, G. Pár, L. Frim, Z. R. Dömötör, Z., M. Imrei, Z. Molnár, Z. Péterfi, H. Alizadeh, and L. Czopf, “Pre-existing liver diseases and on-admission liver-related laboratory tests in COVID-19: a prognostic accuracy meta-analysis with systematic review,” **FRONTIERS IN MEDICINE**, vol. 7, 2020.
Q1, idézetek száma: 9

9. N. Zádori, S. Vánca, N. Farkas, P. Hegyi, **L. Szakó**, N. Vörhendi, L. Frim, Z. R. Dömötör, Z. Szakács, S. Kiss, M. Földi, F. Dembrovszky, M. Imrei, Z. Molnár, Z. Péterfi, H. Alizadeh, L. Czopf, and B. Erőss, “The negative impact of comorbidities on the disease course of COVID-19,” **INTENSIVE CARE MEDICINE**, vol. 46, no. 9, pp. 1784–1786, 2020.
Q1, idézetek száma: 25

2. Tudománymetrikai adatok (2023.01.25.)

MTMT alapján:

Független idézetek: 277

Összes idézet: 292

Hirsch index: 7

Google scholar alapján

Összes idézet: 480

Hirsch index: 8

Impakt faktor:

2018: 3,411

2019: 3,665

2020: 23,855

2021: 30,133

2022: 30,297

3. Rövidítések

ANFC: akut nekrotikus folyadékgyülem

AP: akut hasnyálmirigy gyulladás

APFC: akut hasnyálmirigy folyadékgyülem

ARDS: akut respirációs distressz szindróma

ASGE: Amerikai Gasztrointesztinális Endoszkópos Társaság

BMI: testtömeg index

CA: szénhidrát antigén

CEA: karcioembrionális antigén

CI: konfidencia intervallum

CP: krónikus hasnyálmirigy gyulladás

CT: komputer tomográfia

CTFR: tisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor

CTRC: kromotripszin C

ED: endoszkópos drenázs

ERCP: endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia

ESGE: Európai Gasztrointesztinális Endoszkópos Társaság

EUS: endoszkópos ultrahang

GCS: Glasgow Kóma Skála

GGT: gamma-glutamil transzferáz

GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz

GPT: glutamát-piruvát-transzamináz

HPSG: Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport

LDH: laktát-dehidrogenáz

LOH: kórházi tartózkodás hossza

MR: mágneses rezonancia

MRCP: mágneses rezonancia kolangiopankreatográfia

OR: esélyhányados

PC: pszeudociszta

PD: perkután drenázs

PICO: populáció-intervenció-kontroll-kimenetel

SD: sebészi drenázs

SIRS: szisztémás gyulladásos válaszreakció

SPINK1: szerin peptidáz inhibitor kazal 1-es típus

UH: ultrahang

WMD: súlyozott átlagkülönbség

WON: demarkált nekrosis

4. Bevezetés

2.1. Akut hasnyálmirigy gyulladás

2.1.1. Epidemiológia

A hasnyálmirigy akut gyulladása (acute pancreatitis = AP) az egyik leggyakoribb gyomor-bélrendszeri betegség, amely kórházi kezelést igényel. Az akut és a krónikus (CP) hasnyálmirigy-gyulladás éves előfordulási gyakorisága országonként változik (13-100/100 000 személy) (1, 2).

2.1.2. Etiológia

A szerv gyulladásának kialakulásában vitathatatlan szerep jut az epeköveknek, illetve a krónikus alkoholfogyasztásnak, melyek együtt az esetek kétharmadáért felelősek (3).

AP esetén az **epekövek** jelenléte mintegy 40-70% közé tehető, azonban epeköves betegek esetében mindössze 3-7%-ban alakul ki hasnyálmirigy gyulladás (4). Az epekövek AP-t kialakító patomechanizmusában több faktor is szerepet játszik, melyek közül a legfontosabbak az epekő okozta obstrukció a Vater papilla környékén, illetve a másodlagosan kialakuló obstrukció ödéma-képződés miatt (5). Végző soron az epe visszafolyása történik a Wirsung-vezetékbe, melynek okán a hasnyálmirigy enzimek szervben belül aktiválódnak és a mirigy önmérsztődését okozzák. A női nem, gyakori epeköves panaszok, a kisebb epekövek megléte rizikófaktornak számít a biliáris AP kialakulásában (6).

Az Amerikai Egyesült Államokban előforduló AP háttérében 25-35%-ban szerepel **alkoholfogyasztás** (7). Az alkohol direkt károsító hatásának mechanizmusa a mirigyre nem teljesen tisztázott, azonban patomechanizmusában szerepet játszik a sejtek károsítása az alkohol-dehidrogenáz enzim magas koncentrációban való jelenléte miatt. Ezen felül az etanol serkenti az enzimválasztást, miközben növeli az Oddi-szfinkter tónusát, emelve a Wirsung-vezetéken belüli nyomást, ami acinus sejt károsodás révén szintén az enzimek aktiválásához vezet a szervben belül (8, 9).

A betegség előfordulásának asszociációja a **dohányzás** meglétével jól ismert tény, mely előfordulhat önmagában is, vagy alkoholfogyasztással együtt. Ezen rizikófaktorról elmondható, hogy dózisfüggő mértékben okoz károsodást, vagyis a naponta elszívott cigaretták számával arányosan nő a gyulladás előfordulása (10).

Az esetek 1-14%-ában a **hipertrigliceridémia** szerepel, mint oki tényező, mind az elsődleges, mind a másodlagos lipoprotein metabolizmus zavarainak okozati szerepe jelentős, utóbbiak közül kiemelendő az elhízás, pajzsmirigy alulműködés, valamint a diabetes mellitus (11, 12). A hipertrigliceridemia okozta AP 11 mmol/l triglicerid szint felett fordul elő, de alacsonyabb szinteken is súlyosbítja a más okból előforduló gyulladást (13, 14).

Az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfiát követő (**post-ERCP**) gyulladás 3-10% között fordul elő, melynek beteg függő és beavatkozás függő rizikófaktorai jól ismertek(15)

A **genetikai** fogékonyság talaján kialakuló gyulladásban a cisztás fibrózisban is szerepet játszó CFTR gén emelendő ki, ezen felül a SPINK1, illetve a CTSC gén mutációi (16). Többször előforduló ismeretlen eredetű AP esetében a genetikai háttér kivizsgálása javasolt.

A **gyógyszer-indukálta** AP a többi kóroki tényezőhöz képest ritkán fordul elő, jó kimenetel és alacsony mortalitás jellemzi (17, 18). Leggyakrabban merkaptopurin, aminoszalicilátok, szulfonamidok, didanozin, pentamidin, tetraciklinek, azathioprin, ösztrogén, furosemid, hydrochlorothiazid és szteroidok adása mellett fordul elő (19-21).

A **traumás** eredetű AP, a szerv retroperitoneális elhelyezkedése miatt ugyancsak ritka (22, 23). Amennyiben a pankreász vezeték is sérült, annak gyógyulása során bekövetkező hegesedés miatt további obstruktív gyulladás kialakulására lehet számítani.

Hiperkalcémia ugyancsak okozhatja a mirigy gyulladását, bár incidenciája alacsony (24). A kalcium lerakódása a pankreász állományában, valamint a tripszinogén aktiválódása a kalcium által játszik fontos szerepet a patomechanizmusban (24, 25).

Bizonyos **kórokozók okozta infekciók** is oki tényezőként szerepelhetnek, melyek lehetnek vírusok (mumpsz, hepatitis B, coxsackie, cytomegalovirus, varicella-zoster, herpesz simplex, humán immunodeficiencia vírus), baktériumok (Mycoplazma, Legionella, Leptospira, Salmonella), gombák (Aspergillus), vagy paraziták (Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris) (26, 27).

Vaszkuláris betegségek (polyarteritis nodosa, egyéb vaszkulitiszek, atheroembolizáció, hemorrágiás shock, intraoperatív hypotenzió) ugyancsak vezethetnek a szerv gyulladásához (28, 29).

Ezen gyakoribb okokon kívül **ismeretlen** hasnyálmirigy gyulladás hátterében általában komplex genetikai rizikónövekedés áll (30).

2.1.3. Diagnosztika

Az AP diagnózisa a **2012-es Atlanta klasszifikációra** támaszkodik (31), amely szerint a következő három kritérium közül legalább kettő megléte szükséges: 1.) felhasi fájdalom, mely klasszikusan övszerű, a hátba sugárzik, 2.) amiláz és lipáz szint legalább háromszoros emelkedése a felső normális határértékhez viszonyítva, 3.) az AP tipikus morfológiai változásainak jelenléte képalkotó vizsgálaton, amely lehet ultrahang (UH), komputer tomográfia (CT), mágneses rezonancia (MR), endoszkópos ultrahang (EUH) vagy mágneses rezonancia kolangiopankreatográfia (MRCP).

A **klinikai képet** tekintve a felhasi fájdalom epekő okozta AP-ban döntően a has jobb oldalára lokalizálódik, görcsös jellegű, valamint az epehólyag is tapinthatóvá válhat. Ilyen esetben a fájdalom jellemzően hirtelen kezdődik, és 10-20 percen belül eléri a maximumát. Ezzel ellentétben, alkohol-abúzus, hipertrigliceridémia talaján kialakuló gyulladás esetében lassabban éri el a fájdalom a maximumát (32, 33). A betegek 90%-a számol be a fájdalomhoz társuló émelygésről, hányingerről, valamint hányásról (31). Amennyiben a gyulladás súlyosabb, nehézlégzés is kialakulhat, melynek oka a rekeszizom másodlagos gyulladása, pleurális folyadék jelenléte, legsúlyosabb esetben akut légzési distressz szindróma (ARDS) kialakulása.

Fizikális vizsgálat tekintetében a gyulladás súlyossága nagyban meghatározó. Enyhe esetben a has nagyon enyhén érzékeny nyomásra, míg súlyos betegségben a legkisebb érintésre is érzékeny felhasi régió jellemző. Puffadás, csökkent bélműködés jellemzi a kórképet, legsúlyosabb esetben néma has utal a bélelzáródás (ileus) kialakulására. Középsúlyos-súlyos esetben továbbá kialakulhat láz, szapora légzés, csökkent véroxigénszint, alacsony vérnyomás. A betegek 3%-ában a köldök körüli (Cullen jel) vagy oldalsó hasi régió bevézéses elszíneződése (Grey Turner jel) figyelhető meg, mely retroperitoneális vézésre utal nekrotikus AP esetén (34).

Laboratóriumban mérhető eltérésekre kitérve, a **hasnyálmirigy enzimek** megemelkedett szintje figyelhető meg. Ennek oka, hogy a szintézise ezen enzimeknek folyamatosan jelen van, míg a szekréció a gyulladás idején gátolt, melynek következtében az enzimek az acinus sejtekből a bazolaterális membránon keresztül a szövetközi térbe szivárognak, majd innen a szisztematikus keringésbe jutnak. Az amiláz a betegség kezdetét követően 6-12 órával emelkedik meg, majd 10 óras féléletidejét tekintve, nem komplikált esetben 3-5. napon normalizálódik. Az enzim eltérés diagnózisra vonatkoztatott szenzitivitása 67-83%, míg specificitása 86-98% (35). Az amiláz emelkedése nem figyelhető meg az alkohol indukálta AP-

s esetek 20%-ában, ugyanis ebben az esetben a már korábban károsodott parenchyma nem képes amiláz termelésre, továbbá a hipertrigliceridémia indukálta esetek 50%-ában, mivel a triglicerid az amiláz szint laboratóriumi meghatározását zavarja (11). A szérum lipáz szint eltérése az amilázhoz képest szenzitívebb (82-100%) (35), valamint hamarabb is jelenik meg (4-8 óra a gyulladás kezdetétől), 24 órát követően éri el maximális szintjét és 8-14 nap múltán normalizálódik (36). Egyéb fontos laboreltérések közé tartozik a megnövekedett fehérvérsejtszám (leukocytosis), C-reaktív protein (CRP) a gyulladás miatt, emelkedett hematokrit a hemokoncentráció és folyadék erekből történő kiáramlása (extravazáció) következtében, metabolikus eltérések közül pedig emelkedett karbamid nitrogén, alacsony kalcium szint, magas vagy alacsony vércukorszint figyelhető meg.

A **képalkotó eljárások** tekintetében többféle modalitást használhatunk a diagnózis megállapításához, melyek feljebb leírásra kerültek. A radiográfiai eltérések igen sokfélék lehetnek. A betegek egyharmadában látható valamilyen szintű mellkasi abnormalitás is, mely lehet a diafragmának a bevézése, pleurális folyadék, a bazális tüdőterületek atelektáziája, tüdő infiltráció, vagy legsúlyosabb esetben ARDS (37). A hasi UH vizsgálaton leggyakrabban látható elváltozás a mirigy diffúz echoszegény megnagyobbodása. Biliáris eredetű betegségben az epekő, epeutak eltérése, epehólyag potenciális gyulladása esetén a hólyag falának megvastagodása is látható. A pankreász körüli folyadék echomentes területként jelenik meg, amelyen belül szövetelhalás (nekrózis) is előfordulhat, amennyiben a már említett echomentes területet belső echodús szigetek tarkítják. Az UH értéke vitathatatlan, azonban az esetek 25-35%-ában a hasnyálmirigy és az epeutak nem megítélhetőek, a belek gázossága miatt (38). A kontrasztanyag CT vizsgálat ugyancsak alkalmas a fentebb említett elváltozások kimutatására, emellett a belek gázossága sem zavaró tényező. Ezekon felül hasnyálmirigy daganat, a Wirsung vezeték finom elváltozásai, cisztikus léziók, intraduktális mucinózus neopláziák is diagnosztizálhatóak. MR képalkotást tekintve T1 súlyozásban, diffúz vagy fokális mirigy-megnagyobbodás válik láthatóvá, emellett a szerv határai is elmosódnak. A májhoz képest a pankreász parenchyma kevésbé tűnik intenzívnek, a hasnyálmirigy ödémája miatt. Az MR képalkotó technika nagyobb szenzitivitással bír az AP diagnózisát tekintve, emellett alkalmasabb a pankreász komplikációk és epeutak karakterizálására is (39, 40). Az epeúti kövek diagnózisát tekintve az EUH és az MRCP között nincs számottevő klinikai különbség (41)(42). Az MR előnyei közé tartozik a sugárzás hiánya, illetve a gadolinium, mely nem nefrotoxikus (40, 43, 44), hátránya a korlátozott elérhetősége. Az EUH egyre gyakrabban választott

modalitás az epeúti kövek diagnosztikájában közepes vagy kis valószínűség esetén (45), mert pozitív esetben a vizsgálat ERCP-vel folytatható ugyanazon ülésben.

2.1.4. Súlyosság

Az AP súlyosságát a már említett Atlanta klasszifikáció alapján oszthatjuk 1.) enyhére, mely esetben nincs szervkárosodás, 2.) középsúlyosra, amikor csak tranziens (<48 óra) szervkárosodás áll fenn, és/vagy lokális komplikációk vannak jelen, 3.) végül súlyos kategóriára, amely esetben van 48 órán túl fennálló szervkárosodás (31). A szervkárosodás meghatározására a Marshall score is rendelkezésünkre áll, mely a légzőszervet, kardiovaszkuláris szervrendszert és a kiválasztó szervrendszert értékeli (46). A súlyosság és prognózis, valamint a halálozási rizikó gyors meghatározására továbbá használható a BISAP pontrendszer, mely esetben 1 pont jár minden alábbi fennálló kritérium után: 1.) vér urea-nitrogén szint 8.92 mmol/l (25 mg/dl) feletti, 2.) megváltozott mentális státusz, melynek megítélésére a Glasgow kóma skála (GCS) a legszélesebb körben elfogadott eszköz, 3.) szisztémás gyulladásos válaszreakció (SIRS) jelenléte, 4.) 60 év feletti életkor, 5.) mellkasi folyadékgyülem jelenléte. Azon betegeknek, akinek a BISAP pontja 0 a mortalitási rizikó kevesebb mint 1%, míg 5-ös BISAP pont esetén ez az érték 22% (47).

2.1.5. Kezelés

Az AP minden esetben kórházi kezelést igényel, bár súlyossága eltérő lehet. A kezelés fő pilléreit képezi a folyadékterápia, a fájdalomcsillapítás és a táplálás.

A **folyadékterápiát** tekintve izotóniás krisztalloid oldatot használva (pl. fiziológiás sóoldat vagy Ringer-laktát-oldat) 5-10 ml/kg/óra mennyiségű folyadékot biztosítunk minden AP-ben szenvedő beteg számára, kivéve, ha szív- és érrendszeri, vese- vagy egyéb kapcsolódó kísérő tényezők kizárják az agresszív folyadékpótlást. Alacsony vérnyomás és tachycardia formájában megnyilvánuló súlyos folyadékhiányban szenvedő betegeknél gyorsabb pótlást biztosítunk 20 ml/kg intravénás folyadékkal, amelyet 30 perc alatt adunk be, majd 3 ml/kg/órás sebességgel 8-12 órán át tovább hidráljuk. Ritka, hiperkalcémia miatti AP-ben szenvedő betegeknél a Ringer laktát ellenjavallt, mivel 3 mEq/L kalciumot tartalmaz. Ezeknél a betegeknél normál sóoldatot célszerű használni a térfogat visszaállítására. A folyadékpótlás számos egyéb megközelítéséről is beszámoltak AP-ben szenvedő betegeknél (48, 49).

A jelentős hasi fájdalom a leggyakoribb tünete a hasnyálmirigy gyulladásának, mely a hemodinamikai instabilitás kialakulásához is hozzájárulhat, emiatt **fájdalomcsillapítók** adása fontos eleme a sikeres terápiának. A már fentebb taglalt folyadékterápia is hozzájárulhat a

fájdalom enyhüléséhez a hemokoncentráció okozta iszkémiás fájdalom csillapítása és a laktát acidózis elkerülése révén. A görcsös hasi fájdalom enyhítésére a metamizol hatóanyagú gyógyszerek görcsoldóval kombinálva elsővonalbeli fájdalomcsillapító terápiaként alkalmazhatóak. Ezen felül az opioidok biztonságosak és hatékonyak fájdalomcsillapításban akut AP-ben szenvedő betegeknél. A megfelelő fájdalomcsillapításban szerepet kapnak az intravénás opiátok is, általában beteg által kontrollált fájdalomcsillapító pumpa formájában. A fentanilt jó biztonságossági profilja miatt alkalmazzák, különösen vesekárosodás esetén, azonban hasonlóan más opiátokhoz, a fentanil is csökkentheti a légzésfunkciókat, így a beteg monitorozása kiemelt fontosságú. Adható mind bolus, mind állandó infúzió formájában. A bolus adagolásának tipikus dózisa 20 és 50 mikrogramm között van. A beteg által kontrollált fájdalomcsillapításban részesülő betegeket gondos figyelemmel kell kísérni a mellékhatások kialakulása miatt.

A betegség potenciálisan gyors lefolyása és súlyossága miatt a betegek szoros **monitorozása** szükséges az első 24-48 órában. Amennyiben egyéb szervi komplikáció is kialakul, úgy a monitorozás időtartama növelendő. Vitális paraméterek közül az oxigén szaturáció nyomonkövetése kiemelendő, amennyiben 90% alá csökken, vérgázanalízist (Astrup) szükséges végezni. A hypoxiát ebben az esetben a tüdőterületek összeesése (atelektázia), pleurális folyadékgyülemek, tüdőn belüli mellék áramlás (shunt), vagy ARDS is okozhatja. Az oxigén telítettség mellett a vesefunkciók monitorozása is szükséges, melyhez a folyadékterápiát tudjuk igazítani. Az agresszív folyadékpótlás miatt az elektrolit szintek monitorozása is szükséges kiemelve a nátrium, kálium, kalcium és magnézium ionokat. A potenciális parenterális táplálás jelenléte, a csökkent inzulin termelés, kifejezett glükoneogenezis, és csökkent glükóz utilizáció miatt hiperglikémia is kialakulhat, melynek okán a vércukorszintet is szükséges nyomon követni.

A terápia szerves részét képezi a beteg **táplálása**, mely történhet orális, enterális és parenterális módon. A szájon keresztüli táplálás AP-ben akkor kezdhető újra, amennyiben a hasi fájdalom enyhül, illetve a gyulladást jelző laborértékek is csökkennek, amely nem jelenti feltétlenül az értékek normalizálódását, mindössze csökkenő tendenciáját. Mindennemű gyulladás esetén az enterális táplálás nyújtja a legjobb eredményeket, mely történhet nasogastricus, vagy nasojejunalis szondán keresztül. A tápszereket tekintve, mind az elementáris, mind pedig a polimerikus tápszerek alkalmazhatóak. A szondák kapcsán a nasogastricus szonda könnyebben karban tartható, azonban az elnyújtott gyomorürülés miatt, a betegek rosszabbul tolerálhatják, de mindkét módszer biztonságos és alkalmazható (50, 51). A parenterális táplálást csak akkor

kezdjük el, amennyiben a táplálási igényeket sem orális, sem pedig enterális módon nem vagyunk képesek biztosítani.

A fertőzés megelőzésére szolgáló **antibiotikum** profilaxisnak nincs előnye a terápiában (52). Antibiotikum mindössze fennálló fertőzés esetén, illetve biliáris eredetű hasnyálmirigygyulladásban, a 2018-as Tokyo iránymutatás alapján adandó (53).

Az AP lezajlása után fontos a feltérképezett etiológiai tényezők kezelése a további gyulladás kialakulásának prevenciója okán.

Biliáris eredetű AP hátterében legtöbbször spontán epekő távozás áll, azonban az esetek egy részében az epekő obstrukciót okozhat a Vater papilla területén, mely esetben cholangitis és további AP-s epizódok kialakulása várható. ERCP alkalmazható intervencióként az obstrukció megszüntetésére, valamint az epeúti kövek eltávolítására. Amennyiben cholangitis kíséretében szepszis alakul ki, úgy az ERCP beavatkozás 24 órán belül végrehajtandó. Az epeúti obstrukció megítélésére a májenzimek (GOT, GPT, ALP, GGT) laboratóriumi és az epeutak radiológiai vizsgálata használható. Az epeutak tágassága is fontos szempont az indikáció felállításában. Tág epeutak alatt 75 év alatti beteg esetében a ductus choledochus 8 mm-t meghaladó tágasságát, míg 75 év felett, vagy epehólyag eltávolítást követően 10 mm-t meghaladó tágasságát értjük (50). Az epekő eredetű AP kockázatának csökkentésére az epehólyag műtéti eltávolítása (cholecystectomy) ajánlott. Enyhe AP esetén az epehólyag eltávolítása egy héten belül biztonságosan elvégezhető még egyazon kórházi tartózkodás alatt, sőt egy randomizált klinikai vizsgálat alapján csökkenti a mortalitást és a biliáris komplikációkat, mint kompozit végpontot (54-56). Középsúlyos és súlyos AP esetében az epehólyag eltávolítása nagyobb kockázatú, ezért halasztása javasolt az aktív gyulladás lezajlása utánra, a folyadékgyülemek demarkálódását követően (54). Az epehólyag eltávolításának elmaradása 25-30%-os rizikót jelent biliáris AP-t követően az ismétlődő AP, epehólyaggyulladás, epeúti gyulladás kialakulására az elkövetkező 6-18 hétben (57).

Gyógyszer indukálta AP esetében a kóroki tényezőként azonosított gyógyszer elhagyása szükséges.

Alkoholos eredetű AP-ban a beteget alkoholprevenció tanácsadásban szükséges részesíteni még ugyanazon kórházi tartózkodás alatt (58).

2.1.6. Szövődmények

Az AP szövődményeit **lokális**, illetve **szisztémás** szövődményekre bonthatjuk. Lokális szövődmények között megkülönböztetünk akut ödémás folyadékgyülemet (acute pancreatic fluid collection = APFC), akut nekrotikus folyadékgyülemet (acute necrotic fluid collection = ANFC), pszeudocisztát (PC), illetve demarkált nekrozist (walled-off necrosis = WON).

A pankreász körüli szövődmények közül megemlítendő a splanchnikus vénák **trombózisa**, mely érintheti a lép vénáját, portális vénát, a felső vagy az alsó mezenterikus vénát. A betegek 1-24%-ában fordul elő a betegség súlyosságától függően (59). A trombózis beavatkozás nélkül is feloldódhat amennyiben a gyulladás enyhül, így az elsődleges terápia ezen szövődménynél megegyezik az AP általános ellátásával. Mindazonáltal a lehetséges pankreász bevérzés ellenére is antikoaguláns terápia indítandó, amennyiben a májfunkciók károsodnak a trombózis következtében, vagy bélkárosodás fedezhető fel.

A **pszeudoaneurizma** egy ritka, de súlyos komplikációja a kórállapotnak, melyre a hirtelen csökkenő hematokrit, folyadékgyülem hirtelen növekedése, vagy megmagyarázhatatlan gasztrointesztinális vérzés hívhatja fel a figyelmet. A folyadékgyülemmel rendelkező betegek 10%-ában alakul ki, kialakulásában a gasztroduodenális és lép artéria eróziója játszik fontos szerepet. Ezen esetben, amennyiben nem történik előzetes embolizáció az endoszkópos beavatkozás abszolút kontraindikált (60, 61).

Hasi kompartment szindróma alakul ki, amennyiben az intraabdominális nyomás tartósan 20 Hgmm felett van, melyhez újonnan kialakult szervkárosodás társul (62). Súlyos AP-ben szenvedő betegek nagyobb rizikóval rendelkeznek a szindróma kialakulására vonatkozóan, melynek oka a hasnyálmirigy körüli gyulladás, ileus, ascites, illetve az agresszív folyadékpótlás következtében esetlegesen kialakuló ödéma (63). Ezen esetekben a betegek hólyagnyomásának folyamatos monitorozása szükséges lehetőleg intenzív terápiás osztályon (64).

Szisztémás komplikációk tekintetében az AP-ben szenvedő betegekben könnyen alakul ki a már diagnosztizált komorbiditások dekompenzációja. Ezen felül prediabetes, diabetes kialakulása is nagyobb arányban figyelhető meg az AP-vel nem érintett betegekhez képest, melyet egy 2014-ben publikált meta-analízis is alátámaszt, amely alapján az első AP epizódot követően 5 éven belül a diabetes kialakulásának rizikója közel háromszoros volt. Továbbá a megoszlási és hypovolémiás sokknak köszönhetően újonnan kialakuló szervkárosodások, többszervi elégtelenség is kialakulhat (65).

2.2. Folyadékgyülemek

A **gyulladásos eredetű folyadékgyülemek** jellemzésére a már korábban említett 2012-es módosított Atlanta klasszifikáció használandó.

Az **APFC** általában a gyulladást követő négy héten belül alakul ki ödémás, nem nekrotikus gyulladás esetén és nem rendelkezik a PC jellemzőivel, vagyis nincs definiált fala és általában a hasnyálmirigyen kívül helyezkedik el.

A **PC** a folyadékgyülem egy előrehaladottabb állapotára utal, mely általában a hasnyálmirigyen kívül helyezkedik el, nekrozist nem tartalmaz és jól körülhatárolt fallal rendelkezik. Általában a gyulladást követően több hét elteltével jelentkeznek.

ANFC nekrotizáló AP esetében alakul ki, fallal nem rendelkező entitást takar, mely érintheti a szervet, illetve a szerv körüli szöveteket is. Tartalmazhat folyékony és szilárd nekrotikus szövettörmeléket is.

WON a nekrotikus folyadékgyülem érettebb állapota, mely esetben a nekrozist fal veszi körül, szerven belüli, vagy kívüli is lehet és továbbra is tartalmazhat szilárd, vagy folyékony nekrotikus elemeket (31).

2.3. Pszeudociszta

A felsorolt folyadékgyülemek között gyakorisága révén kiemelkedő jelentőséggel bír a **PC**. A körülírt, epitéliumot nem tartalmazó fallal rendelkező folyadékot fibrózus szövet zárja körbe (66). A PC előfordulása az AP előfordulásával párhuzamosan alakul, bár AP esetén lényegesen ritkábban fordul elő, mint CP-ben, továbbá alkohol indukálta gyulladásban nagyobb mértékben fordul elő, melyet az is alátámaszt, hogy a PC-k kialakulásának hátterében 59-78%-ban áll alkoholfogyasztás (67). Egy, az Amerikai Egyesült Államokban 357 alanyon végzett kutatás alapján alkoholfogyasztás az esetek 70%-ában, epeúti betegség 8%-ban, trauma 6%-ban állt fenn, míg 16%-ban ismeretlen eredetű volt a gyulladás (68). Etiológiától függetlenül a PC incidenciája 0.5-1/100,000 felnőtt egy évre vonatkoztatva. Egy 926 nem alkoholos eredetű AP-s betegen végzett megfigyelés alapján a betegek 9%-ában alakult ki folyadékgyülem, mely a betegek 5%-ában még 6 hét után is fennállt (69). Kourtesis és munkatársai prospektív módon való utánkövetéses vizsgálatukban 128 beteget elemeztek, melynek eredményeképpen a betegek 35%-ában alakult ki folyadékgyülem. Ezen gyülemek nagy része spontán megszűnt, de a populáció 12%-ában kialakult tünetet okozó PC (70). Természetes módon a CP-ben szenvedő egyéneknél nagyobb esély van a PC kialakulására a szakirodalom szerint (71). Az entitás kialakulásának módja többféle lehet AP-ben, de leggyakrabban a pankreász vezeték

sérülése áll a háttérben, melyet a hasnyálmirigy nedv kiáramlása követ. A betegek kétharmadánál bizonyítható a ciszta és a pankreász vezeték közti kapcsolat, a maradék egyharmadban valószínűsíthetően a gyulladás miatt nem bizonyítható a kapcsolat. Az Atlanta klasszifikáció szerint a PC általában négy hét után alakul ki, fibrotikus definiált fallal rendelkezik, de epithelium a falban nem található (31). CP-ben kevésbé ismert a ciszta kialakulásának módja, de alapvetően két mechanizmus játszhat szerepet: 1.) akut fellángolás során a már említett mechanizmusok okozzák a vezeték sérülését és a hasnyálmirigy emésztőenzimek extravazációját, vagy 2.) a vezeték fehéredugó, fibrózis, vagy kő általi elzáródásának következtében alakul ki a folyadékkilépés (72).

A PC-k **klinikai megjelenése** sokféle lehet, a teljesen tünetmentestől a hasi katasztrófa képéig terjedhet (73, 74). A ciszta okozta akut komplikációk, úgy, mint vérzés (mely általában a lép artériájának pseudoaneurysmájából származik), infekció, ruptúra tovább tarkítják a képet. Krónikus komplikációk közül kiemelendő a gyomor obstrukció, biliáris elzáródás, lép vagy portális véna trombózis. Az alábbi betegségeknek, mivel hasonló klinikai tünetekkel járnak fontos differenciáldiagnosztikai szerepük van: 1.) AP, 2.) CP, 3.) pankreász nekrozis, 4.) pankreász tályog, 5.) adenokarcinóma 6.) pankreász cisztikus tumorai, 7.) pankreász artéria pszeudoaneurizma, 8.) gyomorfekély, 9.) gyomor karcinóma, 10.) akut epehólyaggyulladás, 11.) hasi aorta aneurizma, 12.) bél iszkémia, 13.) ovárium ciszta, 14.) bélelzáródás, 15.) akut koronária szindróma, 16.) tüdőgyulladás. Miután a képalkotó vizsgálat megerősítette a cisztikus lézió jelenlétét, külön figyelmet és differenciáldiagnosztikai kihívást jelent a PC elkülönítése a szerv egyéb cisztikus elváltozásaitól, elsősorban rosszindulatú tumoroktól. A fent megjelölt betegségek elkülönítése nem egyszerű feladat, ugyanis nincs a PC-re specifikusan megnevezhető klinikai tünet, azonban amennyiben perzisztáló hasi fájdalom, anorexia, vagy hasi terime látható egy AP-s epizódot követően, úgy a diagnosztikai törekvéseknek a PC irányába is megfelelőnek kell lenniük. Ritkán előfordul, hogy a betegek sárgasággal vagy szepszis képével kerülnek felvételre PC esetén (73). A hashártya izgalmi jeleinek jelenléte a ciszta rupturájára vagy infekcióra utalnak. Egyéb lehetséges fizikális tünetek közé tartozik a láz, szubikterusz, vagy a mellkasi folyadék jelenléte (75).

Cui és munkatársai prospektív, multicentrikus vizsgálatukban több **prognosztikus faktort** azonosítottak, melyek előrejelezhetik a PC kialakulását. A folyadékgyülembe szenvedő betegek életkora szignifikánsan alacsonyabb volt ($51,5 \pm 15,9$ vs. $60,4 \pm 16,5$ év, $p < 0,001$), magasabb arányban fordult elő köztük alkoholos etiológia (54,3%, $p < 0,001$). A 48 órás CRP ($39,2 \pm 77,4$ vs. $15,1 \pm 36,2$ mg/dL, $p = 0,016$), valamint az LDH érték ($1317,6 \pm 706,4$ vs.

478,7 ± 190,5 IU/L, p<0.001) szignifikánsan magasabb volt a PC-ben szenvedő betegcsoportban(76).

PC esetén a **laboratóriumi vizsgálatok** korlátozott értékkel bírnak, specifikus eltérésről nem beszélhetünk. A szérum amiláz és lipáz értékek általában emelkedettek, de az AP diagnózisának alapul szolgáló háromszoros értéket nem érik el. Megnövekedett bilirubin és májenzimek ugyancsak jelen lehetnek, amennyiben epeúti érintettség is van. Továbbá a PC-t okozó AP etiológiájának megfelelően láthatunk emelkedett kalcium, vagy triglicerid szinteket.

A laboratóriumi vizsgálatoknál jobb támpontot adnak a **képalkotó eljárások**. **Transzabdominális UH-n** a PC echoszegény struktúráként jelenik meg, kivehető a jól definiált (hiperreflektív) fibrotikus fal, mely gömb, vagy ovális alakot kölcsönöz az elváltozásnak. A kialakulási, vagy korai fázisban komplexebb, heterogénebb szerkezet figyelhető meg belső visszhangokkal, mely nekrotikus törmelék jelenlétére utalhat. Ezen akut folyadékgyülemek esetében a nekrosis jelenléte miatt WON-nak nevezzük, amennyiben a törmelék nem szívódik fel és a demarkálódás után továbbra is észlelhető a cystán belül. Ezen felül komplexebb a kép, ha a cisztában vérzés alakul ki. Ennek tisztázására color Doppler, vagy duplex UH vizsgálat kivitelezése szükséges. Utóbbi diagnosztikai módszerek alkalmazása mellett szól az is, hogy cisztikus léziók jelenlétében a pszeudoaneurizma kizárása kötelező. Az UH érzékenysége a PC irányába 75 és 90% között mozog, így elmarad a 90 és 100% közti érzékenységgel bíró CT vizsgálatról. Emellett az UH-t korlátozó tényezők, úgy, mint a belek gázos volta, tovább nehezíti az ezzel a diagnosztikai modalitással végezhető vizsgálatot, továbbá az eredmények nagyban függenek a vizsgálatot végző személytől is (67). A **CT vizsgálat** nagyobb érzékenysége voltán, továbbá az akut szakaszban potenciálisan jelen lévő bélelzáródás, bélgázosság miatt preferálandó az UH-al szemben. A képalkotón látható kerek, vastag, definiált falú, folyadékot tartalmazó és a pankréással kapcsolatban álló elváltozás esetén AP, vagy CP anamnézisével a CT vizsgálat gyakorlatilag patognomikus és további megerősítő vizsgálat nem szükséges. Ezen felül a vizsgálat további előnyeikhez tartozik, hogy a fentebb említett korlátozó tényezők (pl.: bélgázosság) nem jelentenek limitációt, így a modalitás nem vizsgáló-függő. További előny, hogy jobb kép nyerhető az anatómiai viszonyokról a PC környezetét illetően. Limitációja a CT vizsgálatnak azonban, hogy nem képes különbséget tenni a PC, és a pankréász egyéb cystikus elváltozásai között, különösképpen kiemelendő a mucinózus cisztadenoma, illetve az intraduktális papillaris mucinózus neoplázia (77). Az **MRI képalkotás** ugyancsak érzékeny diagnosztikai módszer a PC felderítésére, azonban, mivel a CT könnyebben hozzáférhető és minden diagnosztikai igényt kielégít, ritkán kerül sor az alkalmazására. Az MRI

és az MRCP részletesebb képet ad a folyadékgyülem belsejéből, a törmelék jellemzése ezáltal könnyebbé válik, ezen felül a pankreász vezeték és az epeutak ábrázolására is alkalmas (43). Az MR ezek mellett felsőbb rendű a CT-hez képest az epekövek ábrázolásának tekintetében, továbbá a pankreasz vezeték oldalágainak dilatációját is képes ábrázolni, ezáltal könnyítve meg a CP diagnosztikáját. Az **endoszkópos** vizsgálat nem kötelező a PC kivizsgálásában, azonban bizonyos esetekben, ha a helyi szakértelem és a ciszta elhelyezkedése is megengedi definitív terápiát is jelenthet. Továbbá a terápia megtervezésében is fontos szerepet játszhat, ahogy azt Nealon és munkatársai is megerősítették egy vizsgálatukban (78), ennek okán elvégzése az esetleges műtéti, vagy radiológiai intervenció előtt megfontolandó. Az EUH használata másodlagos módszerként szokott előtérbe kerülni, mikor a folyadékgyülem jelenléte már megállapításra került. Fontos szerepe a CT-t korlátozó pankreász cisztikus lézióinak elkülönítésében van. Az UH forrás és detektor közeli jelenléte miatt nagy felbontású, részletes képeket tudunk alkotni. Cisztikus neopláziára utal ezen a képen, ha fal vastagsága meghaladja a 3 mm-t, makroszeptáció látható, nagyobb nodulus vagy a pankreasz vezeték cisztikus dilatációja látható (29, 79). További karakterizálásra adhat lehetőséget az EUH során végzett finomtű aspiráció elvégzése, mely által a folyadékgyülemből mintát vehetünk és laboratóriumi körülmények közt analizálhatjuk, amely ugyancsak a különböző cisztikus léziók közti elkülönítést szolgálja. A leginkább használt marker erre a célra a karcioembrionális antigén (CEA), amely PC esetén alacsony szintű, szerózus és mucinózus adenómákban azonban magas (29, 80, 81). Az amiláz szintje továbbá magas PC esetén, és alacsony az egyéb entitásokban. Egy, a preoperatív biokémiai értékelést elemző vizsgálat alapján a pankreász cisztikus eltéréseiben az alábbiakat írták le Hammel és munkatársai: (1) a szénhidrát antigén 19-9 (CA 19-9) 50000 U/mL feletti szintje 75%-os szenzitivitással és 90%-os specificitással különíti el a mucinózus tumort az egyéb elváltozástól, (2) 5 ng/mL alatti CEA szint 100%-os szenzitivitással és 86%-os specificitással különíti el a szerózus adenomát a többi entitástól, (3) 5000 U/mL-t meghaladó amiláz pedig 94%-os szenzitivitással és 74%-os specificitással különíti el a PC-t az egyéb kórképektől (82). Egy további vizsgálat alapján, bármely cisztikus lézió, amelyben emelkedett CA 19-9, CA 72-4 szint mérhető malignusnak tekinthető (83).

Mind a PC-t, mind a WON-t **kezeln**i kell, amennyiben a kórkép tünetet okoz a betegnek (mely a legtöbb esetben hasi fájdalom), vagy a folyadékgyülem fertőzése, illetve annak erős gyanúja áll fenn.

Tekintettel arra, hogy a PC beavatkozás nélkül is eltűnhet, nem komplikált esetben a **szupportív ellátás** is elégséges lehet. Ezen kezelés alatt értendő a folyadékpótlás,

fájdalomcsillapítás, illetve hányáscsillapítók adása. Azon betegeknél, akik tolerálják az orális táplálást zsírsökkentett diéta alkalmazható. Amennyiben a szájon keresztüli táplálás nem kivitelezhető, mert a beteg nem tolerálja, az AP kezelésénél leírtak alapján a beteg lehetőleg enterálisan, végső esetben parenterálisan táplálható. A szupportív, nem invazív kezelés jelentőségét támasztja alá Vitas és munkatársai által végzett utánkövetéses vizsgálat, melyben 114 PC-vel diagnosztizált beteg adatait rögzítették 5 éven keresztül. Az operatív beavatkozásokon át nem esett betegek 52%-ában a PC spontán felszívódott. Ugyanakkor, azon betegeknél, akiknél eredetileg intervenciót nem terveztek, de később mégis beavatkozásra került sor, nagyobb méretű cisztákat volt szükséges kezelni, vagyis a kezelés megválasztása és időzítése kulcsfontosságú (84). Több vizsgálat is alátámasztotta, hogy a ciszta mérete, illetve a ciszta jelenlétének ideje nem jó előre jelzői a PC spontán megszűnésének (85-87).

Amennyiben beavatkozásra kerül sor, a minimál-invazív technikák (perkután drenálás (PD), endoszkópos drenálás (ED), minimál-invazív sebészet) megjelenése a kezelésben alkalmazható módszerek széles körét biztosítja, emellett konzervatívabb sebészeti drenálás (SD) is alkalmazható. **PD** alkalmazásához jártas radiológus szükséges, ugyanis CT vagy UH vezérelt beavatkozásról van szó. Ezen kezelés során egy katéter kerül behelyezésre perkután módon a folyadékgyülem üregébe, melyen keresztül a folyadék drenálható. Az UH remekül képes vizualizálni a beavatkozáshoz szükséges régiót, ezért alkalmazása előnyben részesítendő (88). A folyadék kiürülése után a katéter eltávolítható, illetve a ciszta ürege kontrasztanyaggal vizualizálható, melyet utánkövetésre használhatunk. Bár a PD remekül alkalmazható és sikeressége bizonyos esetekben vitathatatlan, szövődményrátája nagyobb a többi beavatkozással szemben, többször fordul elő visszamaradt fisztula, illetve infekció. A kivitelezéshez ennek okán megfelelő szakértelem szükséges, továbbá az, hogy a ciszta megfelelő pozícióban legyen. Az **SD** általában utolsó beavatkozásként használandó, olyan betegek esetében, akiknél a perkután és endoszkópos drenálás nem járt sikerrel, vagy nem volt kivitelezhető. Mint a sebészet minden ágában, itt is megfigyelhető a minimál invazív technikák előtérbe kerülése a nyitott sebészettel szemben, bár kevés összehasonlító vizsgálat érhető el. Az **ED** során ugyancsak egy drén kerül beültetésre. A drén beültetése történhet a gyomor vagy a duodenum falán (transzmurális drenázs), a papillán keresztül (transzpapilláris drenázs), illetve ezen megközelítések különböző kombinációi is előfordulnak. Transzpapilláris drenázs csak abban az esetben kivitelezhető, ha a PC kommunikál a pankreász vezetékkel, mely a cysták felében fordul elő.

Bizonyos esetekben a modalitások közötti döntés nyilvánvaló, a folyadékgyülem lokalizációja miatt, vagy az adott centrumban elérhető jártasság vagy esetleges hiánya miatt; míg más esetekben hasonló eredmények várhatóak a különböző modalitásoktól. Az Európai Gasztroenterológiai Endoszkópos Társaság (European Society of Gastrointestinal Endoscopy [ESGE]) és az Amerikai Gasztroenterológiai Endoszkópos Társaság (American Society of Gastrointestinal Endoscopy [ASGE]) a fertőzött folyadékgyülemek esetében a perkután, vagy endoszkópos drenázs elsődleges alkalmazását javasolja, a fentebb felsorolt szempontok alapján (89, 90).

Egy hét retrospektív elemzést felölelő meta-analízis alapján, melyben 490 beteg adatai szerepelnek, az endoszkópos drenáznak nagyobb volt a siker aránya, továbbá rövidebb kórházi tartózkodással járt és az intervenciót is kevesebbszer kellett megismételni, mint a perkután beavatkozást követően (91).

Egy másik meta-analízis alapján, melybe többnyire összehasonlító vizsgálatokat vontak be, illetve egy randomizált vizsgálatot és 255 beteg adatai öleli fel, a sebészeti intervenció nagyobb siker aránnyal rendelkezett, mint az endoszkópos beavatkozás, azonban hosszabb kórházi tartózkodással és több költséggel járt (92).

Az **PC lépet érintő** szövődményei közé tartozik a lépinfarktusos szepszis és a lépvéna trombózisa. Az lépben belüli ciszta diagnózisát csak a klinikai leletek alapján nehéz megállapítani. Az UH és a CT különösen hasznos lehet a lép érintettségének megerősítésében. Szelektív cöliákia arteriográfiát kell végezni, amikor a lép érintettsége felmerül, a diagnózis megerősítése és a pseudoaneurizma kialakulásának felkutatása érdekében. A sürgős sebészeti beavatkozás általában indokolt, tekintettel a súlyos szövődmények gyakoriságára és a gyors klinikai állapotromlásra.

A **PC ruptúrája** történhet a gasztrointesztinális traktusba, a peritoneumba, vagy a vaszkuláris rendszerbe (93, 94). Amennyiben a ruptúra a gasztrointesztinális traktus valamely részébe történik, tünet nem kíséri, vagy melaena, esetleg hematemesis képében jelentkezhet, mely utóbbiak azonnali beavatkozást igényelnek. A peritoneumba történő ruptúra peritonitist, illetve vérzéses sokkot okozhat, mely abszolút indikációt képez sebészi beavatkozásra.

Masszív vérzések nagyban képesek befolyásolni a betegség kimenetelét. Nagyobb érkeplet eróziója okán, nagymértékű, előzetes jel nélkül bekövetkező vérvesztés könnyedén vezet vérzéses sokkhoz, ezáltal a mortalitás is magas ilyen esetben (95). Intervenciósi radiológiai

beavatkozások fontos szerepet játszanak, mind a vérzés lokalizációjának feltérképezésében, mind a kérdéses érkeplet embolizációjában (96).

A **ciszta infekciója** további komplikációként említendő, mely bekövetkezhet spontán módon, vagy terápiás beavatkozáshoz köthetően is. Az infekció indikációt képez a beavatkozásra, ciszta drenálására, amely esetben a fentebb leírt modalitások közül választhatunk.

Amennyiben egy nagyméretű, a pankreasz fejében lévő ciszta **komprimálja az epeutakat** obstrukciós sárgaság fog kialakulni. Terápiás endoszkópos beavatkozás szükséges ebben az esetben.

Portális hipertenzió kialakulása ugyancsak jellemző lehet PC-vel komplikált AP esetében. Ez esetben a kompresszió vagy obstrukció a portális vénákat érinti és vagy a ciszta, vagy a cisztával együtt járó CP okozza az elzáródást. Utóbbi esetben sebészeti beavatkozás szüntetheti meg a kompressziót (97).

5. PhD tézis motivációja, célkitűzések

Mind az AP, mind a CP eseteiben nagy számban előforduló PC miatt, illetve a PC fentebb említett jelentősége (komplikációk, magas mortalitás, életminőséget rontó tényezők) miatt az entitás kezelése és prognosztikai faktorainak feltérképezése kiemelkedő fontossággal bír. Célkitűzésünk volt, hogy a PC-re hajlamosító tényezőket felderítsük egy multicentrikus, nemzetközi regiszterből vett adatokból készített kohorsz vizsgálatban. Továbbá a kezelésben alkalmazott fent említett modalitások közti összehasonlítás is célunk volt, melyhez meta-analitikai eszközöket használtunk.

6. Vizsgálatok

6.1. A hasnyálmirigy PC rizikófaktora és prognosztikus értéke


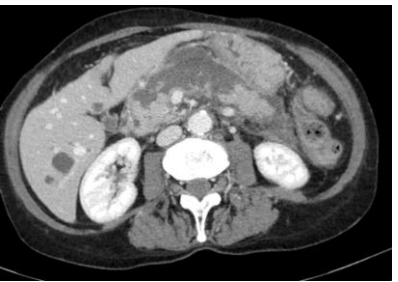

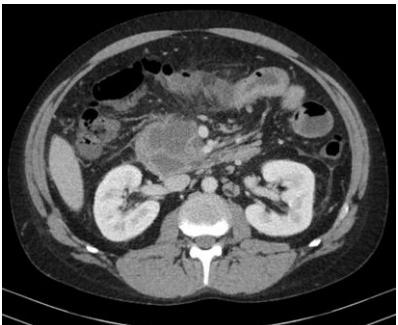
6.1.1. Módszertan

Az adatforrás és a betegek jellemzői

Kohorsz vizsgálatunkhoz az adatokat a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (Hungarian Pancreatic Study Group = HPSG) által vezetett multicentrikus nemzetközi AP regiszterből gyűjtöttük ki. Az adatok lekérdezésének időpontjában (2020. október) nyilvántartásunk 2461 AP-s esetet tartalmazott 13 ország 34 kórházából 2012 és 2020 közötti időtartamból. Minden betegnél a 2012-es módosított Atlanta klasszifikáció alapján történt az AP diagnózisa, illetve a súlyosság megítélése is (31). Összesen 2275 AP eset tartalmazott értékelhető információkat a hasnyálmirigy morfológiájáról. A betegek megfelelő csoportba sorolásához, ciszta jelenlétének felderítéséhez a hasi ultrahang, CT, EUH vagy MRCP leleteket elemeztük radiológus szakorvos segítségével. Azokat a betegeket, ahol a legfrissebb képalkotó vizsgálat nem mutatott PC képződést, a "nincs PC" (NO-P) csoportba soroltuk. A kórházi tartózkodás első négy napjában PC-pozitív képalkotó vizsgálattal rendelkező betegeket a "régóta pszeudociszták" (OLD-P) csoportba soroltuk. Ezzel szemben azokat a betegeket, akiknél a PC az ötödik vagy azt követő napon került diagnosztizálásra az "új pszeudociszták" (NEW-P) csoportba soroltuk. A betegek 28,4%-ának volt egy, míg 71,6%-ának legalább két képalkotó vizsgálata volt a betegség lefolyása alatt.

A PC-k azonosítása

A prospektíven gyűjtött betegadatokat fent felsorolt képalkotó vizsgálatainak áttekintése alapján történt a betegek csoportba sorolása. Ez a folyamat szakképzett, az AP ellátásában és képalkotó diagnosztikájában jártas radiológus szakorvos segítségével történt. Az álciszták azonosítása a 2012-es felülvizsgált Atlanta klasszifikáció morfológiai ajánlásain alapult, mely a folyadék- és nekrotikus gyülemeket négy csoportba sorolta, nevezetesen az akut hasnyálmirigy-folyadékgyülem (APFC), az akut nekrotikus folyadékgyülem (ANFC), a PC és a demarkált dekrózis nekrosis (WON). Elemzésünkbe csak a PC-vel diagnosztizált eseteket vettük be.

CT képek és diagnózisok		2012-es revidált Atlanta klasszifikáció szerinti definíció
	akut pankreatikus folyadékgyülem (APFC)	<ul style="list-style-type: none"> • általában a hasnyálmirigy-gyulladás korai fázisában alakul ki • nincs jól definiált fala • homogén • a retroperitoneum fascia lemezei által közrefogott • lehet többszörös • a legtöbb steril marad és spontán módon felszívódik
	Akut nekrotikus folyadékgyülem (ANFC)	<ul style="list-style-type: none"> • általában az első négy hét alatt alakul ki, • különböző mennyiségű folyadékot és nekrotikus törmelékot tartalmaz • nekrotizáló gyulladásból fejlődik ki • összefüggésben lehet a pankreász fővezeték sérülésével
	Pankreász pszeudociszta (PC)	<ul style="list-style-type: none"> • jól definiált fallal körülvett entitás, amely nem tartalmaz szilárd megjelenésű elemet • részben vagy egészben elhelyezkedhet a hasnyálmirigy belül • Morfológiai jegyek alapján diagnosztizálható
	Demarkált nekrozis (WON)	<ul style="list-style-type: none"> • jól definiált fallal körülvett, nekrotikus törmelékot is tartalmazó folyadékgyülem • általában a gyulladást követő négy hét után alakul ki

I. ábra: A folyadékgyülemek Atlanta klasszifikáció alapján történő felosztásának kritériumrendszere. (A Pécsi Tudományegyetem Orvosi Képközpont Klinikai Képanyaga, Dr. Faluhelyi Nándor közreműködésével)

A kohorsz reprezentativitása

Az elemzett kohorsz reprezentativitását úgy értékeltük, hogy összehasonlítottuk a 2461 beteg (teljes kohorsz) és a 2245 beteg (elemzett kohorsz) közti különbségeket a főbb kimenetek és befolyásoló tényezőket figyelembe véve. Nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között az életkor, a nem, a súlyosság, a kórházi kezelés hossza és a hasnyálmirigy-gyulladás etiológiája tekintetében. (1. számú függelék)

Az adatok minősége

A gyűjtött adatok pontosságát és minőségét egy négy szintű minőségellenőrzési rendszer biztosította, korábbi tanulmányaink példájára (1, 98-103). A módszertan lényegét négy különálló személy adja, akik önállóan átnézik a gyűjtött adatok hitelességét. Ezen személyek között két orvos és két egészségügyi adminisztrátor kolléga található. Az utolsó szint célszerűen az ellátást végző szakorvos. 111475 potenciálisan gyűjthető változóból 95873 volt elérhető, ami 86%-os eredménynek felel meg (2. számú függelék).

Statisztikai analízis

A statisztikai elemzést a következő statisztikai tesztek felhasználásával végeztük: diszkrét és nem normálisan eloszlású folytonos változók esetén Kruskal-Wallis próbát 0,05 szignifikancia szinttel, majd Dunn szerinti post-hoc tesztet hajtottunk végre Holm-Šídák szerinti p-érték korrekcióval, mely esetben a p érték szignifikancia szintje 0,025 volt. A kategorikus változók esetében meghatároztuk az egyes csoportok előfordulási gyakoriságát. Ezekben az esetekben a változók közötti kapcsolatok elemzésére Chi-négyzet tesztet, vagy nem független változónál Fisher-egzakt tesztet végeztünk. A 0,05-nél kisebb ($\leq 0,05$) p-értéket statisztikailag szignifikánsnak határoztuk meg. Valamennyi elemzést az R studio 1.3.1073 alkalmazásával (104), Dunn tesztjeit pedig a dunn.test csomag segítségével (105) hajtottuk végre biostatistikus kolléga konzultációjával és segítségével.

A klinikai vizsgálat etikai jóváhagyása

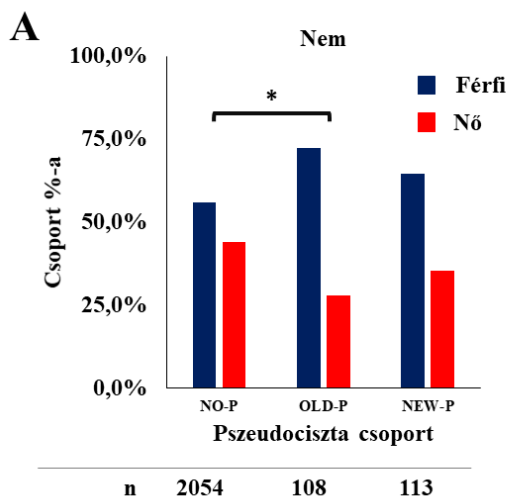
A tanulmányt az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (TUKEB) hagyta jóvá (22254-1/2012/EKU). Minden résztvevő írásos, tájékozott beleegyezést adott a vizsgálatban való részvételhez.

6.1.2. Eredmények

Férfi nem és alkoholos etiológia asszociációja az OLD-P csoporttal

A 2275 esetből a betegek 57%-a, 56,1% -a, 72,2% -a, 64,6% -a férfi volt a teljes kohort, NO-P, az OLD-P és a NEW-P csoportban. Az OLD-P csoportban a betegek túlnyomórészt férfiak

voltak a NO-P csoporthoz képest (72,2% vs. 56,1%, $p = 0,0014$). Az átlagos életkor $56,1 \pm 17,1$ volt a NO-P-ben, $55,0 \pm 13,7$ az OLD-P-ben és $59,6 \pm 13,2$ év volt a NEW-P csoportban. A NO-P és a NEW-P csoportban az etiológiai tényezők megoszlása nem különbözött az egész kohorszhoz viszonyítva. Az alkoholos etiológia azonban domináns volt az OLD-P csoportban (35,2% vs. 19,8%), míg a biliáris eredet kevésbé volt gyakori (22,2% vs. 41,8%) a NO-P csoporthoz képest (2. ábra).



C

CSOPORTOK	NO-P (n=2054)		OLD-P (n=108)		NEW-P (n=113)	
	Darab	%	Darab	%	Darab	%
Biliáris	858	41,8	24	22,2	40	35,4
Biliáris és hypertrigliceridémias	8	0,4	0	0,0	1	0,9
Alkohol okozta	406	19,8	38	35,2	19	16,8
Alkohol és hypertrigliceridémia okotra	47	2,3	5	4,6	5	4,4
Alkohol és biliáris eredetű	31	1,5	1	0,9	3	2,7
Ismeretlen eredtű	474	23,1	25	23,1	33	29,2
Hypertrigliceridémia	74	3,6	0	0,0	2	1,8
ERCPutáni	39	1,9	0	0,0	2	1,8
Egyéb	117	5,7	15	14,0	8	7,1

B

Csoport	n	%	Kor (évek) átlag (\pm SD)
NO-P	2054	90,3	56.1 (\pm 17.1)
OLD-P	108	4,7	55.0 (\pm 13.7)
NEW-P	113	5,0	59.6 (\pm 13.2)
TOTAL	2275	100	56.2 (\pm 16.8)

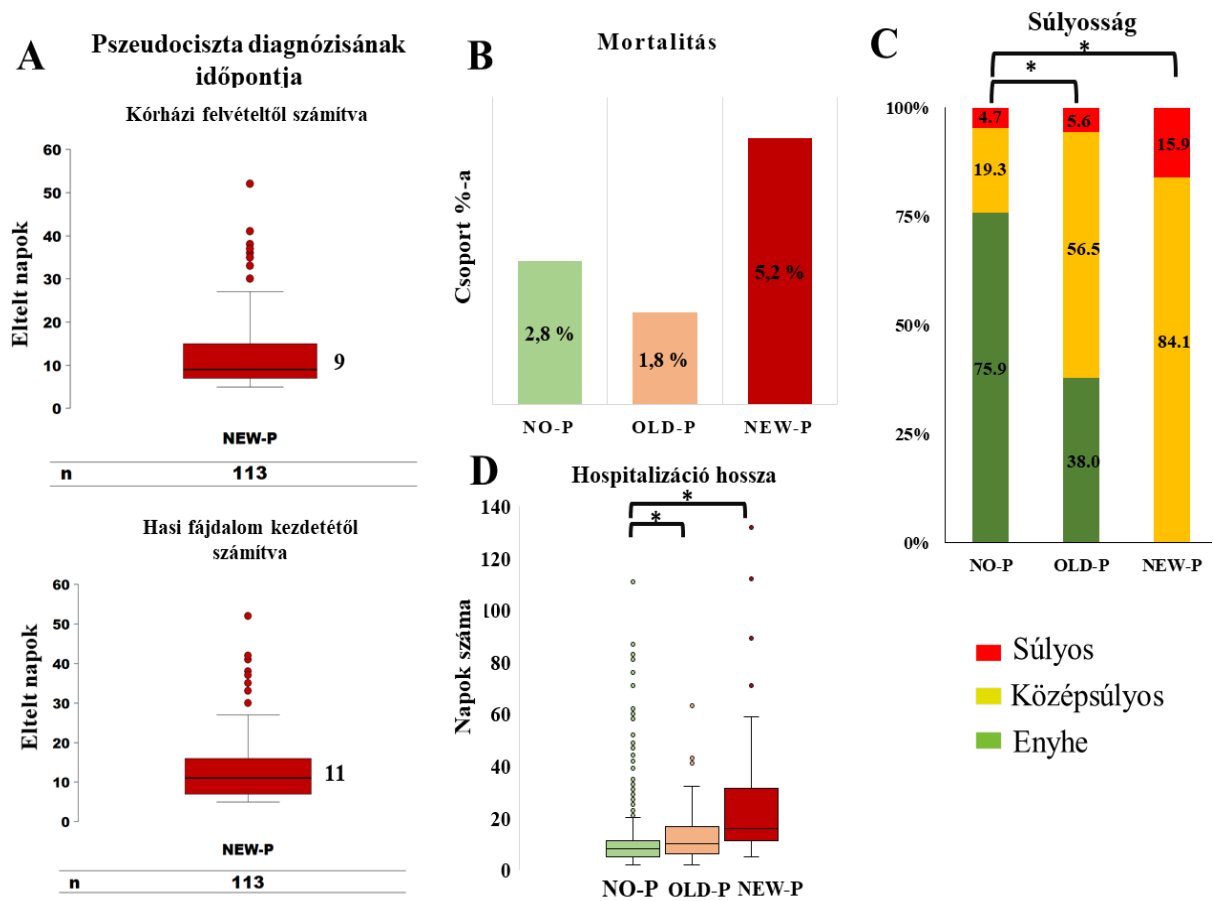
2. ábra: Demográfiai adatok. A) nemi megoszlás, B) kor, C) etiológia. Statisztikailag szignifikáns különbségeket *-al jelöltük. NO-P: nincs pszeudociszta csoport, OLD-P: régi pszeudociszta csoport, NEW-P: új pszeudociszta csoport. ERCP: endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia

A NEW-P 63% -a az első két hétben diagnosztizálható.

A kohorszunkban az újonnan kifejlődött pszeudociszták (NEW-P) első kimutatásának mediánja a kórházi tartózkodás 9. napja volt (IQR1-3: 7-15), míg 11 nap (IQR 1-3: 7-16) volt a hasi fájdalom kezdetétől számítva (3. ábra, A panel).

A NEW-P és az OLD-P egyaránt rontja a betegség lefolyását, és hosszabb kórházi kezeléssel jár.

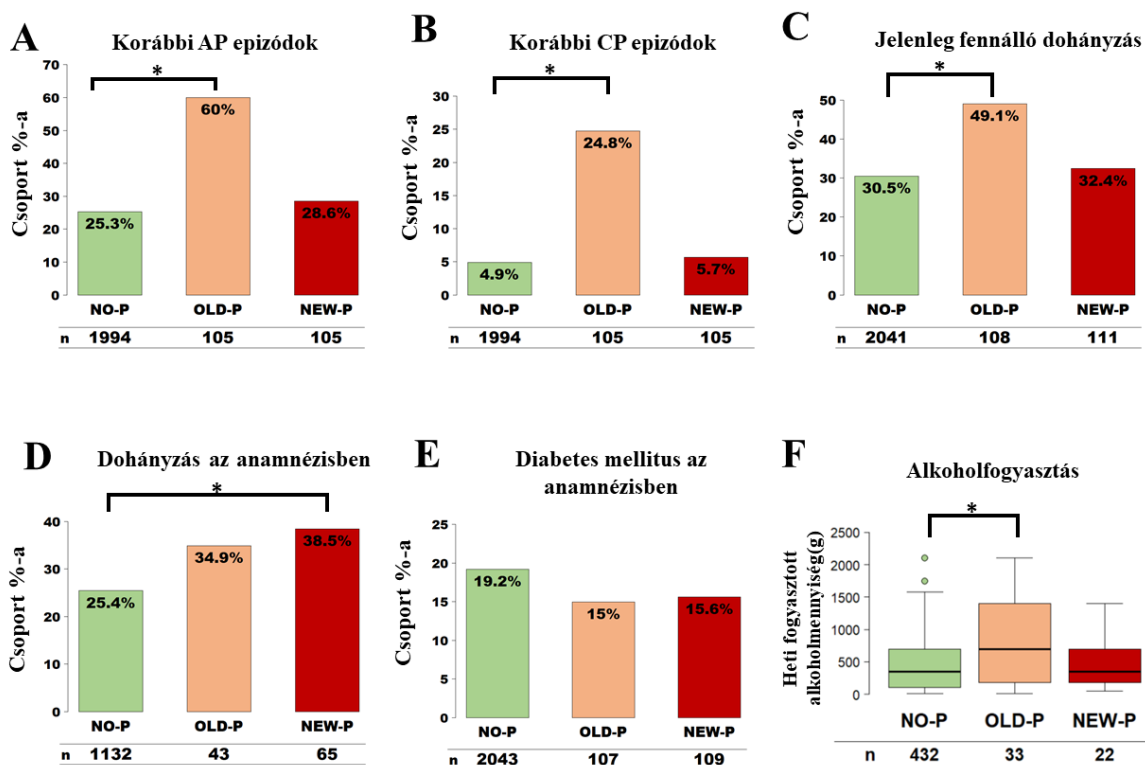
Az OLD-P esetében szignifikánsan több volt a középsúlyos AP-s eset, mint NO-P esetében (56,5% vs 19,33%; $p < 0,001$). Amennyiben egy AP-s epizód bármi nemű komplikációval jár középsúlyosnak kell tekinteni, ennek megfelelően nem meglepő, hogy a NEW-P csoportban nem észleltünk enyhe AP-s esetet, hiszen a PC is az AP egy lokális szövődménye. A betegek szignifikánsan nagyobb részében fejlődött ki az AP középsúlyos és súlyos lefolyása a NO-P csoporthoz képest ($p < 0,001$). A betegek szignifikánsan hosszabb ideig tartózkodtak kórházban mind az OLD-P (medián: 10 nap, IQR 1-3: 6.8-16.2, $p < 0.001$), mind a NEW-P (medián: 14 nap, IQR 1-3: 8-22, $p < 0,001$) csoportban, a NO-P csoporttal összehasonlítva (medián: 8 nap, IQR 1-3: 5-11). A mortalitást illetően nem tudtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket kimutatni a csoportok között, de a teljes mortalitás 5,2% volt a NEW-P csoportban, szemben a 2,8%-os teljes mortalitással a NO-P csoportban, ami arra utal, hogy lehetséges összefüggés van a teljes mortalitás és a NEW-P között (3. ábra, B,C,D panel).



3. ábra: Kimenetelek A) Pseudociszta diagnózisának időpontja a kórházi felvételtől és a hasi fájdalom kezdetétől számítva, B) teljes mortalitás, C) súlyosság a csoporton belüli százalékos megoszlás feltüntetésével, D) kórházi tartózkodás hossza. Statisztikailag szignifikáns különbségeket *-al jelöltük

Korábbi AP, CP, aktív dohányzás és az alkoholfogyasztás az OLD-P kockázati tényezői.

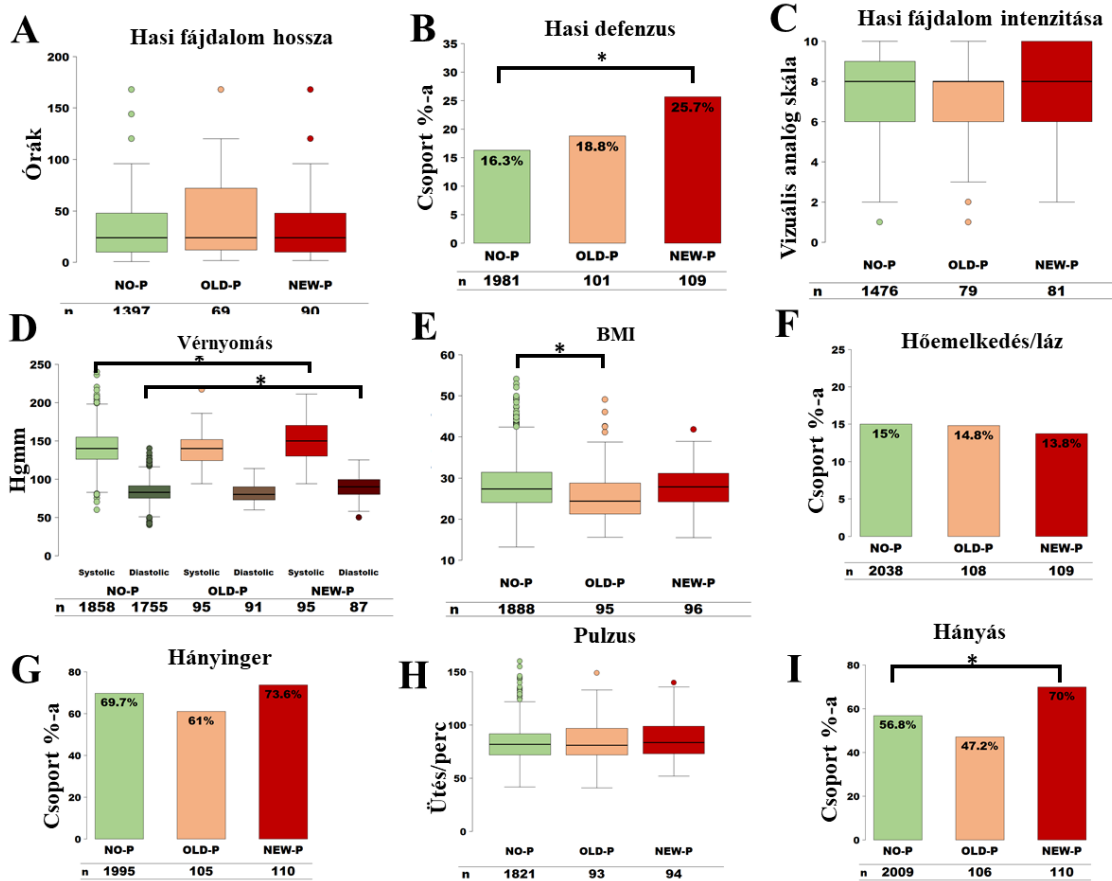
Korábbi AP epizód ($p < 0,001$), a CP már meglévő diagnózisa ($p < 0,001$), az aktív dohányzás ($p < 0,001$) és az alkoholfogyasztás (egység / hét) ($p = 0,014$) szignifikánsan több OLD-P-s betegnél fordult elő a NO-P-hez hasonlítva. Másrészt a korábbi dohányzás az újonnan kialakuló PC-vel társult ($p = 0,029$). Nem tudunk kimutatni szignifikáns különbségeket diabétesz mellitusz tekintetében (4. ábra).



4. ábra: rizikó faktorok A) Korábbi akut hasnyálmirigy gyulladási epizód az anamnézisben, B) korábbi krónikus hasnyálmirigy gyulladás az anamnézisben, C) jelenleg fennálló dohányzás, D) korábbi dohányzás az anamnézisben, E) diabétesz mellitusz az anamnézisben, F) heti alkoholfogyasztás. Statisztikailag szignifikáns különbségeket *-al jelöltük

A felvételnél jelenlévő hasi védekezés, hányás, megnövekedett szisztolés és diasztolés vérnyomás a NEW-P kockázati tényezője.

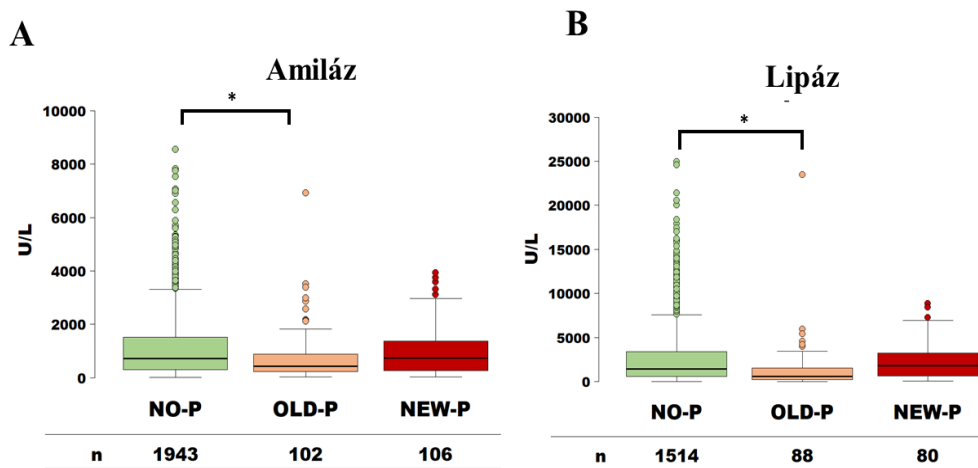
Jelentős különbséget találtunk a NEW-P és a NO-P összehasonlításában a hasi védekezés (25,7% vs 16,3%, $p = 0,0155$), a diasztolés vérnyomás ($88,38 \pm 15,06$ Hgmm vs $84,14 \pm 14,03$ Hgmm, $p = 0,0051$), a szisztolés vérnyomás ($150,89 \pm 27,28$ Hgmm vs $140,70 \pm 22,98$ Hgmm, $p = 0,0035$) és hányás (70% vs. 56,8%, $p = 0,0088$) tekintetében (5. ábra).



5. ábra: felvételnél jelenlévő tünetek, fizikális jelek A) hasi fájdalom hossza, B) hasi védekezés, C) hasi fájdalom intenzitása, D) vérnyomás, E) testtömeg index (BMI), F) Hőemelkedés/láz jelenléte, G) hányinger, H) pulzus, I) hányás. Statisztikailag szignifikáns eredményeket *-al jelöltük.

OLD-P-s betegek esetében alacsonyabb felvételi amiláz és lipáz szintek voltak jellemzőek

Figyelembe véve a felvételi laboratóriumi paramétereket, az amiláz és lipáz szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az OLD-P csoportban, mint a NO-P csoportban ($770,6 \pm 989,3$ vs. 1094 ± 1129 , $p = 0,0003$), azonban ez a különbség eltűnt azon betegek kizárása után, akiknek visszatérő AP-jük volt, vagy CP-ben szenvedtek (6. ábra).



6. ábra: Felvételi amiláz és lipáz A) amiláz, B) lipáz. Statisztikailag szignifikáns különbségeket *-al jelöltük.

Az alacsonyabb testtömeg index (BMI) és a laboratóriumi paraméterek az OLD-P-ben jelezhetik az alultápláltságot

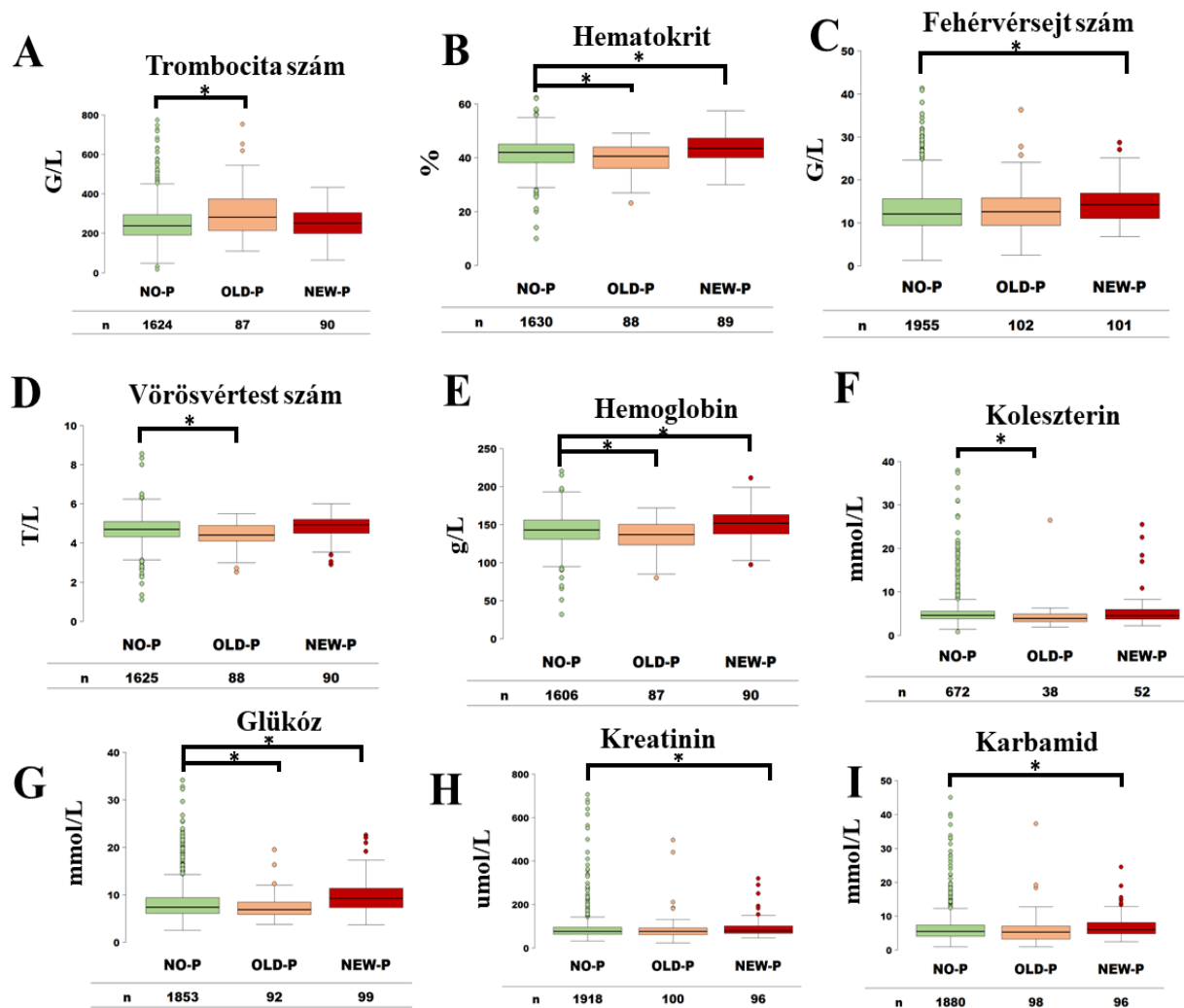
Felvételi paramétereket tekintve az OLD-P csoportban a betegek BMI-je szignifikánsan alacsonyabb volt ($25,84 \pm 6,63$) a NO-P csoporthoz képest ($28,09 \pm 5,95$, $p < 0,001$) (5. ábra). A glükóz ($7,436 \pm 2,433$ vs. $8,338 \pm 3,569$, $p = 0,0178$) és a koleszterin ($4,593 \pm 3,82$ vs. $5,465 \pm 4,02$, $p = 0,0081$) szintje ugyancsak szignifikánsan alacsonyabb volt az OLD-P csoportban, összehasonlítva az NO-P-vel (7. ábra).

Csökkent vörösvértest-paraméterek és megnövekedett trombocitaszám összefüggésben állnak az OLD-P csoporttal

A vörösvérsejt szám ($4,417 \pm 0,6212$ vs. $4,699 \pm 0,6231$, $p = 0,0002$), hemoglobin ($135,6 \pm 09,90$ vs. $142,9 \pm 18,9$, $p = 0,0017$), hematokrit ($39,88 \pm 5,363$ vs. $41,65 \pm 5,079$, $p = 0,0045$) szintje alacsonyabb volt, míg a trombocita szám ($305 \pm 128,7$ vs. $249,6 \pm 88,73$, $p = 0,0001$) magasabb volt az OLD-P csoportban az NO-P csoporthoz képest (7. ábra).

A megnövekedett fehérvérsejtszám, a hemoglobin, a hematokrit, a glükóz, a vér karbamid-nitrogénje, az LDH és a kreatinin szintje összefügg a NEW-P-vel

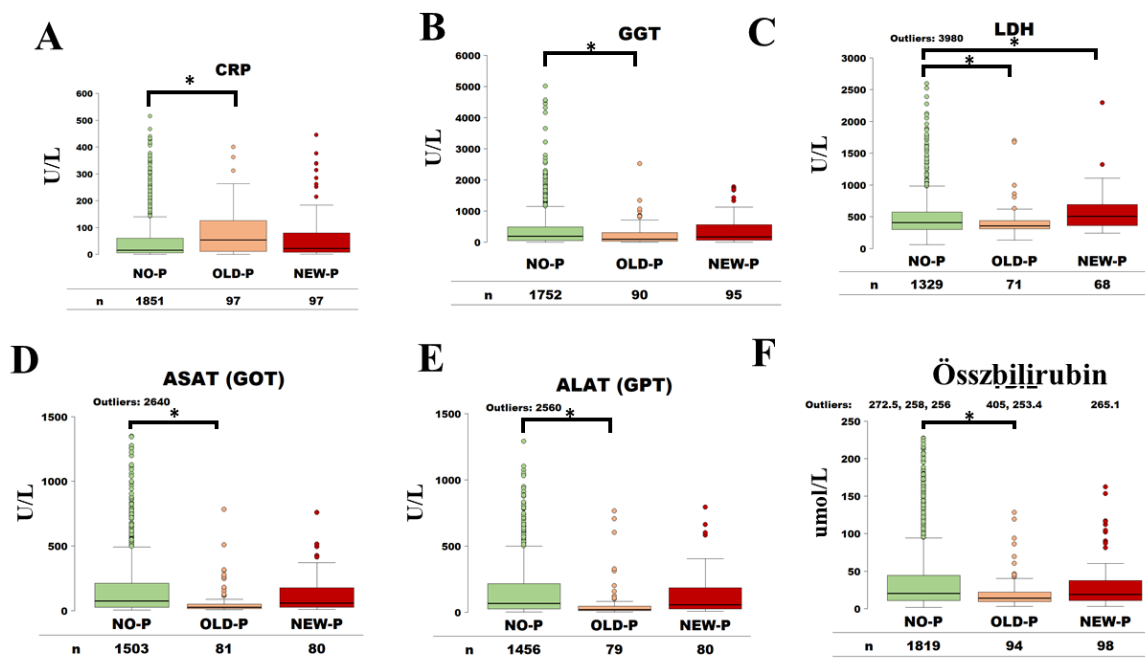
A NEW-P csoportba felvett betegeknél szignifikánsan magasabb volt a fehérvérsejtszám ($14,57 \pm 4,411$ vs. $12,89 \pm 4,956$, $p = 0,0001$), hemoglobin ($150,1 \pm 20,38$ vs. $142,9 \pm 18,9$, $p = 0,0001$), hematokrit ($43,08 \pm 5,445$ vs. $41,65 \pm 5,079$, $p = 0,0043$), glükóz ($9,717 \pm 3,633$ vs. $8,338 \pm 3,569$, $p < 0,001$), karbamid-nitrogén ($7,07 \pm 3,702$ vs. $6,313 \pm 3,837$, $p = 0,0125$), laktát-dehidrogenáz ($592,2 \pm 319,5$ vs. $486,2 \pm 315,5$, $p = 0,0002$) és a kreatininszint ($7,07 \pm 3,702$ vs. $6,313 \pm 3,839$, $p < 0,0125$) (7. ábra).



7. ábra: felvételtkorai laborparaméterek I. A) trombocita szám, B) hematokrit, C) fehérvérsejt szám, D) vörösvértest szám, E) hemoglobin, F) koleszterin, G) glükóz, H) kreatinin, I) karbamid. Statisztikailag szignifikáns különbségeket *-al jelöltük.

Felvételkor az LDH, GOT, GPT, az összbilirubin és a gamma GT számított átlagai alacsonyabbak voltak, míg a CRP szintek átlaga magasabb volt az OLD-P csoportban.

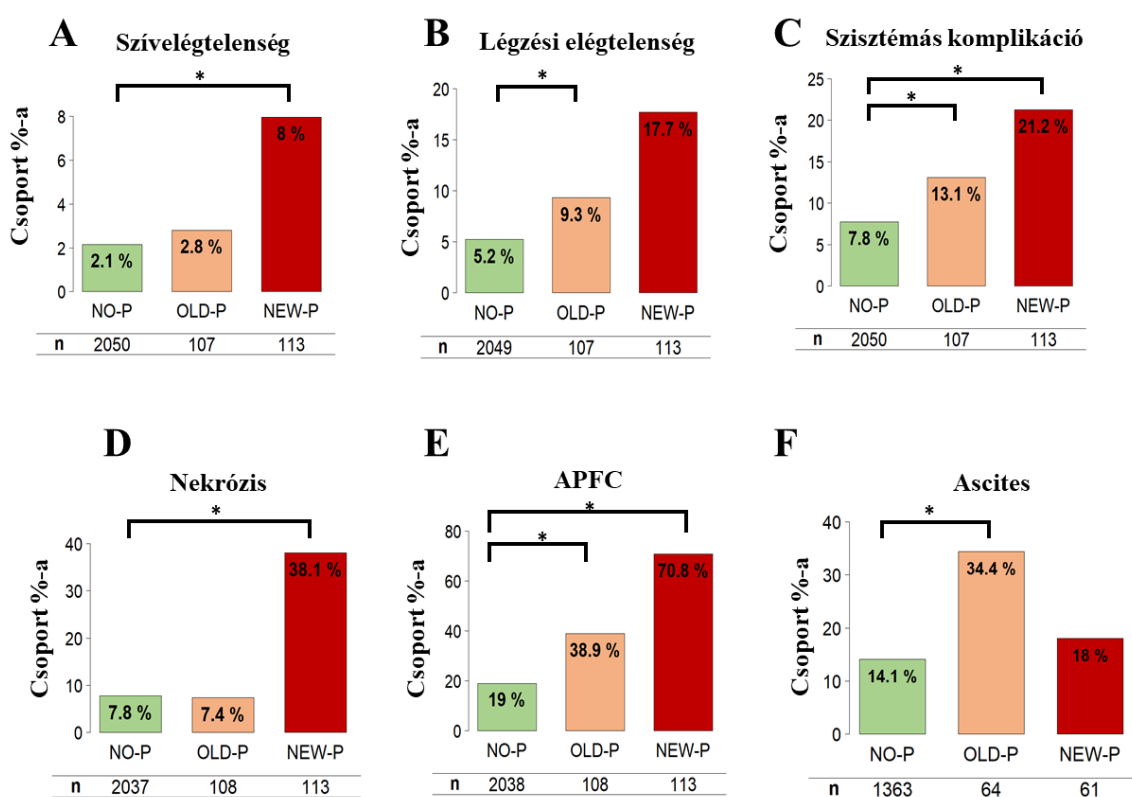
A laktát-dehidrogenáz ($420,6 \pm 258,7$ vs. $486,2 \pm 315,5$, $p = 0,01$), a GOT ($68,69 \pm 117,7$ vs. $156,2 \pm 208,1$, $p < 0,001$), GPT ($69,03 \pm 141,2$ vs. $154,7 \pm 199,6$, $p < 0,001$), az összbilirubin ($27,83 \pm 50,67$ vs. $35,81 \pm 39,28$, $p = 0,0005$) és a GGT ($245,2 \pm 372,2$ vs. $362,9 \pm 489,8$, $p < 0,001$) alacsonyabb volt az OLD-P csoportban, ami az etiológiai különbségekre vezethető vissza. Ezen felül a CRP ($78,48 \pm 82,94$ vs. $49,97 \pm 75,32$, $p < 0,001$) szint magasabb volt az OLD-P csoportban, mint az NO-P csoportban (8. ábra).



8. ábra: felvételi laborparaméterek II. A) CRP, B) GGT, C) LDH, D) ASAT (GOT), E) ALAT (GPT), F) összbilirubin. Statisztikailag szignifikáns eredményeket *-al jelöltük.

A szisztémás és lokális szövődmények mind az OLD-P, mind a NEW-P esetében gyakoribbak.

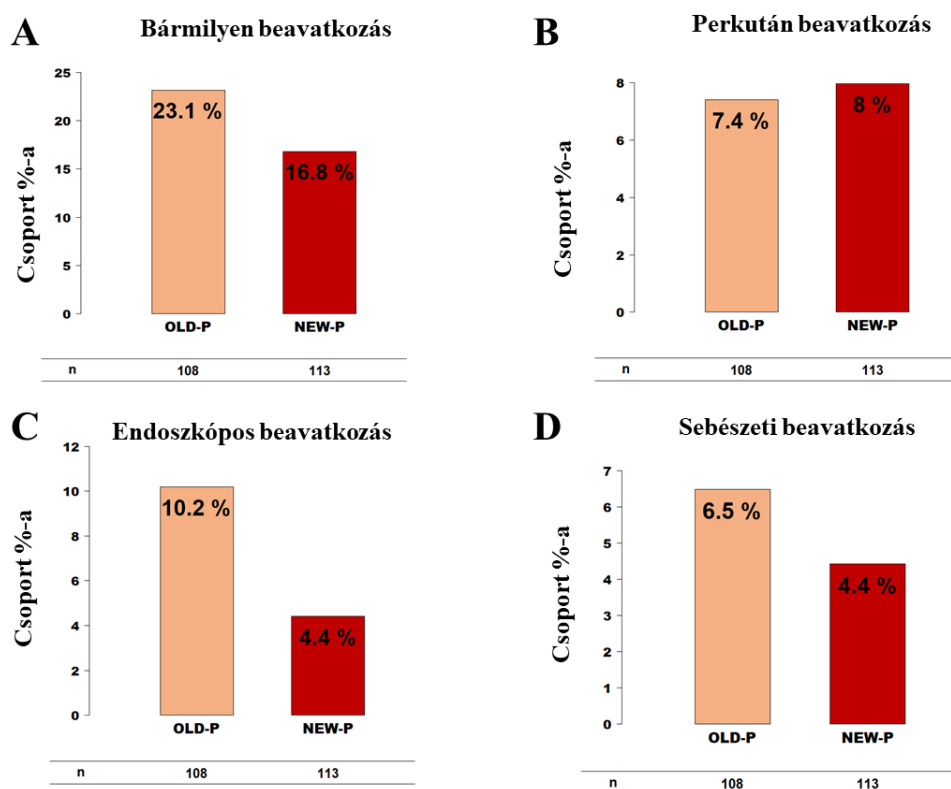
Ami a szövődeményeket illeti, az OLD-P-ben a NO-P-hez képest magasabb arányban fordult elő akut hasnyálmirigy-folyadékgyülem (38,9% vs. 19% $p < 0,001$), ascitesz (34,45 vs. 14,1% $p < 0,001$), szisztémás szövődemény (13,15 vs. 7,8% $p = 0,0113$), légzési elégtelenség (9,3% vs. 5,2% $p = 0,0182$), ugyanakkor a CRP szint is magasabb értéket ért el a bent fekvés alatt ($167 \pm 104,3$ vs. $147,8 \pm 118,3$, $p = 0,0141$) A NO-P csoporthoz képest. Emellett NEW-P-ben magasabb volt az APFC (70,8 vs. 19% $p < 0,001$), nekrozis (38,1 vs. 7,8% $p < 0,001$), szisztémás szövődmények (21,2 vs. 7,8% $p = 0,0245$) előfordulása, mint a NO-P csoportban.



9. ábra: komplikációk A) szívelégtelenség, B) légzési elégtelenség, C) bármilyen szisztémás komplikáció, D) nekrozis, E) akut hasnyálmirigy folyadékgyülem, F) ascites. A statisztikailag szignifikáns eredményeket *-al jelöltük.

Minden negyedik OLD-P-ben szenvedő beteg, míg minden hatodik NEW-P-s beteg beavatkozást igényelt.

A hasnyálmirigy PC megszüntetésére irányuló beavatkozásokat 44 esetben hajtottuk végre kohorszunkban. A két csoport összehasonlításában nem volt szignifikáns különbség a beavatkozások típusa között; a beavatkozások aránya azonban magasabb volt az OLD-P csoportban (23,1%), szemben a NEW-P csoportban (16,8%).



10. ábra: Beavatkozások A) bármimű beavatkozás, B) perkután beavatkozás, C) endoszkópos beavatkozás, D) sebészeti beavatkozás.

6.1.3. Diskusszió

Eredményeink közül az egyik legszámottevőbb, hogy a hasnyálmirigy PC-k nagy részét a korábban leírásra került négy hetes időpont előtt is diagnosztizálni lehet. A 2012-es felülvizsgált Atlanta klasszifikáció nem állítja, hogy az PC-eket csak négy héttel az AP után lehet diagnosztizálni; mindössze azt írja, hogy kialakulásuk leggyakrabban az említett időintervallum után következik be (31). Elemzésünk kimutatta, hogy a PC-k legalább felét diagnosztizálni lehetett a gyulladást követő első két hétben, az Atlanta klasszifikáció által javasolt radiológiai morfológiai jelek alapján. Emiatt javasoljuk a klasszifikációban leírt négy

hetes időintervallum rugalmas használatát a hasnyálmirigy folyadékgyülemek diagnosztizálásánál.

A fentebb említett okokból (csak négy hét után diagnosztizált PC) a késői diagnózison alapuló beavatkozások késleltetése lehet az egyik oka annak, hogy az új PC-hez hosszabb kórházi tartózkodás társult. A LoH és az OLD-P közötti kapcsolat azonban kiemeli az PC-k súlyosságára gyakorolt hatását, ami végül hosszabb kórházi ápolást is eredményez. Míg a mortalitás elemzése nem mutatott statisztikai szempontból szignifikáns különbséget, az OLD-P és a NEW-P csoportban megnövekedett halálozási arányt figyeltünk meg a NO-P csoporthoz képest, ami II. típusú statisztikai hibára utalhat, vagyis az alacsony esetszám miatt nem látjuk feltételezhetően a PC mortalitásra gyakorolt statisztikailag is szignifikáns hatását. Ezenkívül a szisztémás szervi elégtelenségek magasabb aránya mindkét csoportban a NO-P betegekhez képest szintén hozzájárulhat a mortalitás növekedéséhez.

Elemzésünk alapján a korábbi dohányzás, valamint megváltozott laboratóriumi paraméterek szerepelhetnek, mint kockázati tényezők új PC kialakulása kapcsán. Így amennyiben AP-s beteg esetén jelen vannak az említett laborparaméterek kóros értékei, további képalkotó vizsgálatok elvégzése lehet indokolt, a laborértékekben jelzett, de még nem diagnosztizált folyadékgyülem feltérképezésére.

A ciszta kialakulásában szerepet játszó toxikus hatások közül kiemelendő az alkohol, illetve a dohányzás. Ez a mi vizsgálatunkban is megnyilvánul, mivel az alkoholos eredet nagyobb arányban volt jelen az OLD-P csoportban, emellett a korábbi dohányzás is nagyobb számban volt jelen a NEW-P csoportban a NO-P csoporthoz viszonyítva. Az alkoholos etiológiát Cui és munkatársai is kiemelték a ciszták kialakulásával kapcsolatban. Továbbá Sharanya és munkatársainak kutatása megállapította, hogy az alkoholos etiológia, a férfi nem és a dohányzás kockázati tényezői a CP-nek, amely a hasnyálmirigy PC-k kialakulásának is alapja (106). Az alkoholos etiológia és a ciszták kialakulásának összefüggését egy indiai prospektív kohorsz tanulmány is megállapította, ahol a betegek 65,6%-ának kórtörténetében szerepelt az alkoholfogyasztás (107). Egy multicentrikus és multinacionális (Németország, Olaszország és az Amerikai Egyesült Államok) tanulmány Lankisch és munkatársainak tollából is megerősítette, hogy az alkoholfogyasztás összefüggésben van a ciszták kialakulásával (17). Ezt a megállapítást alátámasztja egy Kínából származó retrospektív elemzés is, ahol az alkoholos etiológiát ($p = 0,031$) és a CP-t ($p = 0,006$) azonosították a ciszták kialakulásának kockázati tényezőjeként. Az alkoholfogyasztással járó több PC valószínűleg az alkohol acináris és duktális sejtekre gyakorolt közvetlen toxikus hatásának tudható be. Mind az alkohol, mind a

dohányzás emelt intracelluláris kalcium- és adenzin-trifoszfát szintet eredményez és mitokondriális permeabilitási tranzíciós pórus (mitochondrial permeability transition pore = MPTP) gátlást okoz (108-110), ami mindkét exokrin sejttípus nekrozisához vezet (8, 111, 112). Ez megzavarhatja az epiteliális gát integritását, ami a duktális folyadék szivárgását okozhatja a hasnyálmirigy körüli, illetve a hasnyálmirigyen belüli térbe.

A korábbi gyulladásos epizódok és a hasnyálmirigy krónikus gyulladásai fokozott kockázatot jelentenek az OLD-P-re. Eredményeink összhangban vannak egy dél-koreai kohorsz vizsgálattal, ahol az AP és CP akut epizódok után az PC-k teljes előfordulási gyakorisága 18,3% volt (n = 74/405) (113). A PC-k sokkal gyakrabban alakultak ki CP-vel diagnosztizált betegeknél, mint AP-ben szenvedő betegeknél (41,5% vs. 14,6%, p <0,001).

Vizsgálatunkban a NEW-P összefüggésben volt a hasi védekezéssel, a hányással és a megnövekedett vérnyomással, valamint a súlyosabb betegségek kimenetelével. Sajnos a kohorsz elemzésünk nem tette lehetővé, hogy megvizsgáljuk az ok-okozati összefüggést ezekben az asszociációkban.

Korábban beszámoltunk arról, hogy a metabolikus szindrómának nevezett állapotcsoport, azon belül is a diabétesz mellitusz, a magas vérnyomás és az elhízás káros hatással van a hasnyálmirigy-gyulladás lefolyására (100). Másrészt azt találtuk, hogy a krónikus hasnyálmirigy gyulladásban szenvedő betegek (OLD-P csoport) BMI-je alacsonyabb volt, jelezve az alultápláltság nagyobb mértékét ebben a csoportban. Az alultápláltságot tükrözik a felvételi laboratóriumi paraméterek is, vagyis a csökkent hemoglobin, hematokrit és koleszterinszint. Másrészt egy afroamerikai lakosságot leíró tanulmány megállapította, hogy az elhízás a ciszták kialakulásának kockázati tényezője (p = 0,06) (114). Munkacsoportunk korábbi meta-analízise a zsíros májbetegséget a cisztafejlődés további kockázati tényezőjeként írta le (115). Az OLD-P csoportban epe eredetű AP ritkábban fordult elő, mely megjelenik az alacsonyabb májfunkciós tesztek, például összbilirubin, glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz (GOT), glutamát-piruvát-aminotranszferáz (GPT) és GGT (gamma-glutamil-transzferáz) képében is. A hasnyálmirigy exokrin funkcióinak kimerülését az OLD-P csoportban az amiláz és a lipáz lényegesen alacsonyabb szintje jelzi, mivel krónikus gyulladás esetén csökken az acinus sejtek száma, amit az is alátámaszt, hogy a különbség eltűnik, ha a krónikus hasnyálmirigy eseteket és a visszatérő AP-s eseteket kizárjuk az elemzésből. Az acinus sejtek mennyiségének csökkenését és ezáltal a hasnyálmirigy zsugorodását visszatérő AP vagy CP esetén Steve és munkatársainak tanulmánya is támogatja (116). Az a tény, hogy az új PC-k

fokozott fehérvérsejtszámhoz és laktát dehidrogenázhoz kapcsolódnak, összefüggésben van a PC-k súlyosságára gyakorolt hatásával.

A fentieket kiegészítve a megnövekedett hemoglobin, hematokrit, vér karbamid -nitrogén és kreatinin valószínűleg a felvételtkor fennálló kiszáradásnak köszönhető. A NEW-P szisztémás szövődményeinek szignifikánsan nagyobb kockázatát részben az akut vesekárosodás okozza, amit a jelentősen emelkedett vér karbamid-nitrogén- és kreatininszint tükröz. A NEW-P csoport diabetogén állapotát a felvételi glükóz emelkedett szintje mutatja. Míg Akgül és munkatársai megállapították, hogy az alacsonyabb szérum kalciumszint előrejelző tényező lehet a hasnyálmirigy PC-k kialakulásához AP epizódot követően (117), elemzésünk nem talált ilyen összefüggést. Másrészt támogatjuk Cui és munkatársainak eredményeit a megnövekedett LDH- és CRP szinteket illetően PC esetében. Azonban kiemelendő, hogy a mi esetünkben felvételi értékekről beszélünk, míg a fenti tanulmány 48 órás laboratóriumi értékekkel dolgozik.

Az Európai Gasztrointesztinális Endoszkópia Társaság (ESGE) ajánlása szerint a hasnyálmirigy PC-ken végzett beavatkozásokat akkor kell elvégezni, ha az tüneteket okoz vagy a folyadékgyülem fertőzötté válik. (89). A folyadékgyülemek kezelésének részletes elemzését a lentebb leírt meta-analízis taglalja részleteiben. Elemzésünk szerint a betegek kevesebb mint egyharmada igényelt beavatkozást. Ennek ellenére ez az arány magasabb volt az OLD-P csoportban, ahol több esetben végeztek endoszkópos beavatkozásokat, mint perkután vagy sebészeti módszereket. Érdekes módon a perkután intervenció gyakoribb volt a NEW-P csoportban, aminek oka feltételezhetően a PC lokalizációjában keresendő. Elemzésünk azonban nem vizsgálta ezt a kérdést.

Elemzésünk limitációi

Tanulmányunknak számos limitációja van. Bár minden adatot prospektív módon gyűjtöttünk össze, a klinikai kérdéseket utólagosan, retrospektív módon tettük fel. Az elemzésben több radiológus értékelte az esetekhez tartozó képalkotókat, mely heterogenitást okozhat. Ugyancsak a heterogenitáshoz járul hozzá, hogy több centrumból, illetve kórházból gyűjtöttünk eseteket, melyeknél a képalkotás technikája különbözhet. Ezen limitációkat egységes adatgyűjtési űrlapokkal igyekeztünk minimálisra csökkenteni. A képalkotási módszerek közé tartozott mind az UH, mind a CT, amelyek érzékenysége és specifitása a hasnyálmirigy PC-k diagnózisát tekintve eltérő. Ezenkívül azon kritériumok melyek alapján csoportokba soroltuk a PC-s eseteket, empirikus szakértői véleményen és ajánlásokon alapultak, mivel feltételeztük, hogy az első négy napban valószínűtlen egy új PC kialakulása.

Kutatási ajánlások

Míg elemzésünk számos aspektusra rávilágított az PC-vel kapcsolatban, célszerű lenne egy prospektív tanulmány, amely a pszeudociszták kialakulásának kockázati tényezőire és a diagnosztizált pszeudocisztákkal rendelkező betegek betegségmenetének prognosztikai tényezőire összpontosít.

Gyakorlati ajánlások

Eredményeink alapján azt javasoljuk, hogy a PC diagnosztizálásához ne alkalmazzuk kötelezően a felülvizsgált Atlanta osztályozásban leírt négy hetes időkeretet. Ezzel lehetővé válik a korábbi diagnózis és a lehetséges korábbi kezelést. Továbbá, figyelembe véve az alkohol és a dohányzás toxikus és PC-t előidéző hatását, a leszoktatási programoknak fontos helyet kell kapniuk az AP-s betegek utógondozásában. Figyelembe véve a súlyosságot és a lehetséges szervhibákat, az újonnan diagnosztizált PC-k nagyobb figyelmet igényelnek, mivel prognózisuk lényegesen rosszabb.

Következtetések

Az újonnan kifejlődő PC-k súlyosabb betegség lefolyással és a kórházi kezelés meghosszabbodásával járnak. Az új PC-k nagy része két héten belül fejlődik ki. A már meglévő PC-k magasabb alkoholfogyasztással és dohányzással járnak. Az a tény, hogy a CP gyakrabban kapcsolódik egy már meglévő PC-hez, kiemeli az után követés fontosságát.

6.2. A PC és WON kezelési modalitásainak összehasonlítása – meta-analízis

6.2.1. Módszertan

Metaanalízisünk kérdésének feltevéséhez a populáció-beavatkozás-kontroll-kimenetek (Population-Intervention-Control-Outcome [PICO]) mozaikszót használtuk. Azon vizsgálatokat válogattuk be, ahol a PC-ben vagy WON-ban (P) szenvedő betegeket műtéti, perkután vagy endoszkópos beavatkozással (I és C) kezelték, és legalább két kezelési módot hasonlítottak össze. Kimenetként a mortalitást, a klinikai sikert, a kiújulást, a szövődményeket, a kórházi kezelés hosszát (LOH) hasonlítottuk össze

A metaanalízist a Preferred Reporting Items for Systematic Review (PRISMA) irányelveknek (118) megfelelően készítettük el, és előzetesen a PROSPERO adatbázisba regisztráltuk (regisztrációs szám: CRD42018079200).

Keresési stratégia

A szisztematikus keresést a PubMed és az Embase elektronikus adatbázisokban hajtottuk végre 2018 decemberéig bezárólag, az alábbi keresési kulcsot használva: ("pancreatic pseudocyst" OR "walled off necrosis") AND (" drainage" OR "surgery" OR " percutaneous" OR " endoscopy") AND ("drainage" OR "surgery" OR "percutaneous" OR "endoscopy"). A következő szűrőket alkalmaztuk a keresés során: nyelv: angol, megjelenés dátuma: 1990-től 2018 decemberéig.

Beválogatási és kizárási kritériumok

Azon cikkek kerültek beválogatásra, amelyek legalább kettő beavatkozási modalitást összehasonlítottak a fentebb leírt kimenetek tekintetében, és ezen összehasonlításról adatot szolgáltatottak. Beválogattunk prospektív és retrospektív kontrollált megfigyeléses vizsgálatokat, valamint randomizált kontrollált vizsgálatokat is. Megfelelő adatokkal rendelkező konferencia absztraktok is beválogatásra kerültek. Nem angol nyelvű tanulmányokat, 1990 előtt publikált tanulmányokat, gyermekgyógyászati esetekre összpontosító tanulmányokat, eset leírásokat és a kombinált beavatkozásokkal végzett vizsgálatokat kizártuk.

Szelekciós folyamat

A találatokat az EndNote X7.4 szoftver (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) segítségével dolgoztuk fel. A duplikátumokat a szoftver segítségével eltávolítottuk, majd két szerző egymástól függetlenül szűrte le a találatokat először cím, majd absztrakt, végül teljes

szöveg alapján előre megbeszélte kritériumok szerint. Amennyiben ellentmondás volt a két szerző közt, konszenzus alapján született döntés a kérdéses tanulmány bevonásáról.

Az adatok kigyűjtése

A numerikus adatokat egy erre a célra tervezett Excel 2010 (Office 365, Microsoft, Redmond, WA, USA) munkafüzetbe gyűjtöttük ki. A vizsgálók az egyes publikációkból önállóan, egymástól függetlenül kigyűjtötték a releváns adatokat: az alanyok számát, a beavatkozásra vonatkozó adatokat, a mortalitást, a klinikai sikerességi arányt, a kiújulást, a szövődményeket, a beavatkozás utáni és a teljes LOH-t, valamint a kezelés költségeit, majd validálták ezeket az adatokat. Az egyet nem értékek konszenzus alapján kerültek feloldásra.

Statisztikai módszerek

Az ED, PD és SD páros összehasonlítását végeztük a kiújulás, a szövődmények, a mortalitás, a klinikai siker és az LOH tekintetében. A bináris és a folyamatos eredmények esetében esélyhányadosokat (OR) és súlyozott átlagkülönbségeket (WMD) számítottunk 95%-os konfidencia intervallumokkal (CI), a véletlenszerű hatás modellel (DerSimonian és Laird becslés), az eredményeket fasor ábrán (forest plot) ábrázoltuk. A statisztikai heterogenitást az I^2 statisztika és a χ^2 -teszt alkalmazásával elemeztük a valószínűségi értékek feltüntetésével. Mind a különbségek, mind pedig a heterogenitás megítélésénél a 0,05-nél kisebb p értéket tekintettük szignifikánsnak. Ahol a szórást és az átlagértéket nem jelentették az LOH esetében, azokat a medián, az interkvartilis és a tartomány alapján becsültük meg Xiang Wan (2014) (119) módszerével.

A tanulmányok minőségének értékelése

A cikkek minőségértékelését két szerző egymástól függetlenül végezte el, a kohorsz- és esetkontroll-vizsgálatok esetében a Newcastle-Ottawa skála használatával (120), a randomizált kontrollált esetekben pedig a Jadad-pontszám (121) felhasználásával.

Alcsoport elemzések

További célunk az volt, hogy a folyadékgyülemeket ne csak egy entitásként, hanem külön-külön is kezeljük és elemzést végezzünk csak a WON és a PC vonatkozásában. Összehasonlítottuk az endoszkópos beavatkozást továbbá a minimális invazív műtéttel, feltételezve, hogy a minimális invazív műtét jobb eredményeket nyújt, mint a nyitott műtét.

A bizonyítékok fokozatának értékelése

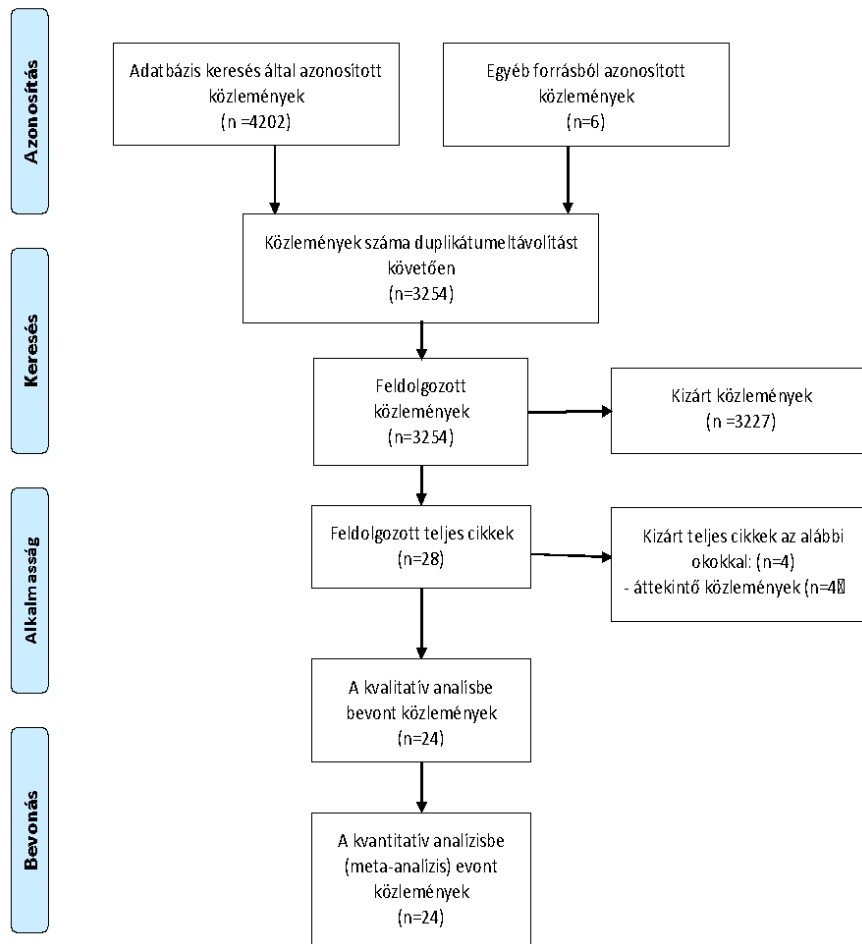
A Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) rendszert alkalmaztuk az ajánlásaink erősségének és eredményeink minőségének értékelésére (122).

6.2.2. Eredmények

A szelekciós folyamat eredménye



PRISMA 2009 Flow Diagram



Az Embase és a PubMed adatbázisban 1341, illetve 2863 cikket azonosítottunk. Végül 24 releváns cikk került be ezen meta-analízis kvantitatív szintézisébe (11. ábra).

A tanulmányok általános és demográfiai jellemzői

A 24 cikk között öt tanulmány csak konferencia-kivonat formájában volt elérhető. A kvantitatív szintézisbe két prospektív megfigyelési vizsgálatot, két randomizált kontrollált

vizsgálatot és 20 retrospektív megfigyeléses vizsgálatot vontunk be. A cikkek általános jellemzőinek részletes ismertetését az 1. táblázat tartalmazza. A közlemények demográfiai jellemzőit, a cisták tulajdonságait a 2. táblázat ismerteti.

Közlemény	Dizájn	Betegszám			Endoszkópos metodológia leírása	Nekrektómia	Klinikai sikeresség definíciója	Utánkövetés hossza (átlag)
		ED	PD	SD				
Adams és mtsi 1992	retrospektív	-	52	42	N/A	N/A	N/A	N/A
Akshintala és mtsi 2014	retrospektív	41	40	-	Konvencionális vagy EUH asszisztált transzmurális drenázs	Nem	A folyadékgyülem eredeti méretéhez képest legalább 50% csökkenés, és a panaszok megszűnése	ED: 909 nap PD: 671 nap
Barthel és mtsi 1993	retrospektív	54	39	29	pankreatikus sphincterotómia a striktúrák dilataciójával EUH alkalmazása mellett, vagy anélkül	Nem	N/A	N/A
Bopanna és mtsi 2017	RCT	30	-	30		Igen	A folyadékgyülem teljes megszűnése	22 hónap
Heider és mtsi 1999	retrospektív	-	66	66	N/A	N/A	Tünetek megszűnése, vagy a ciszta eltűnése képalkotó vizsgálaton	N/A
Johnson és mtsi 2009	retrospektív	24	7	30	transzmurális drenázs transzpapilláris drenázssal, vagy anélkül	Nem	A folyadékgyülem teljes megszűnése	ED: 10 hónap SD: 15 hónap
Keane és mtsi 2015	retrospektív	109	55	-	EUH irányított transzmurális drenázs	Nem	A folyadékgyülem teljes megszűnése, vagy 2 cm-nél kisebb méretre való csökkenése	ED: 11 hónap PD: 17 hónap
Khreiss és mtsi 2015	retrospektív	20	-	20	cisztogasztrosztóma, dupla pigtail sztent, vagy SEMS	Nem	Re-intervenció szükségességének hiánya	ED: 16 hónap SD: 6 hónap
Kumar és mtsi 2014	prospektív	12	12	-	N/A	Igen	Tünetek megszűnése	ED: 1,9 év SD: 2,8 év
Melman és mtsi 2008	retrospektív	45	-	38	cisztogasztrosztómia, dupla pigtail sztent	Nem	Tünetek vagy a folyadékgyülem teljes megszűnése	N/A
Morton és mtsi 2005	retrospektív	-	8121	6409	N/A	N/A	N/A	N/A
Naoum és mtsi 2003	retrospektív	-	3	9	N/A	N/A	N/A	N/A
Nealon és mtsi 2002	retrospektív	-	50	148	N/A	N/A	N/A	N/A
Nq és mtsi 1998	retrospektív	-	17	13	N/A	N/A	Folyadékgyülem megszűnése	N/A
Pan és mtsi 2015	retrospektív	410	13	377	transzmurális drenázs	Nem	Folyadékgyülem megszűnése	N/A
Rana és mtsi 2015	retrospektív	26	-	25	EUH irányított transzmurális drenázs	Igen	Folyadékgyülem és a tünetek megszűnése	ED: 22,3 hónap SD: 31 hónap
Redwan és mtsi 2017	prospektív	35	-	36	transzmurális, vagy transzpapilláris drenázs	Nem	Tünetek vagy a folyadékgyülem teljes megszűnése	Legalább 6 hónap
Saluja és mtsi 2016	retrospektív	35	-	20	cisztogasztrosztómia	Nem	N/A	N/A
Saul és mtsi 2015	retrospektív	21	-	43	EUH irányított drenázs, dupla pigtail sztent	Nem	A folyadékgyülem teljes megszűnése, vagy 2 cm-nél kisebb méretre való csökkenése	ED: 270 nap SD: 580 nap
Siddiqui és mtsi 2017	retrospektív	42	-	39	EUH irányított cisztogasztrosztómia	Nem	Re-intervenció szükségességének hiánya	N/A
Spofford és mtsi 2011	retrospektív	12	-	15	N/A	Igen	Tünetek megszűnése	ED: 13,4 hónap, SD: 38,5 hónap
Tan és mtsi 2018	retrospektív	48	135	164	N/A	N/A	Folyadékgyülem megszűnése	Legalább 3 hónap
Varadarajulu és mtsi 2013	RCT	20	-	20	cisztogasztrosztómia	Nem	Folyadékgyülem és tünetek megszűnése	24 hónap
Varadarajulu és mtsi 2008	retrospektív	20	-	10	EUH irányított cisztogasztrosztómia	Nem	Folyadékgyülem és tünetek megszűnése	Legalább 3 hónap

1. táblázat: A beválogatott közlemények általános jellemzői. ED: endoszkópos drenázs, PD: perkután drenázs, SD: sebészeti drenázs, N/A: információ nem elérhető, RCT: randomizált klinikai vizsgálat, EUH: endoszkópos ultrahang, SEMS: öntáguló metál szten

Közlemény	Nem (F/N)			Kor (átlag; év)			Ciszta mérete (átlag, cm)			WON-al kezelt betegek száma		
	ED	PD	SD	ED	PD	SD	ED	PD	SD	ED	PD	SD
Adams és mtsi 1992	-	44/8	29/13	-	43,2	45,5	-	N/A	N/A	-	0	0
Akshintala és mtsi 2014	28/13	26/14	-	47,1	52,7	-	9,5	9,4	-	0	0	-
Barthet és mtsi 1993	125/18 (összes beteg)			N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0
Bopanna és mtsi 2017	16/14	-	20/10	53,4	-	48,3	N/A	-	N/A	0	-	0
Heider és mtsi 1999	-	41/25	45/21	41 (összes beteg)			-	8,2	7,4	-	0	0
Johnson és mtsi 2009	N/A	N/A	N/A	52	N/A	49	9,5	N/A	9,1	0	0	0
Keane és mtsi 2015	60/49	37/18	-	N/A	N/A	-	N/A	N/A	-	38	30	-
Khreiss és mtsi 2015	9/11	-	16/4	N/A	-	N/A	11,2	-	15,2	20	-	20
Kumar és mtsi 2014	8/4	9/3	-	58,9	53,3	-	1306 ml	1354 ml	-	12	12	-
Melman és mtsi 2008	1,4	-	N/A	51,8	-	N/A	9,1	-	N/A	0	-	0
Morton és mtsi 2005	-	58%	59%	-	53	51	-	N/A	N/A	-	0	0
Naoum és mtsi 2003	-	2/1	3/6	-	65	69	-	15	10	-	0	0
Nealon és mtsi 2002	187/66 (összes beteg)			46 (összes beteg)			-	N/A	N/A	-	0	0
Nq és mtsi 1998	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0
Pan és mtsi 2015	210/200	N/A	197/180	57	N/A	N/A	7,8	N/A	6,7	0	0	0
Rana és mtsi 2015	21/5	-	20/5	35,4 (összes beteg)			10,8 (összes beteg)			26	-	25
Redwan és mtsi 2017	1,3/1	-	1/1	49,2	-	51,8	10,3	-	10,1	0	-	0
Saluja és mtsi 2016	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	11	N/A	14,2	N/A	N/A	N/A
Saul és mtsi 2015	13/21	N/A	29/43	44,4	N/A	40	6,7	N/A	10	0	0	0
Siddiqui és mtsi 2017	N/A	-	N/A	N/A	-	N/A	N/A	-	N/A	42	-	39
Spofford és mtsi 2011	5/7	-	11/4	50	-	52	N/A	-	N/A	12	-	15
Tan és mtsi 2018	193/154 (összes beteg)			46,85 (összes beteg)			N/A (összes beteg)			0	0	0
Varadarajulu és mtsi 2013	12/8	-	16/4	48	-	51	N/A	-	N/A	0	-	0
Varadarajulu és mtsi 2008	6/4	-	15/5	43,1	-	42,3	8,9	-	9,8	0	-	0

2. táblázat: A beválogatott cikkek demográfiai jellemzői, ciszták jellemzői. WON: demarkált nekrozis, ED: endoszkópos drenázs, PD: prekután drenázs, SD: sebészeti drenázs, N/A: információ nem elérhető

Perkután versus endoszkópos beavatkozás

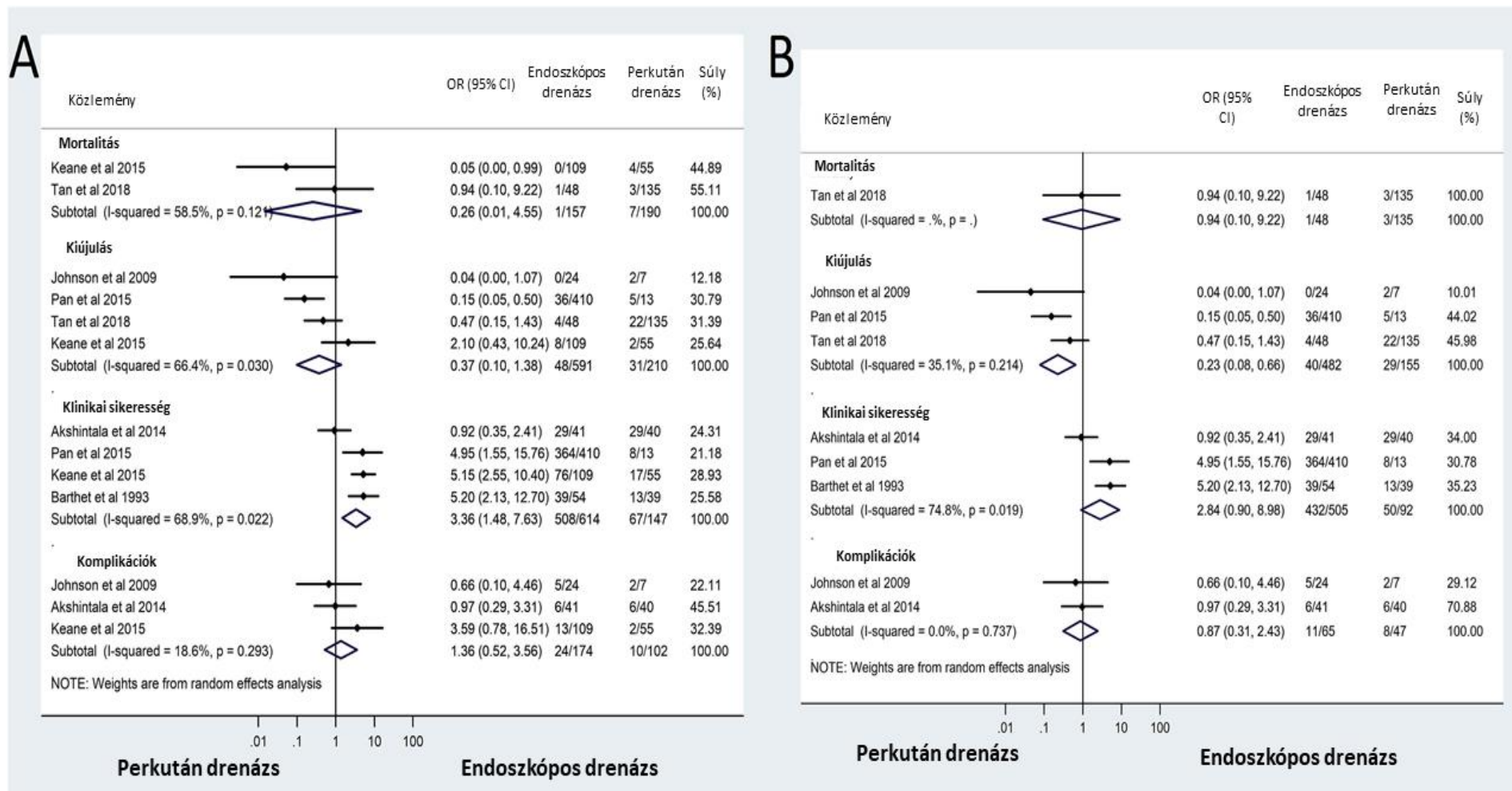
PC és WON együtt

Hat tanulmány hasonlította össze az ED-t és a PD-t (mely 688, illetve 286 beteget foglalt magában). Ezek közül négy hasonlította össze a PC / WON kiújulását, három a komplikációkat, kettő a mortalitást, négy a klinikai sikerességet és kettő a beavatkozás utáni LOH-t.

Az ED klinikailag sikerebbnek bizonyult (OR = 3,36; 95% CI 1,48, 7,63; p = 0,004, I2 = 68,9%, p = 0,022), mint a PD. A mortalitás (OR = 0,26; 95% CI 0,01, 4,55; p = 0,353, I2 = 58,5%, p = 0,0121), szövődmények előfordulása (OR = 1,36; 95% CI 0,52, 3,56; p = 0,531, I2 = 18,6 %, p = 0,293), kiújulás (OR = 0,37; 95% CI 0,10, 1,38; p = 0,138, I2 = 66,4%, p = 0,03) és LOH (súlyozott átlagkülönbség (weighted mean difference = WMD) (nap) = -30,58; 95% CI -74,87, 13,71; p = 0,009, I2 = 98%, p <0,001) nem különbözött szignifikánsan a két módszer között (12. ábra A panel).

Csak PC

Öt cikk hasonlította össze az ED-t és a PD-t a PC-vel kapcsolatban (579, illetve 231 beteg adatai alapján). Ezek közül egy cikk tartalmazott adatot a mortalitásról, három a kiújulásról, három a klinikai sikerességről, kettő a szövődményekről és egy a LOH-ról. A kiújulás aránya (OR = 0,23; 95% CI 0,08, 0,66; p = 0,006, I2 = 35,1%, p = 0,214) szignifikáns különbséget mutatott, ami az ED-t részesítette előnyben. Klinikai siker (OR = 2,84; 95% CI 0,90, 8,98; p = 0,076, I2 = 74,8%, p = 0,019) és szövődmények (OR = 0,87; 95% CI 0,31, 2,43; p = 0,777, I2 = 0,0%, p = 0,737) tekintetében nem különbözött szignifikánsan a két intervenciós módszer (12. ábra B panel).



12. ábra: Az endoszkópos és perkután drenázs összehasonlítása a mortalitás, kiújulás, klinikai sikeresség és komplikációk tekintetében. A panel: pszeudociszta és demarkált nekrozis együtt, B panel: csak pszeudociszta. OR: odds ratio, esélyhányados

Sebészeti kontra endoszkópos beavatkozás

PC és WON együtt

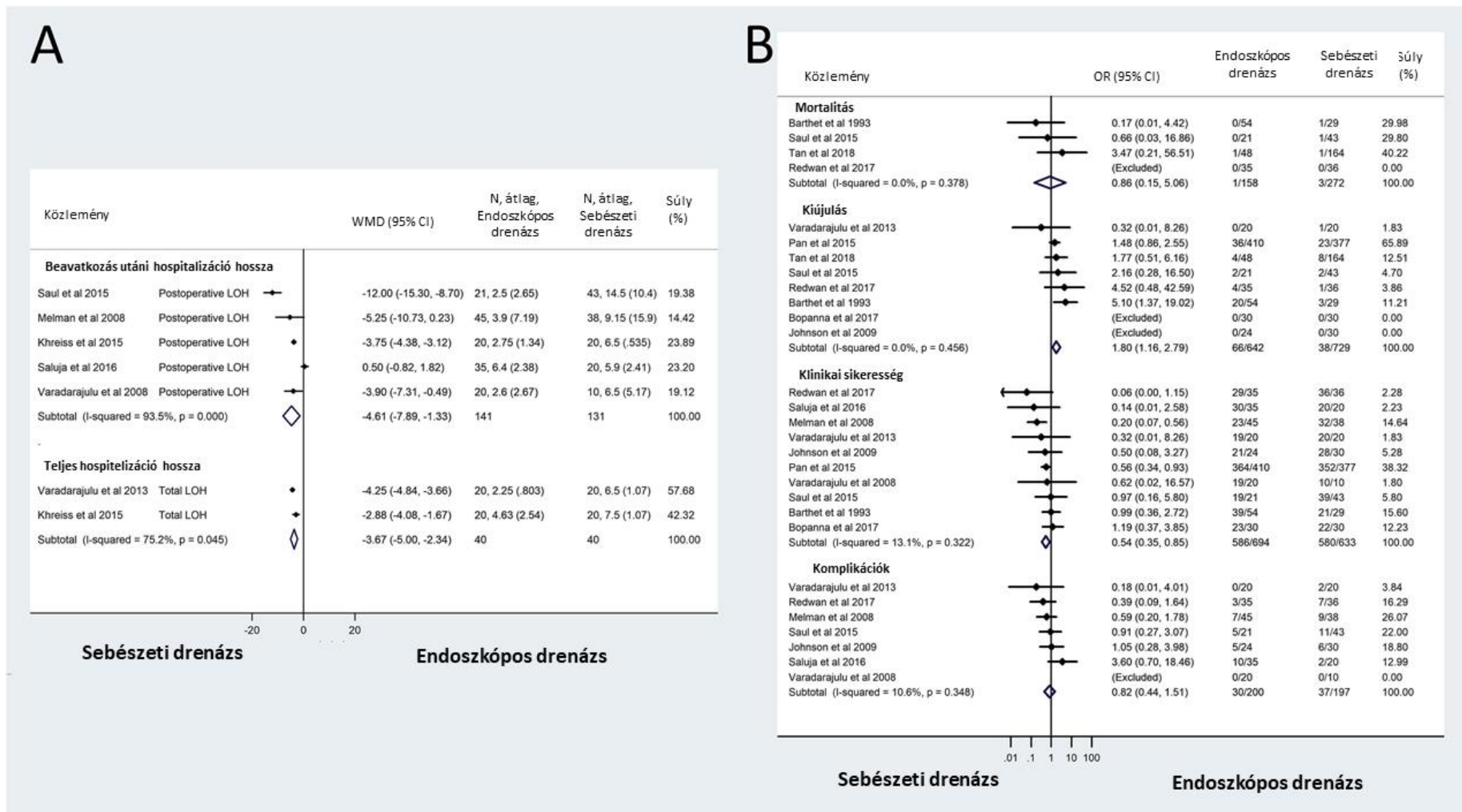
Tizennégy cikkben hasonlították össze az ED-t az SD-vel (842, illetve 896 beteget bevonva). E cikkek közül hat számolt be a mortalitásról, tizenhárom a klinikai sikerességről, tíz a kiújulásról, tíz a szövődményekről, öt a műtét utáni LOH-ról, kettő a teljes LOH-ról és három a költségekről.

Jelentős különbséget találtunk a beavatkozás utáni LOH-ban (WMD (nap) = -4,61; 95% CI -7,89, -1,33; p = 0,006, I2 = 93,5%, p <0,001) és a teljes LOH-ban (WMD (nap) = -3,67; 95% CI -5,00, -2,34; p <0,001, I2 = 75,2%, p = 0,045), amely eredmények az endoszkópos beavatkozást támogatják (13. ábra A panel).

Az ED klinikai sikere alacsonyabb volt, mint az SD (OR = 0,59; 95% CI 0,37, 0,93; p = 0,022, I2 = 19,2%, p = 0,250), de a mortalitás (OR = 0,86; 95% CI 0,15, 5,06; p = 0,870, I2 = 0,0%, p = 0,378), kiújulás (OR = 1,79; 95% CI 0,93, 3,35; p = 0,068, I2 = 27,2%, p = 0,211), komplikációs ráta (OR = 0,75; 95% CI 0,45, 1,25; p = 0,264, I2 = 3,4%, p = 0,406), és a költség (WMD (USD) = -3683,54; 95% CI -7723,38, -356,30; p = 0,074, I2 = 98,7%, p <0,001) hasonlóak voltak a két módszer tekintetében.

Csak PC

Tizenegy cikkben hasonlították össze a PC-k endoszkópos, illetve műtéti beavatkozását (739, illetve 797 beteg adatai alapján). Közülük négy tanulmányban került összehasonlításra a mortalitás, nyolcban a kiújulást, tízben a klinikai sikeresség, hétben a szövődmények, négyben a beavatkozás utáni LOH. Jelentős különbség állapítható meg a klinikai sikeresség (OR = 0,54; 95% CI 0,35, 0,85; p = 0,007, I2 = 13,1%, p = 0,322) és a kiújulás (OR = 1,80; 95% CI 1,16, 2,79; p = 0,009, I2 = 0,0%, p = 0,456) tekintetében, mindkettő az SD-t részesítette előnyben. A mortalitás (OR = 0,86; 95% CI 0,15, 5,06; p = 0,870, I2 = 0,0%, p = 0,378), a szövődmények (OR = 0,82; 95% CI 0,44, 1,51; p = 0,523, I2 = 10,6%, p = 0,248) és a LOH (WMD (nap) = -5,07; 95% CI -11,26, -1,12; p = 0,109, I2 = 94,2%, p <0,001) nem különbözött szignifikánsan (13. ábra B panel).



13. ábra: Az endoszkópos és sebészeti beavatkozás összehasonlítása. A panel: beavatkozás utáni és teljes hospitalizáció hossza a pseudocisztákat és demarkált nekrozisokat is figyelembe véve; B panel: mortalitás, kiújulás, klinikai sikeresség és komplikációk, csak a pseudocisztákat figyelembe véve. WMD: súlyozott átlagkülönbség; N: elemszám; OR: esélyhányados; LOH: hospitalizáció hossza

Csak WON

Négy cikkben hasonlították össze az endoszkópos beavatkozást a műtéttel (100, illetve 99 beteg adatai alapján), csak a WON-t bevonva az analízisbe. Ezek közül kettő cikk hasonlította össze a mortalitást, kettő a kiújulást, három a klinikai sikerességet, három pedig a szövődményeket. Nem volt szignifikáns különbség a két intervenciós módszer között a mortalitás (egyik esetben sem fordult elő haláleset), a klinikai sikeresség (OR = 1,01; 95% CI 0,23, 4,43; p = 0,990, I2 = 40,1%, p = 0,188), a kiújulás (OR = 0,8; 95% CI 0,03, 18,72; p = 0,889, I2 = 75,0%, p = 0,046) és a szövődmények (OR = 0,56; 95% CI 0,19, 1,71; p = 0,311, I2 = 14,6% p = 0,310) tekintetében. A LOH és a költség összehasonlítása a túl kevés adat miatt nem történt meg.

Minimál-invazív SD vs ED

PC és WON együtt

Öt cikk hasonlította össze az endoszkópos beavatkozást a minimál-invazív műtéttel (bevonva 172, illetve 103 beteget) szemben. Két cikk hasonlította össze a mortalitást, három a kiújulást, öt a klinikai sikerességet, négy a szövődményeket. Nem volt különbség a minimális invazív SD és endoszkópos intervenció között a mortalitás (nem volt haláleset), a klinikai sikeresség (OR = 0,53; 95% CI 0,19, 1,49; p = 0,232, I2 = 37,3%, p = 0,172), a kiújulás (OR) között = 2,7; 95% CI 0,44, 16,54; p = 0,281, I2 = 0,00%, p = 0,559) vagy szövődmények (OR = 0,68; 95% CI 0,28, 1,16; p = 0,377, I2 = 0,00%, p = 0,831) tekintetében.

Csak PC

Három cikk alapján hasonlítottuk össze az endoszkópos kezelést a minimál-invazív műtéttel, amely csak PC-vel diagnosztizált betegek adatait tartalmazta (110, illetve 44 beteg). Ezek közül egy cikk foglalkozott a halálozással, kettő a kiújulással, három a klinikai sikerességgel és kettő a szövődményekkel.

Nem volt szignifikáns különbség a mortalitás, a klinikai sikeresség (OR = 0,48; 95% CI 0,11, 2,13; p = 0,332, I2 = 53,8%, p = 0,115), a kiújulás (OR = 1,29; 95% CI 0,06, 28,09; p = 0,873) és szövődmények (OR = 0,47; 95% CI 0,14, 1,61; p = 0,230, I2 = 0,00%, p = 0,648) tekintetében a két kezelési modalitás között.

Csak WON

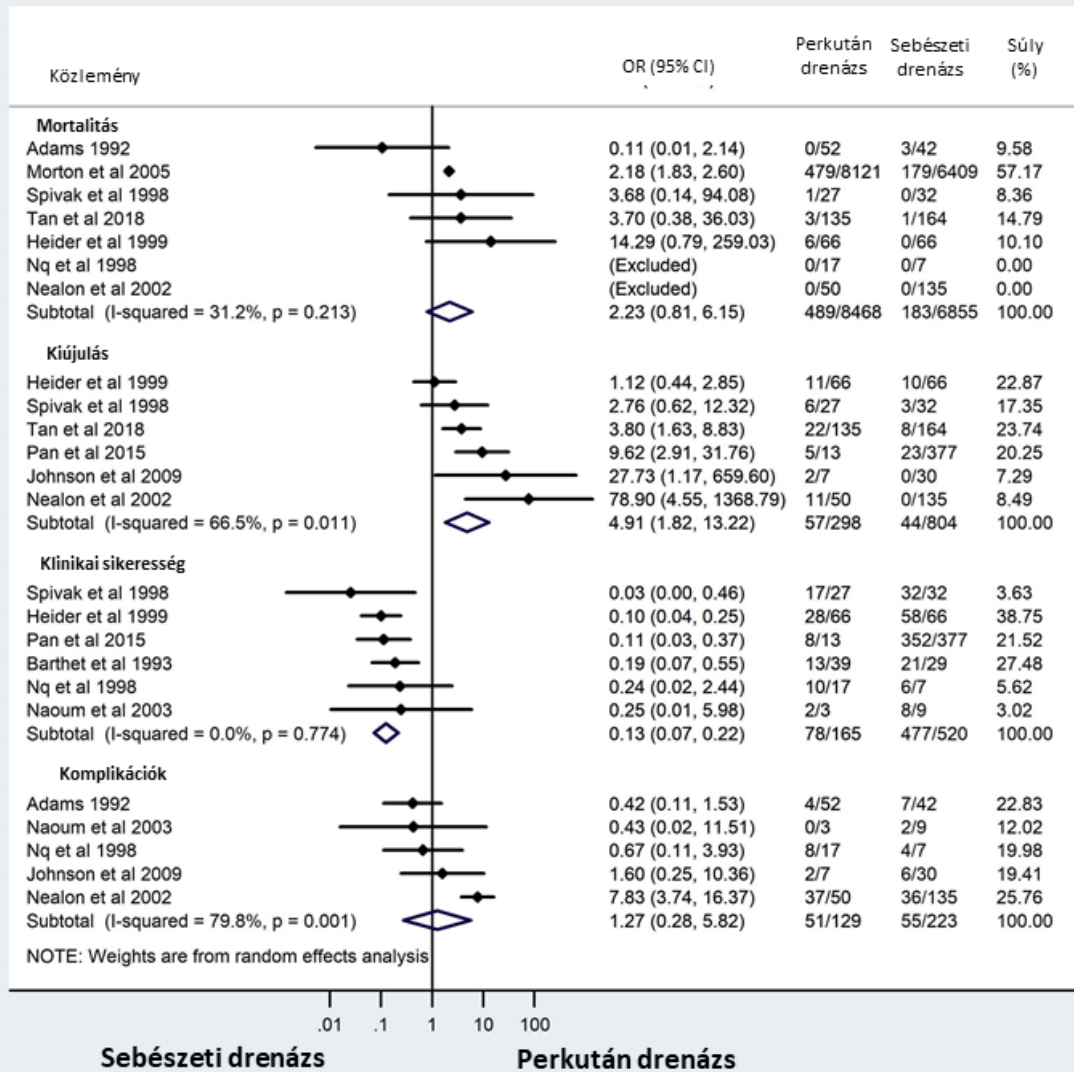
Két cikk hasonlította össze az endoszkópos beavatkozást minimális invazív műtéttel, amely csak a WON-al diagnosztizált betegeket tartalmazta (62, illetve 59 beteg). Ezek közül az egy a mortalitással, egy a kiújulással, kettő a klinikai sikerességgel, kettő a szövődményekkel foglalkozott. Nem volt szignifikáns különbség a mortalitást (nem történt haláleset), a kiújulást (OR = 4,00; 95% CI 0,43, 37,46; p = 0,225), a klinikai sikerességet (OR = 0,6; 95% CI 0,08, 4,72; p = 0,625, I2 = 50,8%, p = 0,154) és szövődményeket (OR = 0,97; 95% CI 0,28, 3,31; p = 0,963, I2 = 0,00%, p = 0,952) illetően.

Sebészeti kontra perkután beavatkozás

PC és WON együtt

Tizenegy cikk hasonlította össze a PD és az SD eredményeit (bevonva 8530, illetve 7300 beteget), közülük hét jelentett adatot a mortalitásról, hat a klinikai sikerességről, hat a kiújulásról, öt a szövődményekről és kettő a LOH-ról.

A kiújulási arány (OR = 4,91; 95% CI 1,82, 13,22; p = 0,002, I2 = 66,5%, p = 0,011) és a klinikai sikeresség (OR = 0,13; 95% CI 0,07, 0,22, p <0,001, I2 = 0,0%, p = 0,774) szignifikánsan jobb volt SD-ben a PD-vel összehasonlítva. A mortalitás (OR = 2,23; 95% CI 0,81, 6,15 p = 0,120, I2 = 31,2%, p = 0,213), a szövődmények aránya (OR = 1,27 95% CI 0,28, 5,82; p = 0,759, I2 = 79,8%, p = 0,001) és a LOH (WMD (nap) = 16,49 95% CI -4,09, 37,07; p = 0,074, I2 = 98,7, p <0,001) nem különbözött a két modalitás között (14. ábra).



14. ábra: A perkután és a sebészeti beavatkozás összehasonlítása a pszeudocisztákat és a demarkált nekrotikusokat is figyelembe véve a mortalitást, kiújulást, klinikai sikerességet és a komplikációkat tekintve. OR: esélyhányados,

6.2.3. Diskusszió

A perkután beavatkozás rosszabb eredményeket hozott az elemzésünkben az endoszkópos beavatkozáshoz képest. A klinikai siker szignifikánsan magasabb volt az ED csoportban. Ha csak PC-ket hasonlítunk össze, lényegesen kevesebb kiújulás történt az ED után. WON kezelésének összehasonlításához azonban nem állt rendelkezésre elegendő adat.

A sebészet nagyobb klinikai sikert és alacsonyabb kiújulási arányt biztosít, mint a PD. A perkután beavatkozás esetében a magas szövődésményráta a kialakuló és fennmaradó fisztuláknak volt köszönhető.

Végül a rövidebb LOH kedvezővé teszi az endoszkópos beavatkozásokat a műtéthez képest. Bár az SD magasabb sikerességi arányt és alacsonyabb kiújulási arányt mutatott, mint az ED PC-k esetén, mindkét eredményt tekintve szignifikáns heterogenitást figyelhetünk meg. A két módszer egyformán hatékonynak tűnik a többi kimenetel tekintetében. A beavatkozás költségei sem különböztek jelentősen a két módszer között, bár az analízistől függetlenül Varadarajulu és munkatársai 2013-ban (123) és Saul és munkatársai 2015-ben (124) arról számoltak be, hogy az endoszkópos beavatkozás költséghatékonyabb. Khreiss és munkatársai 2015-ben (125) azonos összegű költségekről számoltak be. Varadarajulu és munkatársainak 2008-as tanulmányát (126) nem lehetett bevonni elemzésünkbe, mivel nem volt elérhető adat a szórás tekintetében, azonban a tanulmány ugyancsak az ED költséghatékonyabb voltát taglalja. Csak a WON-os eseteket figyelembe véve nem találtunk jelentős különbséget a műtét és az endoszkópia között. Szignifikáns különbséget ugyancsak nem találtunk a minimál invazív műtét és az endoszkópos intervenció összehasonlításakor.

A WON sebészeti és endoszkópos kezelését összehasonlító két fontos RCT nem szerepelt az elemzésünkben, mivel a PENGUIN-vizsgálatban részt vevő betegek 40–80%-ánál és a TENSION-vizsgálat (127) műtéti csoportjába randomizált betegeknél első kezelésként PD-t is alkalmaztak, így ezen betegek egy kombinált kezelésen estek át. Ezen túlmenően ezek a vizsgálatok kritikus állapotú betegeket vontak be, bizonyítottan vagy nagy valószínűséggel fertőzött nekrozis jelenléte mellett, amely entitás kezelése külön figyelmet igényel.

Egy korábbi, csak randomizált kontrollált vizsgálatokat bevonó meta-analízis összehasonlította már az ED-t és az SD-t (128). Ezen munka által bevont cikkek közül három tanulmány különböző endoszkópos módszereket hasonlított össze egymással, ezért nem tudtuk bevonni

elemzésünkbe (126, 129, 130). Továbbiakban az is megállapításra került, hogy az endoszkópos beavatkozás rövidebb LOH-al jár, amit a mi elemzésünk is alátámasztott.

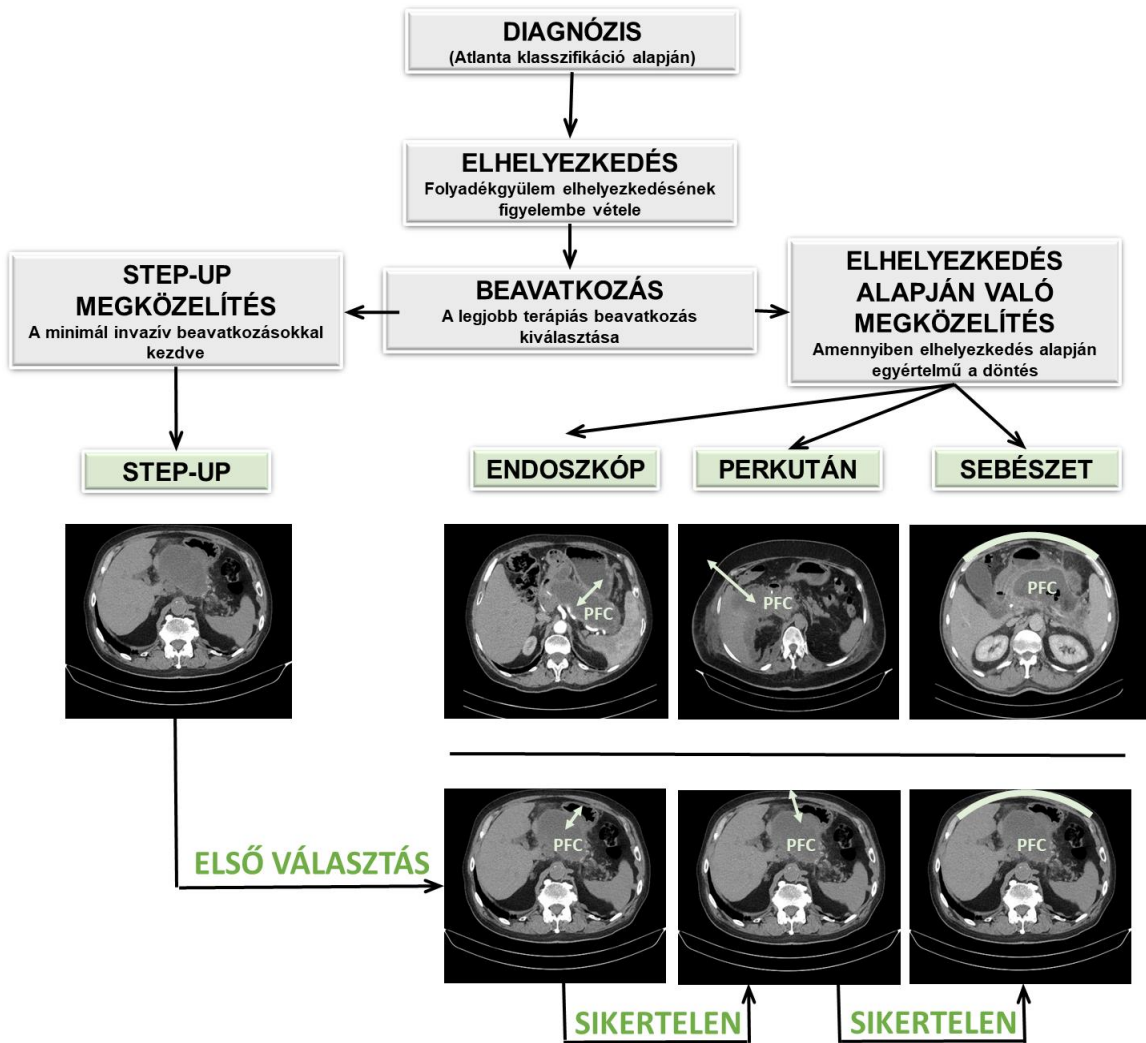
Egy további meta-analízis alapján az endoszkópos beavatkozás kedvezőbb a klinikai siker, a nemkívánatos események és az LOH szempontjából (91). Ez a meta-analízis kettő további cikket tartalmazott, amelyek a hasnyálmirigy-műtét utáni folyadékgyülemekkel foglalkoztak, ezért nem vettük fel őket elemzésünkbe (131, 132).

Egy további szisztematikus áttekintő közlemény is született a témában, az ED-t a minimál invazív, laparoszkópos beavatkozással hasonlította össze (133). Ezen tanulmány alapján a laparoszkópos beavatkozás magasabb klinikai sikerrel és kevesebb szövődémmel jár az endoszkópos intervencióhoz képest, bár a szerzők hangsúlyozzák, hogy a heterogenitás jelentős.

Egy másik szisztematikus áttekintő közlemény is publikálásra került korábban, mely nem összehasonlító tanulmányokat is tartalmazott (134). Ez az áttekintés arra a következtetésre is jutott, hogy az endoszkópos intervenció előnyösebb a perkután beavatkozással szemben, bár a betegek bizonyos csoportjában az egyik módszer jobban megvalósítható a többivel szemben. Az elemzés azt is kiemeli, hogy a cikkek jelentős heterogenitása miatt néha nem lehet közvetlen összehasonlítást végezni, amit elemzésünk is alátámaszt.

Eredményeinket figyelembe véve és összefoglalva, valamint a hasnyálmirigy - folyadékgyülemek kezelésének jelenlegi evidenciáit is figyelembe véve javasoljuk az alábbi kezelési protokollt. A tünetet okozó hasnyálmirigy folyadékgyülemek kezelése során a gyülem lokalizációját is figyelembe véve szükséges megválasztanunk a terápiát. Ha a folyadékgyülem lokalizációja alapján többféle kezelési modalitás is szóba jön, úgy a fokozatosság elve mentén ajánlott a kezelés megkezdni minél inkább minimál invazívabb beavatkozást megválasztva, amelynek sikertelensége esetén a terápia eszkalálható az invazívabb eljárások irányába. A minimál invazívabb beavatkozások között is az endoszkópos beavatkozás preferálandó a perkután megoldással szemben (15. ábra).

PANKREÁSZ FOLYADÉKGYÜLEMEK KEZELÉSÉNEK AJÁNLOTT PROTOKOLLJA



15. ábra: A hasnyálmirigy folyadékgyülemek javasolt kezelési protokollja.

Limitációk

A bizonyítékok általános minősége (GRADE) nagyon alacsony volt. A heterogenitás néhány eredményben igen jelentős. Elemzésünk csak két randomizált klinikai vizsgálatot tartalmazott. A legtöbb vizsgálatban kevés beteg volt, így az össz-esetszám ugyancsak alacsony. A különbség az endoszkópos és a perkután drenálást összehasonlító betegek száma között igen jelentős. Továbbá nem végeztünk alcsoport elemzést az endoszkópos intervenció különböző típusait összehasonlítandó. A hat konferencia absztrakt, amelyek elegendő adatot szolgáltatottak az elemzéshez, szintén magukban hordozzák a torzítás esélyét. A klinikai siker meghatározása különböző volt a vizsgálatok között, mely ugyancsak nagy heterogenitást okoz. A beavatkozás utáni követési időszak hossza is változott, a legrövidebb követés 3 hónap volt (2 vizsgálatban), a leghosszabb követési időszak 38 hónap volt, míg ezt 11 vizsgálatban nem határozták meg. Csak angol nyelvű tanulmányokat dolgoztunk fel.

Következtetés

A gyulladással járó hasnyálmirigy folyadékgyülemek kezelését erősen befolyásolja a helyi szakértelem és a radiológiai leletek, például a gyülem lokalizációja és mérete. A sebészet, a perkután drenázs és az endoszkópos beavatkozás mind elfogadott kezelési módszerek, és mindegyik módszerhez tartozik egy meghatározott betegcsoport, ahol ez kedvezőbb a többi típusú beavatkozáshoz képest.

Meta-analízisünk szerint az endoszkópos beavatkozás és a műtét ugyanolyan hatékonyak tűnik, bár az endoszkópos módszerek rövidebb LOH-t biztosítanak. A perkután drenázs kevésbé kedvező, mint a másik két modalitás. Ezt az eredményt egy korábbi meta-analízis (91) és egy szisztematikus áttekintés (134) is alátámasztja. A jelentős heterogenitás kiküszöbölése és a magasabb szintű bizonyítékok biztosítása érdekében a kimenetek objektív, egységes meghatározására (pl.: klinikai sikeresség) és további prospektív randomizált multicentrikus vizsgálatokra van szükség.

7. Az eredmények összesítése, konklúzió, klinikai hasznosíthatóság

A hasnyálmirigy akut gyulladása következtében kialakuló PC-k prognosztikus szereppel bírnak, ugyanis esetükben gyakrabban fordulnak elő szervi elégtelenségek, asszociációt mutatnak továbbá a súlyossággal, ezúton is vezethetnek a hosszabb kórházi tartózkodáshoz és megnövekedett mortalitáshoz.

A PC-k előbb diagnosztizálhatóak, mint eddig gondoltuk, az újonnan kialakuló ciszták több, mint fele az első két hétben fellelhető a képalkotón.

Korábban kialakult PC-k tekintetében a férfi nem és alkoholos etiológia, korábbi AP-s epizód, aktív dohányzás, felvételtől alacsonyabb amiláz, lipáz, hemoglobin, hematokrit, vörösvértest, LDH, GOT, GPT, összbilirubin, gamma-GT szint és az alacsonyabb BMI is rizikófaktor.

A felvételtől hasi védekezés, hányás, megnövekedett szisztolés és diasztolés vérnyomás, emelkedett fehérvérsejt szám, hemoglobin, hematokrit, glükóz, vér karbamid-nitrogén, LDH és kreatinin az újonnan kialakuló ciszták rizikófaktora.

Minden negyedik OLD-P-ben szenvedő beteg, míg minden hatodik NEW-P-s beteg beavatkozást igényelt.

A fentebb leírtak tekintetében ajánljuk az említett kóros paraméterek esetében a folyadékgyülemek diagnózisának irányába történő lépéseket, a diagnózis felállításánál pedig a morfológiai jegyek előtérbe helyezését, az időintervallumok rugalmas kezelését.

Amennyiben a folyadékgyülem intervenciójára kerül sor, úgy a terápiás modalitásról való döntés során figyelembe kell venni a helyi szakmai tapasztalatot, illetve a folyadékgyülem elhelyezkedését. Amennyiben többféle modalitás is szóba jön, úgy érdemes az endoszkópos beavatkozást választani, annak esetleges sikertelensége után perkután intervenciót alkalmazni, majd csak legvégül nyitott műtétet végezni.

8. Saját munka

PhD munkám során, mely 2019. szeptemberében kezdődött, célkitűzésem volt a hasnyálmirigy folyadékgyülemek közül a pankreász pszeudocisztával kapcsolatos klinikai kérdések megválaszolása, előtérbe helyezve az említett entitás prognosztikai hatását a betegségre, esetleges rizikófaktorait, illetve kezelési modalitásait.

Ennek véghezviteléhez a már Tudományos Diákköri tagként megkezdett meta-analízis befejezése volt az elsődleges. Ezen munka során a téma megfogalmazása, előzetes szakirodalmi kutatás, keresési kulcs összeállítása, keresés és szelekció lebonyolítása, adatok kigyűjtése, statisztikai analízis koordinálása, eredmények értékelése, közlemények bírálata, közlemény megírása majd publikálása, mind a feladataim közé tartozott.

Következő lépésként a HPSG által indított AP regiszter adatait felhasználva terveztük a kohorsz vizsgálatot, a prognosztikai kérdést megválaszolandó. Ennek során a betegbevonásban aktívan részt vettem, mint vizsgálatot elindító kolléga, mely egy telefonos ügyeleti szerepkör volt. Továbbá a bevitt adatok lekérését, adattábla tisztítását, adatok minőségének ellenőrzését, statisztikai analízis koordinálását, ábrakészítést, közlemény írását majd publikációját végeztem.

A PhD munkám során ezen felül a Nyelőcsőrák Regiszter koordinálását végeztem, mely a betegek bevonását, a szükséges vizsgálatok (laboratóriumi mintavétel, képalkotó vizsgálatok) intézését, beteg adatgyűjtési űrlapok kitöltését, adatok minőségének ellenőrzését, betegekkel való kapcsolattartást jelentette.

Intézetünk számottevő tudományos tevékenységet végzett a koronavírus indukálta betegséggel (COVID-19) kapcsolatban, melyben én is részt vettem, és ez több társszerzős közleményt is eredményezett. A PTE Transzlációs Medicina Intézete fontos szerepet játszott továbbá a nyert adatok, publikációs eredmények gyakorlatba való átültetése, a döntéshozók irányába történő kommunikálása kapcsán (135, 136).

Emellett aktívan részt vettem a kórélettan oktatásban, egy magyar és egy angol csoportot tanítottam.

Másodéves PhD hallgatóként részt vettem az elsőéves PhD hallgatók oktatásában a bizonyítékokon alapuló medicina témakörét tekintve, ezalatt is értendő a meta-analízis készítés, regiszter indítás és elemzés, valamint a klinikai vizsgálatok áttekintő oktatását. Ezen felül a Transzlációs Medicina Intézet modelljét követve tudományos metodológiai mentorként segítettem három elsőéves PhD hallgató munkáját.

Ezen felül klinikai vizsgálati koordinátorként szerepet játszottam az intézetben zajló klinikai vizsgálatok koordinálásában is, ezáltal mélyebb betekintést és gyakorlatot szerezhettem.

9. Jövőbeli tervek

Jövőbeli célkitűzéseim közé tartozik a klinikai munkában való részvétel, illetve belgyógyász és infektológia szakvizsga megszerzése, melynek érdekében 2021. szeptemberében infektológus rezidensként kezdtem dolgozni. Ezen felül tudományos területen megkezdett munkámat szeretném folytatni, elsősorban infektológia, tágabb értelemben belgyógyászat szakterületen. Oktatói tapasztalatomat továbbiakban infektológia oktatás keretein belül szeretném kamatoztatni. PhD fokozatom megszerzése, illetve kellő tapasztalat szerzése után remélem, hogy a két év PhD képzés alatt elsajátított bizonyítékokon alapuló orvoslás eszközeit, a klinikai vizsgálatok, regiszter elemzések, meta-analízis metodikáját TDK és később PhD témavezetőként is továbbadhatom.

10. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek és mentoromnak **Dr. Erőss Bálintnak** a Pécsi Tudományegyetem Transzlációs Medicina Intézet Orvosi Csoport vezetőjének a mindennapos iránymutatását, segítségét és közreműködését a PhD munkásságom alatt. Továbbá **Dr. Vincze Áronnak**, a PTE Klinikai Központ I. számú Belgyógyászati Klinika egyetemi docensének szakmai igazgatását, a PhD munkámhoz szükséges klinikai háttér biztosítását és közleményeink lektorálását. Köszönöm **Dr. Hegyi Péter Professzor Úrnak**, a PTE Transzlációs Medicina Intézet vezetőjének a PhD programban való részvételi lehetőséget, valamint a tudományos és szakmai fejlődést, melyek meglátásai nélkül nem következtek volna be. Köszönet illeti **Dr. Tóth Kálmán Professzor Urat** és **Dr. Kanizsai Péter Doktor Urat** ugyancsak a munkám megvalósulásához szükséges klinikai háttér biztosítása okán. Köszönettel tartozom **Dr. Szentesi Andreának** a multidiszciplináris csoport vezetőjének, **Miklós Emőkének** a klinikai adminisztrátor csoport vezetőjének, **Farkas Richárdnak** az IT csoport vezetőjének, **Dr. Farkas Nelinek** a statisztikai csoport vezetőjének, **Dr. Kiss Szabolcsnak** a meta-analízis munkacsoport koordinátorának továbbá a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport és a Transzlációs Medicina Intézet minden munkatársának. Külön köszönet illeti **Dr. Zádori Noémit**, **Dr. Vörhendi Nórát** és **Dr. Váncsa Szilárdot** szakmai és baráti támogatásukért.

Hálámat szeretném kifejezni továbbá **feleségemnek**, **szüleimnek**, **testvéreimnek** és **barátaimnak** a biztatásukért és támogatásukért, mely nélkül ezen munka megszületése nem lett volna lehetséges.

11. Irodalomjegyzék

1. Párniczky A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PloS one*. 2016;11(10):e0165309.
2. Szűcs Á, Marjai T, Szentesi A, Farkas N, Párniczky A, Nagy G, et al. Chronic pancreatitis: Multicentre prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group. *PloS one*. 2017;12(2):e0171420.
3. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-72.e11.
4. Forsmark, Riela, A. et al. "Etiology incidence and survival of acute pancreatitis ap in olmsted county minnesota usa." (1991),, Moreau
5. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology*. 1993;104(3):853-61.
6. Riela, A. et al. "Etiology incidence and survival of acute pancreatitis ap in olmsted county minnesota usa." (1991), Venneman
7. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Archives of internal medicine*. 2008;168(6):649-56.
8. Hegyi P, Petersen OH. The exocrine pancreas: the acinar-ductal tango in physiology and pathophysiology. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*. 2013;165:1-30.
9. Tiscornia OM, Celener D, Perec CJ, De Lehmann ES, Cresta M, Dreiling DA. Physiopathogenic basis of alcoholic pancreatitis: the effects of elevated cholinergic tone and increased "pancreon" ecbolic response to CCK-PZ. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 1983;50(5):369-87.
10. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2019;19(8):1009-22.
11. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD, 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 1995;90(12):2134-9.
12. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(3):195-203.
13. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(10):1497-503.
14. Wan J, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, et al. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study. *Lipids in health and disease*. 2017;16(1):124.
15. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2020;52(2):127-49.
16. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nature genetics*. 2008;40(1):78-82.
17. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9988):85-96.

18. Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: An Update. *Pancreas*. 2019;48(10):1263-73.
19. Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexlius TS, Lindblad M, Lagergren J, Ljung R. Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study. *JAMA internal medicine*. 2013;173(6):444-9.
20. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA internal medicine*. 2013;173(7):534-9.
21. Meczker Á, Hanák L, Párniczky A, Szentesi A, Eröss B, Hegyi P. Analysis of 1060 Cases of Drug-Induced Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1958-61.e8.
22. Wilson RH, Moorehead RJ. Current management of trauma to the pancreas. *The British journal of surgery*. 1991;78(10):1196-202.
23. Gerson LB, Tokar J, Chiorean M, Lo S, Decker GA, Cave D, et al. Complications associated with double balloon enteroscopy at nine US centers. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(11):1177-82, 82.e1-3.
24. Brandwein SL, Sigman KM. Case report: milk-alkali syndrome and pancreatitis. *The American journal of the medical sciences*. 1994;308(3):173-6.
25. Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, Sutton R. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet (London, England)*. 1995;346(8981):1016-9.
26. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13(4):356-71.
27. Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *The American journal of medicine*. 1999;107(1):78-84.
28. Watts RA, Isenberg DA. Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1989;19(3):158-65.
29. Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR, Compton CC, Warshaw AL. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinoma. *Annals of surgery*. 1993;217(1):41-7.
30. Kumar S, Ooi CY, Werlin S, Abu-El-Haija M, Barth B, Bellin MD, et al. Risk Factors Associated With Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons From INSPPIRE. *JAMA pediatrics*. 2016;170(6):562-9.
31. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
32. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Pancreatic pseudocysts: prognostic factors for their development and their spontaneous resolution in the setting of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2012;12(2):85-90.
33. Földi M, Gede N, Kiss S, Vincze Á, Bajor J, Szabó I, et al. The characteristics and prognostic role of acute abdominal on-admission pain in acute pancreatitis: A prospective cohort analysis of 1432 cases. *European journal of pain (London, England)*. 2021.
34. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1984;159(4):343-7.
35. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(6):1309-18.

36. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(2):463-9.
37. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Annals of surgery*. 1974;179(5):557-66.
38. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 1999;25(3):195-210.
39. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004;126(3):715-23.
40. Stimac D, Miletić D, Radić M, Krznarić I, Mazur-Grbac M, Perković D, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(5):997-1004.
41. Taylor AC, Little AF, Hennessy OF, Banting SW, Smith PJ, Desmond PV. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;55(1):17-22.
42. Review *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 26;2015(2):CD011549. doi: 10.1002/14651858.CD011549
43. Morgan DE, Baron TH, Smith JK, Robbin ML, Kenney PJ. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology*. 1997;203(3):773-8.
44. Amano Y, Oishi T, Takahashi M, Kumazaki T. Nonenhanced magnetic resonance imaging of mild acute pancreatitis. *Abdominal imaging*. 2001;26(1):59-63.
45. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019;51(5):472-91.
46. Siregar GA, Siregar GP. Management of Severe Acute Pancreatitis. Open access Macedonian journal of medical sciences. 2019;7(19):3319-23.
47. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57(12):1698-703.
48. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(10):1070-6.
49. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Annals of surgery*. 2013;257(2):182-8.
50. Al-Omran M, Groof A, Wilke D. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(1):Cd002837.
51. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008;143(11):1111-7.
52. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(3):261-70.
53. Kiriyaama, S., Kozaka, K., Takada, T., Strasberg, S.M., Pitt, H.A., Gabata, T., Hata, J., Liau, K.-H., Miura, F., Horiguchi, A., Liu, K.-H., Su, C.-H., Wada, K., Jagannath, P., Itoi, T., Gouma, D.J., Mori, Y., Mukai, S., Giménez, M.E., Huang, W.S.-W., Kim, M.-H., Okamoto, K., Belli, G., Dervenis, C., Chan, A.C.W., Lau, W.Y., Endo, I., Gomi, H., Yoshida, M.,

- Mayumi, T., Baron, T.H., de Santibañes, E., Teoh, A.Y.B., Hwang, T.-L., Ker, C.-G., Chen, M.-F., Han, H.-S., Yoon, Y.-S., Choi, I.-S., Yoon, D.-S., Higuchi, R., Kitano, S., Inomata, M., Deziel, D.J., Jonas, E., Hirata, K., Sumiyama, Y., Inui, K. and Yamamoto, M. (2018), Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 25: 17-30. <https://doi.org/10.1002/jhbp.512>
54. Uhl W, Müller CA, Krähenbühl L, Schmid SW, Schölzel S, Büchler MW. Acute gallstone pancreatitis: timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe disease. *Surgical endoscopy*. 1999;13(11):1070-6.
 55. Aboulian A, Chan T, Yaghoubian A, Kaji AH, Putnam B, Neville A, et al. Early cholecystectomy safely decreases hospital stay in patients with mild gallstone pancreatitis: a randomized prospective study. *Annals of surgery*. 2010;251(4):615-9.
 56. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10000):1261-8.
 57. Hernandez V, Pascual I, Almela P, Añon R, Herreros B, Sanchiz V, et al. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(12):2417-23.
 58. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1096-101.
 59. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(6):924-31.
 60. El Hamel A, Parc R, Adda G, Bouteloup PY, Huguet C, Malafosse M. Bleeding pseudocysts and pseudoaneurysms in chronic pancreatitis. *The British journal of surgery*. 1991;78(9):1059-63.
 61. Pitkäranta P, Haapiainen R, Kivisaari L, Schröder T. Diagnostic evaluation and aggressive surgical approach in bleeding pseudoaneurysms associated with pancreatic pseudocysts. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1991;26(1):58-64.
 62. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
 63. Radenkovic DV, Bajec D, Ivancevic N, Bumbasirevic V, Milic N, Jeremic V, et al. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomised, controlled study. *BMC surgery*. 2010;10:22.
 64. De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;57(1):159-69.
 65. Das SL, Singh PP, Phillips AR, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014;63(5):818-31.
 66. Bradley EL, 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1993;128(5):586-90.
 67. Pitchumoni CS, Agarwal N. Pancreatic pseudocysts. When and how should drainage be performed? *Gastroenterology clinics of North America*. 1999;28(3):615-39.

68. Walt AJ, Bouwman DL, Weaver DW, Sachs RJ. The impact of technology on the management of pancreatic pseudocyst. Fifth annual Samuel Jason Mixter Lecture. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960). 1990;125(6):759-63.
69. Maringhini A, Uomo G, Patti R, Rabitti P, Termini A, Cavallera A, et al. Pseudocysts in acute nonalcoholic pancreatitis: incidence and natural history. Digestive diseases and sciences. 1999;44(8):1669-73.
70. Kourtesis G, Wilson SE, Williams RA. The clinical significance of fluid collections in acute pancreatitis. The American surgeon. 1990;56(12):796-9.
71. Boerma D, Obertop H, Gouma DJ. Pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. Surgical or interventional drainage? Annali italiani di chirurgia. 2000;71(1):43-50.
72. Grace PA, Williamson RC. Modern management of pancreatic pseudocysts. The British journal of surgery. 1993;80(5):573-81.
73. Zdanyte E, Strupas K, Bubnys A, Stratilatovas E. [Difficulties of differential diagnosis of pancreatic pseudocysts and cystic neoplasms]. Medicina (Kaunas, Lithuania). 2004;40(12):1180-8.
74. Gouyon B, Lévy P, Ruszniewski P, Zins M, Hammel P, Vilgrain V, et al. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. Gut. 1997;41(6):821-5.
75. O'Malley VP, Cannon JP, Postier RG. Pancreatic pseudocysts: cause, therapy, and results. American journal of surgery. 1985;150(6):680-2.
76. Cui ML, Kim KH, Kim HG, Han J, Kim H, Cho KB, et al. Incidence, risk factors and clinical course of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis. Digestive diseases and sciences. 2014;59(5):1055-62.
77. Siegelman SS, Copeland BE, Saba GP, Cameron JL, Sanders RC, Zerhouni EA. CT of fluid collections associated with pancreatitis. AJR American journal of roentgenology. 1980;134(6):1121-32.
78. Nealon WH, Walser E. Surgical management of complications associated with percutaneous and/or endoscopic management of pseudocyst of the pancreas. Annals of surgery. 2005;241(6):948-57; discussion 57-60.
79. Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. Gastrointestinal endoscopy. 2002;56(4):543-7.
80. Linder JD, Geenen JE, Catalano MF. Cyst fluid analysis obtained by EUS-guided FNA in the evaluation of discrete cystic neoplasms of the pancreas: a prospective single-center experience. Gastrointestinal endoscopy. 2006;64(5):697-702.
81. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. Gastroenterology. 2004;126(5):1330-6.
82. Hammel P, Levy P, Voitot H, Levy M, Vilgrain V, Zins M, et al. Preoperative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. Gastroenterology. 1995;108(4):1230-5.
83. Sperti C, Pasquali C, Guolo P, Polverosi R, Liessi G, Pedrazzoli S. Serum tumor markers and cyst fluid analysis are useful for the diagnosis of pancreatic cystic tumors. Cancer. 1996;78(2):237-43.
84. Vitas GJ, Sarr MG. Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management. Surgery. 1992;111(2):123-30.
85. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, Fishman EK, Zinner MJ, Cameron JL. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. Surgery, gynecology & obstetrics. 1990;170(5):411-7.

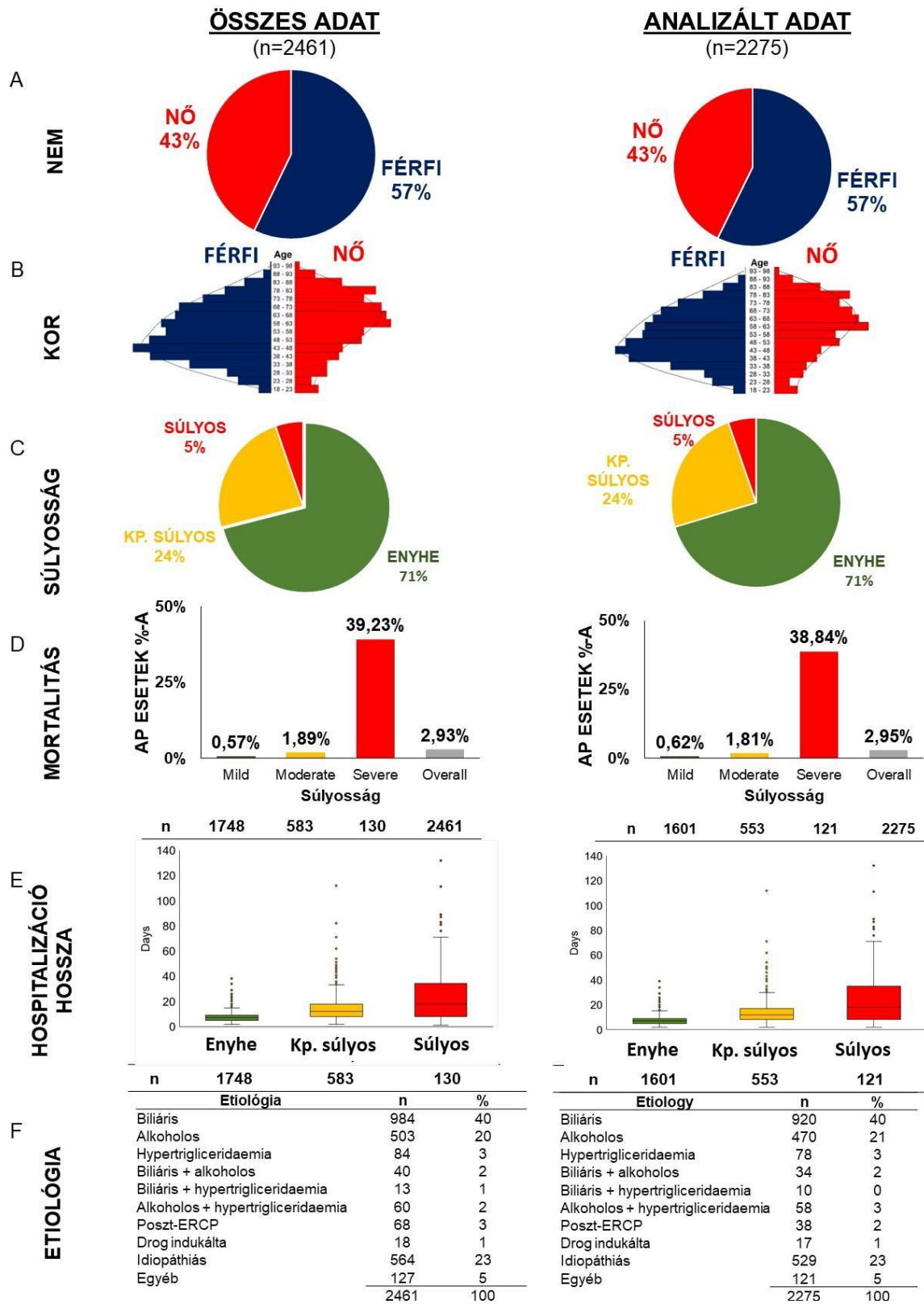
86. Cheruvu CV, Clarke MG, Prentice M, Eyre-Brook IA. Conservative treatment as an option in the management of pancreatic pseudocyst. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2003;85(5):313-6.
87. Andersson B, Nilsson E, Willner J, Andersson R. Treatment and outcome in pancreatic pseudocysts. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2006;41(6):751-6.
88. Gumaste VV, Pitchumoni CS. Pancreatic pseudocyst. *The Gastroenterologist*. 1996;4(1):33-43.
89. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018;50(5):524-46.
90. Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, Eloubeidi MA, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;83(3):481-8.
91. Khan MA, Hammad T, Khan Z, Lee W, Gaidhane M, Tyberg A, et al. Endoscopic versus percutaneous management for symptomatic pancreatic fluid collections: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy international open*. 2018;6(4):E474-e83.
92. Zhao X, Feng T, Ji W. Endoscopic versus surgical treatment for pancreatic pseudocyst. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2016;28(1):83-91.
93. Yamamoto T, Hayakawa K, Kawakami S, Nishimura K, Katsuma Y, Hayashi N, et al. Rupture of a pancreatic pseudocyst into the portal venous system. *Abdominal imaging*. 1999;24(5):494-6.
94. Lesur G, Bernades P. [Pseudocysts of the pancreas. Diagnosis, course and principles of treatment]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 1996;25(20):939-43.
95. Ungania S, Panocchia N. [Splenic artery rupture in pancreatic pseudocyst]. *Annali italiani di chirurgia*. 2000;71(2):251-5.
96. Gambiez LP, Ernst OJ, Merlier OA, Porte HL, Chambon JP, Quandalle PA. Arterial embolization for bleeding pseudocysts complicating chronic pancreatitis. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1997;132(9):1016-21.
97. Bernades P, Baetz A, Lévy P, Belghiti J, Menu Y, Fékété F. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Digestive diseases and sciences*. 1992;37(3):340-6.
98. Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, Szakács Z, Gódi S, Hágendorn R, et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2019;19(4):488-99.
99. Mosztbacher D, Hanák L, Farkas N, Szentesi A, Mikó A, Bajor J, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2020;20(4):608-16.
100. Szentesi A, Párniczky A, Vincze Á, Bajor J, Gódi S, Sarlós P, et al. Multiple Hits in Acute Pancreatitis: Components of Metabolic Syndrome Synergize Each Other's Deteriorating Effects. *Frontiers in physiology*. 2019;10:1202.
101. Farkas N, Hanák L, Mikó A, Bajor J, Sarlós P, Czimmer J, et al. A Multicenter, International Cohort Analysis of 1435 Cases to Support Clinical Trial Design in Acute Pancreatitis. *Frontiers in physiology*. 2019;10:1092.
102. Halász A, Pécsi D, Farkas N, Izbéki F, Gajdán L, Fejes R, et al. Outcomes and timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute biliary pancreatitis. *Digestive*

- and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2019;51(9):1281-6.
103. Szakács Z, Gede N, Pécsi D, Izbéki F, Papp M, Kovács G, et al. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis II.: A Cohort-Analysis of 1203 Prospectively Collected Cases. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1776.
104. RStudio Team RStudio: integrated development environment for R. RStudio PBC, Boston, MA (2020)<http://www.rstudio.com/>
105. Alexis Dinno dunn.test: Dunn's test of multiple comparisons using rank sums. R package version 1.3.5 <https://CRAN.R-project.org/package=dunn.test> (2017)
106. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1490-500.e1.
107. P. Dr Sridhar Reddy, Dr B. Rajsiddharth, Dr B. Karunakar Reddy
A study of clinical features and management of pseudocyst of pancreas - published at Int J Sci Res Publ (IJSRP), 5 (Issue 9) (September 2015) Edition
108. Maléth J, Rakonczay Z, Jr., Venglovecz V, Dolman NJ, Hegyi P. Central role of mitochondrial injury in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Acta physiologica (Oxford, England)*. 2013;207(2):226-35.
109. Tóth E, Maléth J, Závogyán N, Fanczal J, Grassalkovich A, Erdős R, et al. Novel mitochondrial transition pore inhibitor N-methyl-4-isoleucine cyclosporin is a new therapeutic option in acute pancreatitis. *The Journal of physiology*. 2019;597(24):5879-98.
110. Mukherjee R, Mareninova OA, Odinkova IV, Huang W, Murphy J, Chvanov M, et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut*. 2016;65(8):1333-46.
111. Luaces-Regueira M, Castiñeira-Alvariño M, Castro-Manzanares M, Campos-Toimil M, Domínguez-Muñoz JE. Pathophysiological Events Associated With Pancreatitis in Response to Tobacco: An In Vitro Comparative Study With Ethanol in Primary Acinar Cell Culture. *Pancreas*. 2018;47(10):1304-11.
112. Sahin-Tóth M, Hegyi P. Smoking and Drinking Synergize in Pancreatitis: Multiple Hits on Multiple Targets. *Gastroenterology*. 2017;153(6):1479-81.
113. Kim KO, Kim TN. Acute pancreatic pseudocyst: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Pancreas*. 2012;41(4):577-81.
114. Shahnazi A, Badurdeen D, Laiyemo AO, Nouraie M, Brim H, Wessly P, et al. Obesity and Pancreatic Cysts in African American Patients. *Cureus*. 2018;10(8):e3160.
115. Vánca S, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Hegyi PJ, Pécsi D, et al. Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Worsen the Outcome in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(9).
116. DeSouza SV, Priya S, Cho J, Singh RG, Petrov MS. Pancreas shrinkage following recurrent acute pancreatitis: an MRI study. *European radiology*. 2019;29(7):3746-56.
117. Akgül Ö, Ersöz Ş, Şenol K, Gündoğdu SB, Çetinkaya E, Tez M. Calcium level may be a predictive factor for pseudocyst formation after acute pancreatitis. *Acta gastroenterologica Belgica*. 2015;78(2):219-22.
118. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*. 2015;4(1):1.
119. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC medical research methodology*. 2014;14:135.

120. Wells G A, Shea B, O'Connell D The Ottawa Hospital Research Institute; the Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.
121. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials*. 1996;17(1):1-12.
122. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7650):924-6.
123. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Trevino JM, Christein JD, Wilcox CM. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;145(3):583-90.e1.
124. Saul A, Ramirez Luna MA, Chan C, Uscanga L, Valdovinos Andraca F, Hernandez Calleros J, et al. EUS-guided drainage of pancreatic pseudocysts offers similar success and complications compared to surgical treatment but with a lower cost. *Surgical endoscopy*. 2016;30(4):1459-65.
125. Khreiss M, Zenati M, Clifford A, Lee KK, Hogg ME, Slivka A, et al. Cyst Gastrostomy and Necrosectomy for the Management of Sterile Walled-Off Pancreatic Necrosis: a Comparison of Minimally Invasive Surgical and Endoscopic Outcomes at a High-Volume Pancreatic Center. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2015;19(8):1441-8.
126. Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;68(6):1102-11.
127. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10115):51-8.
128. Gurusamy KS, Pallari E, Hawkins N, Pereira SP, Davidson BR. Management strategies for pancreatic pseudocysts. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;4(4):Cd011392.
129. Yuan H, Qin M, Liu R, Hu S. Single-step versus 2-step management of huge pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Pancreas*. 2015;44(4):570-3.
130. Park DH, Lee SS, Moon SH, Choi SY, Jung SW, Seo DW, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. *Endoscopy*. 2009;41(10):842-8.
131. Azeem N, Baron TH, Topazian MD, Zhong N, Fleming CJ, Kendrick ML. Outcomes of endoscopic and percutaneous drainage of pancreatic fluid collections arising after pancreatic tail resection. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;215(2):177-85.
132. Kwon YM, Gerdes H, Schattner MA, Brown KT, Covey AM, Getrajdman GI, et al. Management of peripancreatic fluid collections following partial pancreatectomy: a comparison of percutaneous versus EUS-guided drainage. *Surgical endoscopy*. 2013;27(7):2422-7.
133. Aljarabah M, Ammori BJ. Laparoscopic and endoscopic approaches for drainage of pancreatic pseudocysts: a systematic review of published series. *Surgical endoscopy*. 2007;21(11):1936-44.
134. Guenther L, Hardt PD, Collet P. Review of current therapy of pancreatic pseudocysts. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2015;53(2):125-35.

135. Hegyi P, Erőss B, Izbéki F, Párniczky A, Szentesi A. Accelerating the translational medicine cycle: the Academia Europaea pilot. *Nature medicine*. 2021;27(8):1317-9.
136. Hegyi P, Petersen OH, Holgate S, Erőss B, Garami A, Szakács Z, et al. Academia Europaea Position Paper on Translational Medicine: The Cycle Model for Translating Scientific Results into Community Benefits. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(5).

12. Függelék

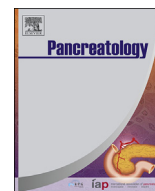


1. számú függelék: Reprezentativitásra vonatkozó adatok. A: kor, B: nem, C: súlyosság, D: mortalitás, E: hospitalizáció hossza, F: etiológia. Rövidítések: n = esetszám, kp. = közepesen

Epidemiológia, etiológia	Összesen	Feltöltött adat	%
Kor	2275	2275	100%
Nem	2275	2275	100%
Etiológia	2275	2275	100%
<i>Átlag feltöltött adat</i>	<i>6825</i>	<i>6825</i>	<i>100%</i>
Rizikó faktorok			
Obezitás	2275	2079	91%
Hyperlipidaemia	2275	1946	86%
<i>Átlagosan feltöltött adat</i>	<i>4550</i>	<i>4025</i>	<i>88%</i>
Anamnesztikus adatok			
Akut hasnyálmirigy gyulladás	2275	2204	97%
Krónikus hasnyálmirigy gyulladás	2275	2204	97%
<i>Átlagosan feltöltött adat</i>	<i>4550</i>	<i>4408</i>	<i>97%</i>
Tünetek és fizikális jelek			
Hasi fájdalom	2275	2273	100%
Hasi fájdalom fennállásának ideje	2275	1591	70%
Hasi fájdalom intenzitása	2275	1636	72%
Hányinger	2275	2210	97%
Hányás	2275	2225	98%
Hasi védekezés	2275	2191	96%
Vérnyomás – szisztolé	2275	2048	90%
Vérnyomás – diasztolé	2275	1935	85%
Szívfrekvencia	2275	2009	88%
<i>Átlagosan feltöltött adat</i>	<i>20475</i>	<i>18118</i>	<i>88%</i>
Laboratóriumi paraméterek			
Amiláz	2275	2151	95%
Lipáz	2275	1682	74%
Triglicerid	2275	833	37%
Koleszterin	2275	762	33%
C-reaktív protein (CRP)	2275	2045	90%
Fehérvérsejt szám	2275	2158	95%
Vörösvértest-szám	2275	1803	79%
Hematokrit	2275	1807	79%
Hemoglobin	2275	1783	78%
Trombocita	2275	1801	79%
Glükóz	2275	2044	90%
Aszpartát transzamináz	2275	1665	73%
Alanin transzamináz	2275	1616	71%
Gamma-glutamil-transzferáz	2275	1937	85%
Laktát dehidrogenáz	2275	1469	65%
Totál bilirubin	2275	2017	89%
Albumin	2275	761	33%
Totál fehérje	2275	681	30%
számított glomeruláris filtrációs ráta	2275	2081	91%
Kreatinin	2275	2114	93%
Vér urea nitrogén	2275	2074	91%
<i>Átlagosan feltöltött adat</i>	<i>47775</i>	<i>35284</i>	<i>74%</i>
Kimenetek			

Lokális komplikációk	2275	2258	99%
Peripankreatikus folyadékgyülemek	2275	2259	99%
Pankreász pszeudociszta	2275	2259	99%
Pankreász nekrozis	2275	2258	99%
Diabetes mellitus	2275	2275	100%
Szerveletelenség	2275	2270	100%
Veseelégelenség	2275	2270	100%
Szívelégelenség	2275	2270	100%
Légzési elégtelenség	2275	2269	100%
Hospitalizáció hossza	2275	2275	100%
Súlyosság	2275	2275	100%
Mortalitás	2275	2275	100%
<i>Átlagosan feltöltött adat</i>	<i>27300</i>	<i>27213</i>	<i>100%</i>
Összesen	111475	95873	86%

2. számú függelék: Az adatminőség leírására szolgáló táblázat.



Early occurrence of pseudocysts in acute pancreatitis – A multicenter international cohort analysis of 2275 cases



Lajos Szakó^{a, b}, Noémi Gede^{a, c}, Alex Váradi^{a, c}, Benedek Tinusz^{a, b, f}, Nóra Vörhendi^{a, b}, Dóra Mosztbacher^{a, b, d, e}, Áron Vincze^f, Tamás Takács^g, László Czakó^g, Ferenc Izbéki^h, László Gajdán^h, Veronika Dunás-Varga^h, József Hamvasⁱ, Mária Papp^j, Krisztina Eszter Fehér^j, Márta Varga^k, Artautas Mickevicius^l, Imola Török^m, Klementina Ocskay^{a, b}, Márk Félix Juhász^{a, b}, Szilárd Vánca^{a, b}, Nándor Faluhelyiⁿ, Orsolya Farkasⁿ, Attila Miseta^o, András Vereczkei^p, Alexandra Mikó^{a, b}, Péter Jenő Hegyi^{a, b}, Andrea Szentesi^{a, b, g}, Andrea Párniczky^{a, b, e, q}, Bálint Eröss^{a, b, 1}, Péter Hegyi^{a, b, g, r, s, *, 1}

^a Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

^b Szentágotthai Research Center, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

^c Institute of Bioanalysis, Medical School, University of Pécs, Hungary

^d First Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^e Doctoral School of Theoretical Medicine, Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary

^f First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

^g First Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary

^h Szent György Teaching Hospital of County Fejér, Székesfehérvár, Hungary

ⁱ Bajcsy-Zsilinszky Hospital, Budapest, Hungary

^j Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

^k Department of Gastroenterology, Dr. Réthy Pál Hospital of County Békés, Békéscsaba, Hungary

^l Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Clinics of Abdominal Surgery, Nephro-urology and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

^m County Emergency Clinical Hospital of Târgu Mureş, George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology of Târgu Mureş, Târgu Mureş, Romania

ⁿ Department of Medical Imaging, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

^o Department of Laboratory Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

^p Department of Surgery, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

^q Heim Pál National Pediatric Institute, Budapest, Hungary

^r Hungarian Academy of Sciences, University of Szeged, Szeged, Hungary

^s Momentum Gastroenterology, Multidisciplinary Research Group, Szeged, Hungary

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 February 2021

Received in revised form

6 May 2021

Accepted 8 May 2021

Available online 19 May 2021

Keywords:

Pancreas

Acute pancreatitis

Pancreatic pseudocyst

ABSTRACT

Background: Pseudocysts being the most frequent local complications of acute pancreatitis (AP) have substantial effect on the disease course, hospitalization and quality of life of the patient. Our study aimed to understand the effects of pre-existing (OLD-P) and newly developed (NEW-P) pseudocysts on AP.

Methods: Data were extracted from the Acute Pancreatitis Registry organized by the Hungarian Pancreatic Study Group (HPSG). 2275 of 2461 patients had uploaded information concerning pancreatic morphology assessed by imaging technique. Patients were divided into “no pseudocyst” (NO-P) group, “old pseudocyst” (OLD-P) group, or “newly developed pseudocyst” (NEW-P) groups.

Results: The median time of new pseudocyst development was nine days from hospital admission and eleven days from the beginning of the abdominal pain. More NEW-P cases were severe (15.9% vs 4.7% in the NO-P group $p < 0.001$), with longer length of hospitalization (LoH) (median: 14 days versus 8 days, $p < 0.001$), and were associated with several changed laboratory parameters. OLD-P was associated with

* Corresponding author. Institute for Translational Medicine, University of Pécs, Medical School, Szigeti út 12, Pécs, 7624, Hungary.

E-mail address: hegyi2009@gmail.com (P. Hegyi).

¹ authors equally contributed.

Pancreatic fluid collection
Pancreatic local complication

male gender (72.2% vs. 56.1%, $p = 0.0014$), alcoholic etiology (35.2% vs. 19.8% in the NO-P group), longer hospitalization (median: 10 days, $p < 0.001$), a previous episode of AP ($p < 0.001$), pre-existing diagnosis of chronic pancreatitis (CP) ($p < 0.001$), current smoking ($p < 0.001$), and increased alcohol consumption (unit/week) ($p = 0.014$).

Conclusion: Most of the new pseudocysts develop within two weeks. Newly developing pseudocysts are associated with a more severe disease course and increased length of hospitalization. Pre-existing pseudocysts are associated with higher alcohol consumption and smoking. Because CP is more frequently associated with a pre-existing pseudocyst, these patients need closer attention after AP.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier B.V. on behalf of IAP and EPC. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Acute pancreatitis (AP) is one of the most common acute gastroenterological conditions, with a prevalence of 6–18.6% [2,3] in acute pancreatitis and between 20 and 40% in chronic inflammation [4], which requires acute hospitalization [5]; however, several unanswered questions remain [6]. Although most AP cases are mild, local or systemic complications develop in 20–30% of cases, often necessitating interventions [7]. According to the revised Atlanta classification, the most common form of late local complication is the pancreatic pseudocyst, which usually occurs four weeks after the disease onset. It is described as a homogenous and capsulated fluid collection on the pancreas without necrotic tissue [8].

Many risk factors have been associated with pseudocyst formation, but predictive factors remain underestimated. Akgül et al. found that a lower serum calcium level may be a predictive factor for developing pancreatic pseudocysts after AP attack [9]. The prospective multicenter observational study of Cui et al., in 2013 concluded that lactate dehydrogenase (LDH) after 48 h of AP's onset seemed to be a risk factor of pseudocyst formation. Other findings were that age, CRP (48 h), and alcohol etiology appeared to be risk factors for pancreatic fluid collections [10]. An important limitation of cohort studies describing pancreatic pseudocysts that they do not investigate the differences between pre-existing (OLD-P) or newly developed (NEW-P) pseudocysts [11,12], causing difficulties in data interpretation. Furthermore, most of the cohort studies focus on the treatment of pseudocyst, but not on the risk factors of pseudocyst development, or the pseudocyst's impact on the disease's clinical outcome.

Here we provide one of the most extensive and most detailed analysis of pseudocyst development, helping clinicians to understand the relevant risks factors and clinical characteristics of both pre-existing and newly developed pancreatic pseudocyst in AP.

Materials and Methods

Data source

Data were collected from the multicenter international AP registry run by the Hungarian Pancreatic Study Group (HPSG). At the time of data extraction (October 2019) our registry contained 2461 AP cases collected from 34 hospitals of 13 countries between 2012 and 2019. (Supplementary Table 1, Supplementary Figure 1). Importantly, all patients were diagnosed with AP based on the 2/3 rules described in the guidelines [13,14], whereas the severity of AP was determined using the revised Atlanta classification [8].

Data quality

The accuracy of acquired data was ensured by a four-level quality monitoring system involving medical administrative

personnel and gastroenterologist specialists, as described in our earlier published cohort analyses [7,15–20]. 105381 of 125125 variables were uploaded, which resulted in 84% available data for analysis (Supplementary Table 2).

Identification of pseudocysts

Altogether 2275 AP cases contained valuable information on pancreatic morphology. Medically trained researchers reviewed the prospectively collected reports of abdominal imaging, but not the images themselves, for the presence of pancreatic pseudocysts. These imaging modalities included abdominal ultrasonography, computer tomography (CT), endoscopic ultrasound (EUS), or magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP). The identification of pseudocysts was based on the morphological recommendations of the revised Atlanta classification [8]. Generally, the fluid and necrotic collections were categorized into four groups, namely acute pancreatic fluid collection (APFC), acute necrotic fluid collection (ANFC), pancreatic pseudocyst, and walled-off necrosis (WON). Fig. 1 describes the used morphological criteria for the diagnosis, along with examples of imaging examinations from our center (University of Pécs, Medical School) (Fig. 1). We included only pancreatic pseudocysts in our analysis.

Group formation and patients' characteristics

Patients where the latest imaging examinations of AP showed no pseudocyst formation were included in the “no pseudocyst” (NO-P) group. Patients with pseudocyst-positive imaging examination during the first four days of hospital stay were assigned to the “old pseudocyst” (OLD-P) group. In contrast, patients with a negative imaging examination in the first four days of hospital stay and positive imaging during hospital stay were assigned to the “new pseudocyst” (NEW-P) group.

Representativeness of the cohort

The analyzed cohort's representativeness was evaluated by comparing the following characteristics between the full cohort of 2461 patients and the cohort of 2245 patients, with data on pancreatic morphology included in the analysis. No significant differences were found between the two groups in terms of age, gender, severity, length of hospitalization, and pancreatitis etiology. For the detailed analysis of representativity, see Supplementary Figure 2.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the following statistical tests: for discrete and non-normally distributed continuous variables Kruskal-Wallis rank-sum test with a significance level of 0.05, followed by Dunn's post hoc test with Holm-Šidák p -value


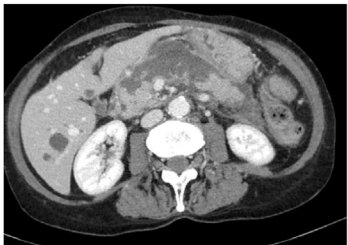
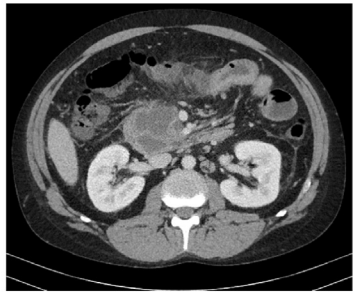

CT scan images and designations		Definitions according to the revised Atlanta guideline
	Acute pancreatic fluid collection (APFC)	<ul style="list-style-type: none"> • usually develop in the early phase of pancreatitis • do not have a well-defined wall • homogeneous • confined by normal fascial planes in the retroperitoneum • may be multiple • Most acute fluid collections remain sterile and usually resolve spontaneously without intervention
	Acute necrotic fluid collection (ANFC)	<ul style="list-style-type: none"> • Usually, during the first 4 weeks, a collection containing variable amounts of fluid and necrotic tissue • arises from necrotising pancreatitis • may be associated with disruption of the main pancreatic duct
	Pancreas pseudocyst (PP)	<ul style="list-style-type: none"> • surrounded by a well-defined wall and contains essentially no solid material • occasionally it may be partly or wholly intra-pancreatic • Diagnosis can be made usually on morphologic criteria
	Walled-off necrosis (WON)	<ul style="list-style-type: none"> • consists of necrotic tissue contained within an enhancing wall of reactive tissue • mature, encapsulated collection of pancreatic and/or peripancreatic necrosis and has a well defined inflammatory wall • usually, this maturation occurs ≥4 weeks after onset of necrotising pancreatitis

Fig. 1. Computer tomography (CT) images and description for morphological diagnosis.

correction, in which case a significance level of 0.025 was used. Whereas for categorical variables, the incidence in each group was determined. In these cases, to analyze the relations between variables, Chi-square test or Fisher's exact test was conducted. A p-value of less than 0.05 (≤ 0.05) was determined as statistically significant. All analyses were performed using R studio 1.3.1073 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [21], and Dunn's tests were performed using the package dunn.test [22].

Ethical approval for the clinical study

The study was approved by the Scientific and Research Ethics Committee of the Medical Research Council (22254-1/2012/EKU). All participants provided written, informed consent for the enrollment to the registry.

Results

From the 2275 patients, 2054 were included in the NO-P group,

while 108 patients had OLD-P; finally, 113 patients were included in the NEW-P group. 28.4% of patients had one, whereas 71.6% had at least two imaging examinations during the disease course. 33.33% of the patients in the OLD-P group and 19.21% of the patients in the NEW-P group had only ultrasound as an imaging examination, while the rest was diagnosed with computer tomography.

OLD-P is associated with male gender and alcoholic etiology

Patients in the OLD-P group were predominantly male compared with the NO-P groups (72.2% vs. 56.1%, $p = 0.0014$) (Fig. 2A). The average age was 56.1 ± 17.1 years in the NO-P and 55.0 ± 13.7 years in the OLD-P (Fig. 2B), without a statistically significant difference ($p = 0.1852$). Alcoholic etiology was dominant in the OLD-P group (35.2% vs. 19.8%), while biliary etiology was less common (22.2% vs. 41.8%) compared to the NO-P group. Detailed results regarding the etiology are presented in Fig. 2C.

NEW-P is not associated with gender or etiology

Gender did not differ significantly comparing NO-P and NEW-P (56.1% vs 64.6%, $p = 0.0929$). There was no significant difference regarding age between NO-P and NEW-P (56.1 ± 17.1 years vs 59.6 ± 13.2 years respectively, $p = 0.0300$) (Fig. 2B). In the NO-P and NEW-P groups, the distribution of etiologic factors was not different from the entire cohort (Fig. 2C).

More than half of the NEW-P can be diagnosed in the first two weeks

In our cohort, the median of the first detection of NEW-P was on day 9 (IQR1-3: 7–15) calculated from admission, whereas 11 days (IQR 1–3: 7–16) from the beginning of the abdominal pain (Fig. 3A), although it should be highlighted that, the data quality regarding the duration of abdominal pain is 70%

NEW-P worsens the disease course and is associated with longer hospitalization

Since a NEW-P must be considered moderate AP, it is not surprising that no mild AP was detected in the NEW-P group. A significantly larger proportion of patients experienced moderate and severe course of AP compared to the NO-P group ($p < 0.001$) (Fig. 3C). Patients were hospitalized for significantly longer the NEW-P (median: 14 days, IQR 1–3: 8–22, $p < 0.001$) group compared to the NO-P group (median: 8 days, IQR 1–3: 5–11 days) (Fig. 3D). Concerning mortality, we could not detect statistically significant differences between ($p = 0.1486$). Still, mortality was 5.2% in the NEW-P group versus 2.8% in the NO-P group (Fig. 3B).

OLD-P is also associated with undesirable outcomes regarding hospitalization and disease course

OLD-P was significantly associated with moderate severity compared to the NO-P group (56.5% and 19.33%, respectively, $p < 0.001$). (Fig. 3C). Patients were hospitalized for significantly longer in the OLD-P group (median: 10 days, IQR 1–3: 6.8–16.2 days, $p < 0.001$) compared to the NO-P group (median: 8 days, IQR 1–3: 5–11 days) (Fig. 3D). Mortality did not differ significantly among the OLD and NO-P group ($p = 0.7671$)

Previous pancreatic inflammation, chronic pancreatitis, current smoking, and increased alcohol consumption are risk factors of OLD-P

A previous episode of AP (60% vs 25.3%, $p < 0.001$), pre-existing diagnosis of CP (24.8% vs 4.9% $p < 0.001$), current smoking (49.1% vs 30.5%, $p < 0.001$), and increased weekly alcohol consumption (800.9 g/week vs 495.9 g/week, $p = 0.014$) were significantly associated with OLD-P compared to NO-P. At the same time, we could not detect significant differences comparing NO-P and OLD-P

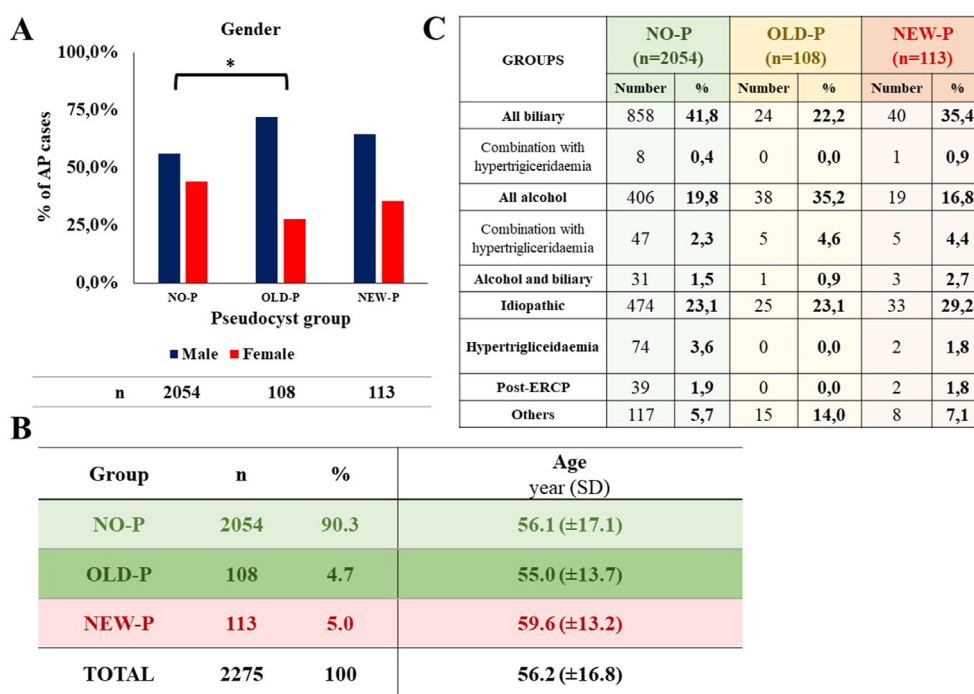


Fig. 2. Demographic data A) Gender distribution B) Age C) Etiology. Statistically significant differences are indicated with *. AP: acute pancreatitis, NO-P: no pseudocyst group, OLD-P: old pseudocyst group, NEW-P: new pseudocyst, ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, SD: standard deviation.

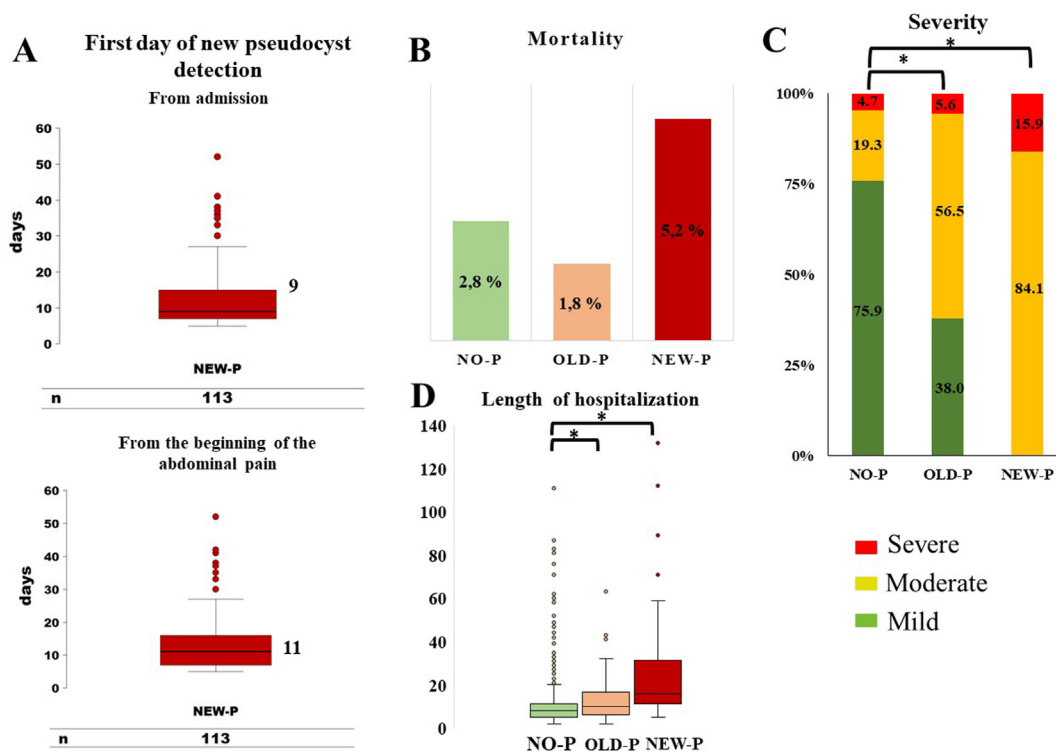


Fig. 3. Outcomes A) first day of new cyst detection from admission and from the beginning of the abdominal pain, B) mortality, C) severity: percentages are indicated in the columns referring to each severity rank, D) length of hospitalization. Statistically significant differences are indicated with *. NO-P: no pseudocyst group, OLD-P: old pseudocyst group, NEW-P: new pseudocyst.

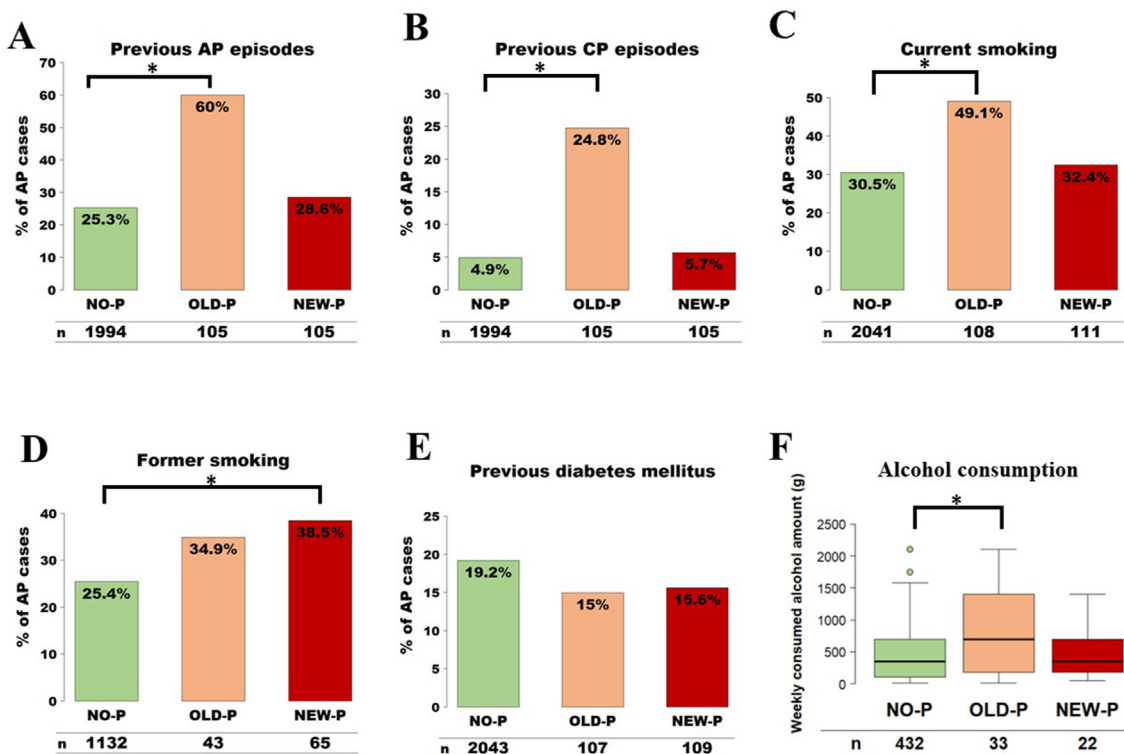


Fig. 4. Medical history. A) Previous acute pancreatitis (AP) episodes B) Previous chronic pancreatitis (CP) episodes C) Current smoking D) Former smoking E) Previous diabetes mellitus F) Alcohol consumption. Percentages are indicated, as well as the included number (n) of patients in the analysis. Statistically significant differences are indicated with *. NO-P: no pseudocyst group, OLD-P: old pseudocyst group, NEW-P: new pseudocyst, AP: acute pancreatitis, CP: chronic pancreatitis.

in terms of diabetes mellitus ($p = 0.4204$) and former smoking ($p = 0.2257$) (Fig. 4).

Former smoking is associated with newly developing pseudocyst

Former smoking was associated with NEW-P compared to NO-P (38.5% vs 25.4% $p = 0.029$). Differences were not found comparing NO-P and NEW-P regarding diabetes mellitus ($p = 0.3359$), alcohol consumption ($p = 0.2806$), current smoking ($p = 0.7497$), previous AP episodes ($p = 0.5294$) and previous CP episodes ($p = 0.8908$) (Fig. 4).

On admission abdominal guarding, vomiting, increased systolic and diastolic blood pressure are risk factors of NEW-P

Significant difference was found comparing NEW-P with NO-P considering abdominal guarding (25.7% vs 16.3%, $p = 0.0155$), increased diastolic blood pressure (88.38 ± 15.06 mmHg vs 84.14 ± 14.03 mmHg, $p = 0.051$), increased systolic blood pressure (150.89 ± 27.28 mmHg vs 140.70 ± 22.98 mmHg, $p = 0.0035$) and vomiting (70% vs 56.8%, $p = 0.0088$), while nausea ($p = 0.4383$), subfebrility/fever ($p = 0.8261$), abdominal tenderness ($p = 0.2548$), abdominal pain length ($p = 0.3788$), abdominal pain intensity ($p = 0.1917$), heart rate ($p = 0.2027$) did not differ significantly.

On admission clinical parameters did not differ between NO-P and OLD-P

We did not find statistical difference between NO-P and OLD-P regarding nausea ($p = 0.0752$), vomiting ($p = 0.0633$), subfebrility/fever ($p = 1.0000$), abdominal tenderness ($p = 0.7814$), abdominal guarding ($p = 0.5991$), abdominal pain intensity ($p = 0.2209$), abdominal pain length ($p = 0.0775$), heart rate ($p = 0.3411$), diastolic blood pressure ($p = 0.1331$), and systolic blood pressure ($p < 0.2844$) (Fig. 5).

Lower levels of on-admission amylase and lipase were found in patients with OLD-P

Considering on admission laboratory parameters, amylase, and lipase levels were significantly lower in the OLD-P group than in the NO-P group (770.6 ± 989.3 U/L vs. 1094 ± 1129 U/L, $p = 0.0003$) (Fig. 6); however, this difference disappeared after excluding those patients who were suffering from CP or recurrent AP (Supplementary Figure 3).

Pancreatic enzyme levels were not associated with NEW-P

Amylase ($p = 0.4142$) and lipase ($p = 0.4001$) did not differ significantly between NO-P and NEW-P patients (Fig. 6).

Decreased red blood cell parameters and increased thrombocyte counts were found in the OLD-P

On admission red blood cell count (4.417 ± 0.6212 T/L vs. 4.699 ± 0.6231 T/L, $p = 0.0002$) (Fig. 7D), hemoglobin (135.6 ± 09.90 g/L vs. 142.9 ± 18.9 g/L, $p = 0.0017$) (Fig. 7E), hematocrit ($39.88 \pm 5.363\%$ vs. $41.65 \pm 5.079\%$, $p = 0.0045$) (Fig. 7B) levels were lower, while thrombocyte count (305 ± 128.7 G/L vs. 249.6 ± 88.73 G/L $p = 0.0001$) (Fig. 7A) was increased in the OLD-P group compared to NO-P group.

OLD-P is associated with lower BMI, cholesterol, and glucose levels

Regarding clinical parameters on admission, patients in the

OLD-P group had significantly lower BMI (25.84 ± 6.63 kg/m²) compared to the NO-P group (28.09 ± 5.95 kg/m², $p < 0.001$) (Fig. 5E). Glucose (7.436 ± 2.433 mmol/L vs. 8.338 ± 3.569 mmol/L, $p = 0.0178$) (Fig. 7G) and cholesterol (4.593 ± 3.82 mmol/L vs. 5.465 ± 4.02 mmol/L, $p = 0.0081$) (Fig. 7F) levels were significantly lower in the OLD-P group comparing it to NO-P.

On admission BMI and cholesterol levels were not associated with NEW-P

Significant differences were not found comparing NO-P and NEW-P in terms of on admission BMI ($p = 0.3154$) (Fig. 7E) and cholesterol ($p = 0.3179$) (Fig. 7F).

On admission calculated averages of lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, direct bilirubin, and gamma-glutamyl transferase (gamma GT) were lower whereas, the average of C reactive protein (CRP) levels was higher in the OLD-P group

Lactate-dehydrogenase (420.6 ± 258.7 U/L vs. 486.2 ± 315.5 U/L, $p = 0.01$), AST (68.69 ± 117.7 U/L vs. 156.2 ± 208.1 U/L, $p < 0.001$), ALT (69.03 ± 141.2 U/L vs. 154.7 ± 199.6 U/L, $p < 0.001$), total bilirubin (27.83 ± 50.67 μ mol/L vs. 35.81 ± 39.28 μ mol/L, $p = 0.0005$), direct bilirubin (15.04 ± 27.3 μ mol/L vs. 27.79 ± 35.27 μ mol/L, $p = 0.003$) and GGT (245.2 ± 372.2 U/L vs. 362.9 ± 489.8 U/L, $p < 0.001$) were lower in the OLD-P as the result of etiological difference. CRP (78.48 ± 82.94 mg/L vs. 49.97 ± 75.32 , mg/L $p < 0.001$) levels were higher in the OLD-P group than the NO-P group (Figs. 7–8).

On admission liver function tests and C-reactive protein did not differ comparing NEW-P and NO-P

NEW-P did not differ from NO-P in terms of AST ($p = 0.3423$), ALT ($p = 0.2928$), gamma-GT ($p = 0.2737$) and CRP ($p = 0.0826$) (Fig. 8).

Increased inflammatory parameters, hemoglobin, hematocrit, glucose, blood urea nitrogen, LDH and creatinine levels are associated with NEW-P compared to NO-P

Patients in the NEW-P group had significantly higher on admission white blood cell (WBC) count (14.57 ± 4.411 G/L vs. 12.89 ± 4.956 G/L, $p = 0.0001$), hemoglobin (150.1 ± 20.38 g/L vs. 142.9 ± 18.9 g/L, $p = 0.0001$), hematocrit ($43.08 \pm 5.445\%$, vs. $41.65 \pm 5.079\%$, $p = 0.0043$), glucose (9.717 ± 3.633 mmol/L vs. 8.338 ± 3.569 mmol/L, $p < 0.001$), blood urea nitrogen (7.07 ± 3.702 vs. 6.313 ± 3.837 , $p = 0.0125$), lactate dehydrogenase (592.2 ± 319.5 vs. 486.2 ± 315.5 , $p = 0.0002$) and creatinine levels (89.021 ± 6.879 μ mol/L vs. 75.426 ± 5.890 μ mol/L, $p < 0.0125$) (Figs. 7–8), while also higher levels of maximum CRP (167 ± 104.3 mg/L vs. 147.8 ± 118.3 mg/L, $p = 0.0141$) and WBC (18.41 ± 7.023 G/L vs. 14.38 ± 6.651 G/L, $p < 0.001$) levels compared to NO-P group (Suppl. Fig. 3). On admission thrombocyte count did not differ comparing NO-P and NEW-P (0.1877) (Fig. 7A).

On admission kidney function parameters and white blood cell count did not differ between NO-P and OLD-P groups

OLD-P did not differ from NO-P considering on admission WBC count ($p = 0.3184$) (Fig. 7B), blood urea nitrogen ($p = 0.0322$) (Fig. 7B), creatinine levels ($p = 0.0322$) (Fig. 7H) and maximum WBC count ($p = 0.0429$) (Suppl. Fig. 3).

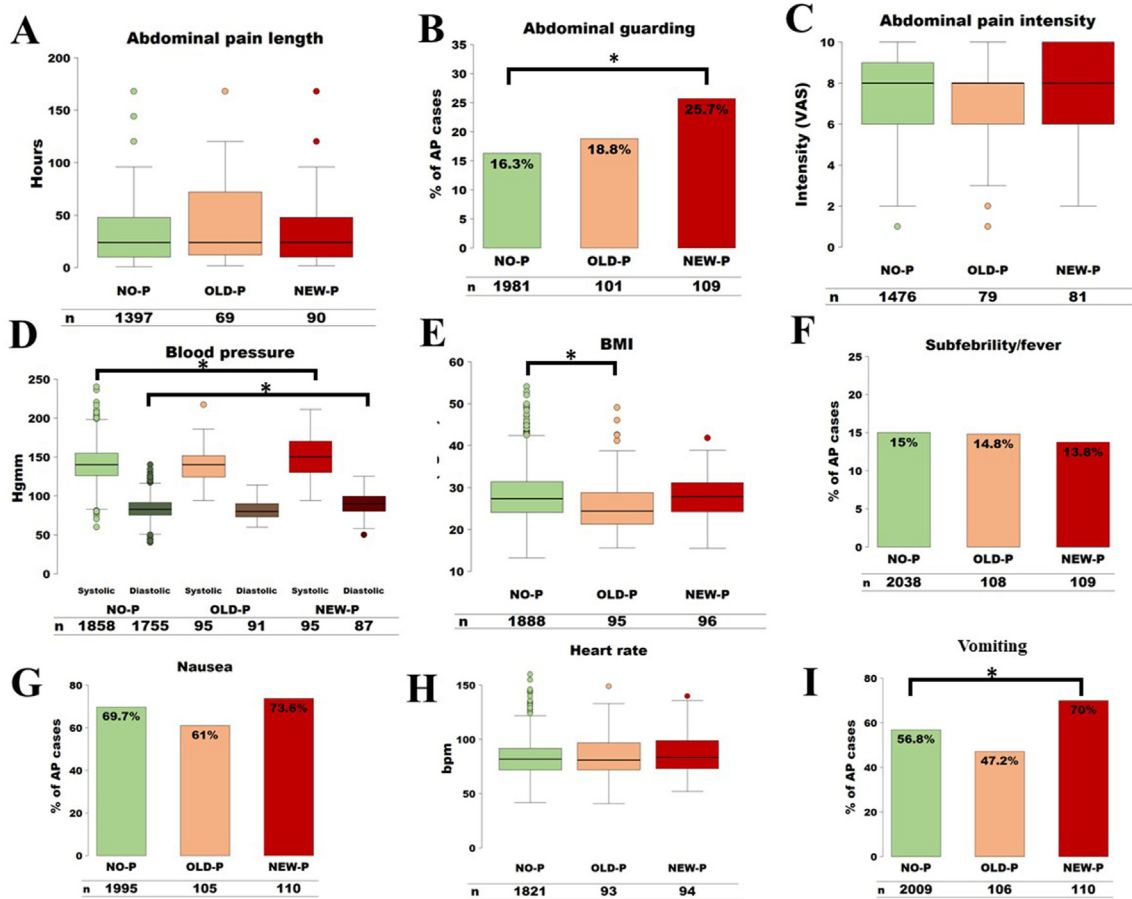


Fig. 5. On admission clinical parameters A) Abdominal pain length B) Abdominal guarding C) Abdominal pain intensity D) Blood pressure E) Body-mass index (BMI) F) Subfebrility/fever G) Nausea H) Heart rate (/min) I) Vomiting. Percentages are indicated, as well as the included number (n) of patients in the analysis. Statistically significant differences are indicated with *. AP: acute pancreatitis, NO-P: no pseudocyst group, OLD-P: old pseudocyst group, NEW-P: new pseudocyst.

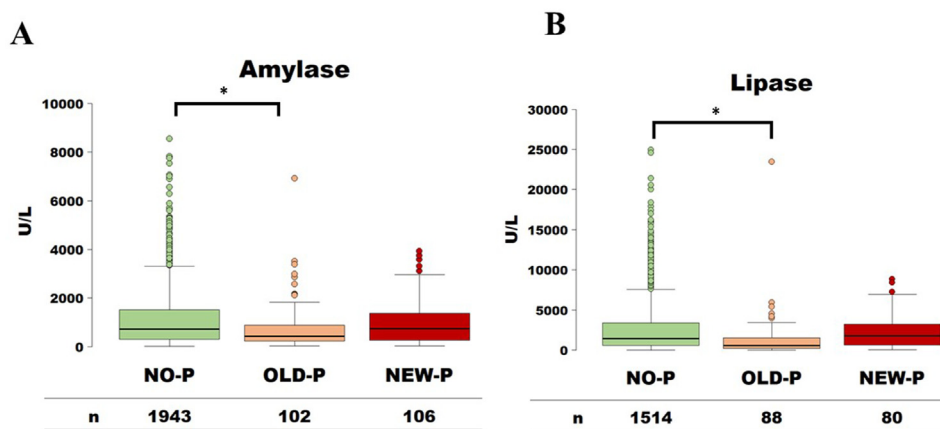


Fig. 6. On admission laboratory parameters I.: A) on admission amylase, B) on admission lipase. Statistically significant differences are indicated with *. NO-P: no pseudocyst group, OLD-P: old pseudocyst group, NEW-P: new pseudocyst.

Systemic and local complications are more common in the cases of OLD-P

Concerning the complications, OLD-P was associated compared to NO-P with a higher incidence of the acute pancreatic fluid collection (APFC) (38.9% vs. 19% $p < 0.001$), ascites (34.45% vs. 14.1% $p < 0.001$), systemic complication (13.15% vs. 7.8% $p = 0.0113$) and

respiratory failure (9.3% vs. 5.2% $p = 0.0182$), while pleural fluid ($p = 0.7975$), necrosis ($p = 0.9062$), heart failure ($p = 0.6470$), and renal failure ($p = 0.4732$) did not differ.

Systemic and local complications are associated with NEW-P too

NEW-P was associated with higher rate of APFC (70.8% vs. 19%

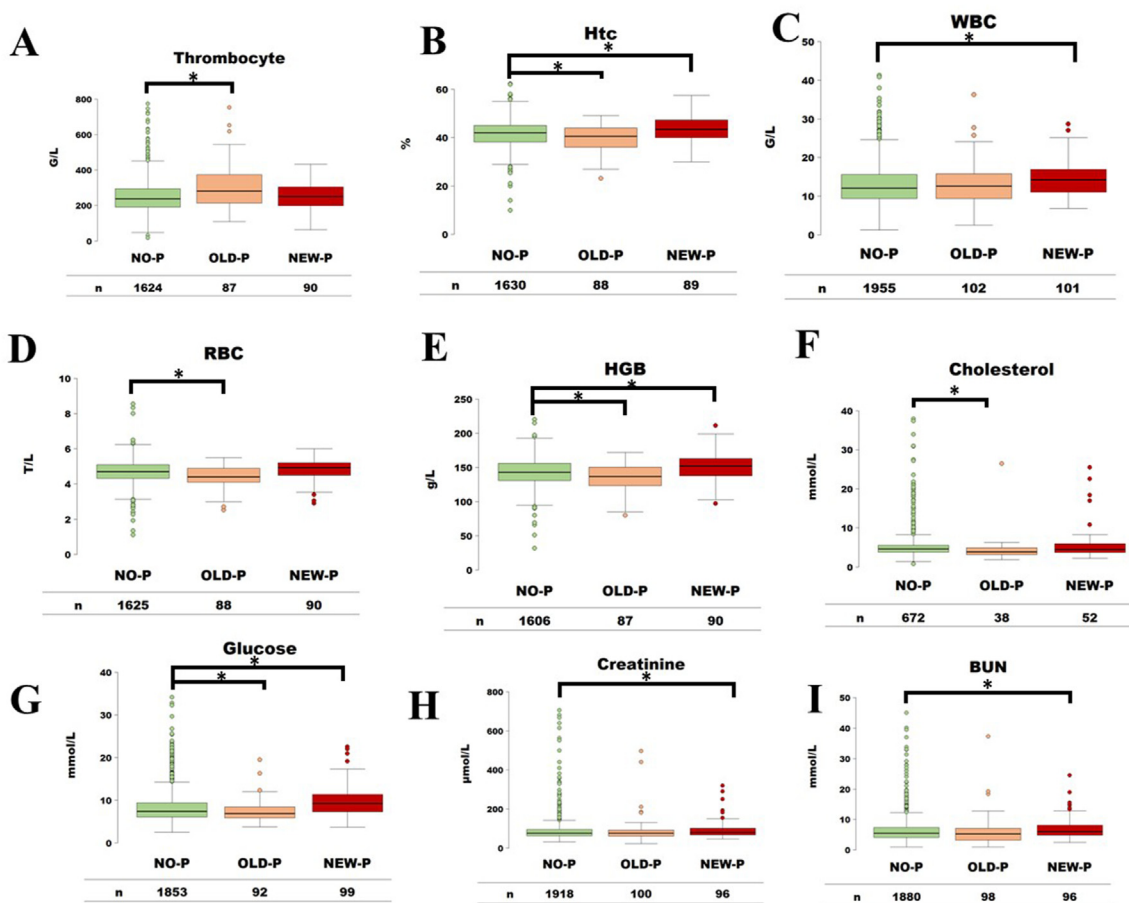


Fig. 7. On admission laboratory parameters II: Hematological parameters, cholesterol, glucose, kidney functions. Number (n) of patients included in the analysis are indicated. Statistically significant differences are indicated with *. NO-P: no pseudocyst group, OLD-P: old pseudocyst group, NEW-P: new pseudocyst, Htc: hematocrit, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, HGB: hemoglobin, BUN: blood urea nitrogen.

$p < 0.001$), necrosis (38.1% vs. 7.8% $p < 0.001$), systemic complications (21.2 vs. 7.8% $p = 0.0245$) compared to NO-P, while there was no difference considering pleural fluid ($p = 0.7939$), ascites ($p = 0.4995$), respiratory failure ($p = 0.4995$), heart failure ($p = 0.0495$) and renal failure ($p = 0.0592$) (Fig. 9).

One in four patients with OLD-P, whereas one in six patients with NEW-P required interventions

Interventions, such as endoscopic, percutaneous, and surgical drainage on pancreatic pseudocysts, were performed in 44 cases in our cohort. There were no significant differences comparing OLD-P and NEW-P regarding any intervention ($p = 0.3124$), surgical intervention ($p = 0.7058$), percutaneous intervention ($p = 1.0000$), endoscopic intervention ($p = 0.7639$) comparing the two groups (Fig. 10).

Further on admission laboratory parameters did not differ among NEW-P and NO-P

Differences were not found comparing NO-P and NEW-P considering on admission calcium ($p = 0.2945$), potassium ($p = 0.4815$), total protein ($p = 0.4635$), albumin ($p = 0.4532$), estimated glomerular filtration rate ($p = 0.1021$), tryglyceride ($p = 0.2392$), direct bilirubin ($p = 0.0713$), alkaline phosphatase ($p = 0.0489$), procalcitonine ($p = 0.6488$), amylase ($p = 0.4535$) and lipase ($p = 0.3506$) including only AP cases.

Further on admission laboratory parameters did not differ among OLD-P and NO-P

OLD-P did not differ from NO-P regarding on admission calcium ($p = 0.2201$), potassium ($p = 0.3090$), total protein ($p = 0.6143$), albumin ($p = 0.0950$), estimated glomerular filtration rate ($p = 0.0556$), tryglyceride ($p = 0.1400$), alkaline phosphatase ($p = 0.0667$), procalcitonine ($p = 0.7398$), amylase ($p = 0.0989$) and lipase ($p = 0.0358$) including only AP cases.

Discussion

The most intriguing finding of our results is that pancreatic pseudocysts can be diagnosed earlier than previously suggested. The revised Atlanta classification of 2012 does not explicitly state that pseudocysts can only be diagnosed four weeks after the onset of pancreatitis; it only implies that it occurs most commonly after the mentioned time interval [8]. Our analysis showed that at least half of the pancreatic pseudocysts could be diagnosed in the first two weeks following the radiological morphology suggested by the same classification. Therefore, we recommend the nonmandatory use of this timeframe.

Delaying interventions based on the initially late diagnosis might be one reason why new pseudocysts were associated with a longer length of hospital stay. However, the association between LoH and OLD-P highlights the effect of pseudocyst itself on the severity, eventually resulting in longer hospitalization. While the

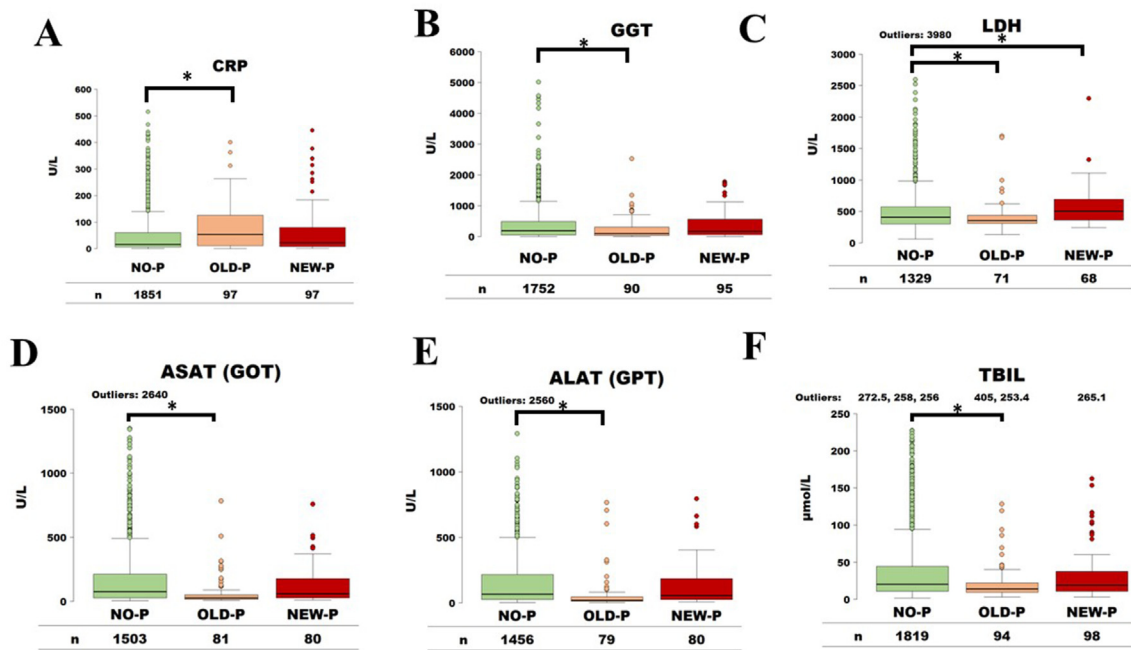


Fig. 8. On admission laboratory parameters III.: C-reactive protein (CRP) and liver functions. Number (n) of patients included in the analysis are indicated. Statistically significant differences are indicated with *. NO-P: no pseudocyst group, OLD-P: old pseudocyst group, NEW-P: new pseudocyst, CRP: C-reactive protein, GGT: gamma-glutamyl transferase, LDH: lactate dehydrogenase, ASAT/GOT: Aspartate aminotransferase/glutamic oxaloacetic transaminase, ALAT/GPT: alanine aminotransferase/glutamate pyruvate transaminase, TBIL: total bilirubin.

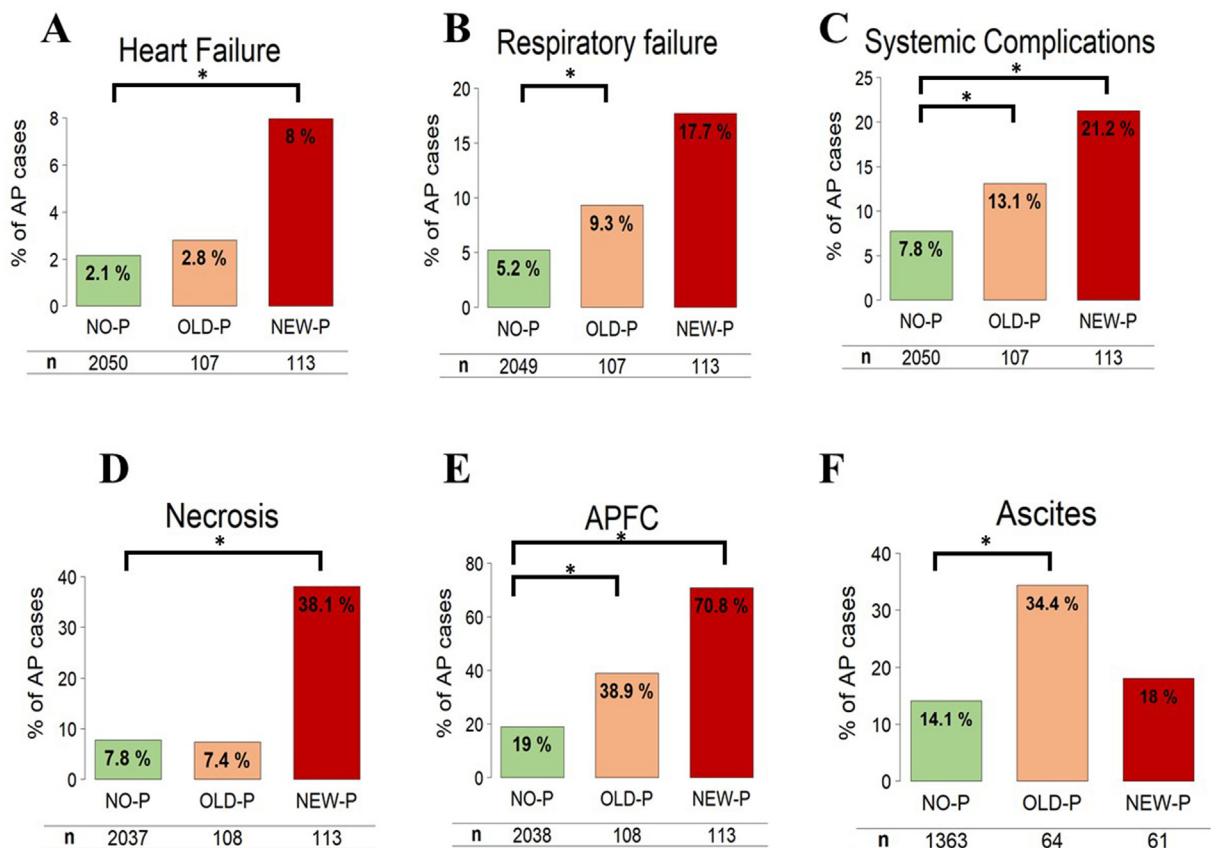


Fig. 9. Systemic and local complications. A) heart failure, B) respiratory failure, C) systemic organ failure, D) necrosis, E) acute pancreatic fluid collection (APFC), F) Ascites. Percentages are indicated as well as the number (n) of patients included in the analysis. Statistically significant differences are indicated with *. AP: acute pancreatitis, NO-P: no pseudocyst group, OLD-P: old pseudocyst group, NEW-P: new pseudocyst.

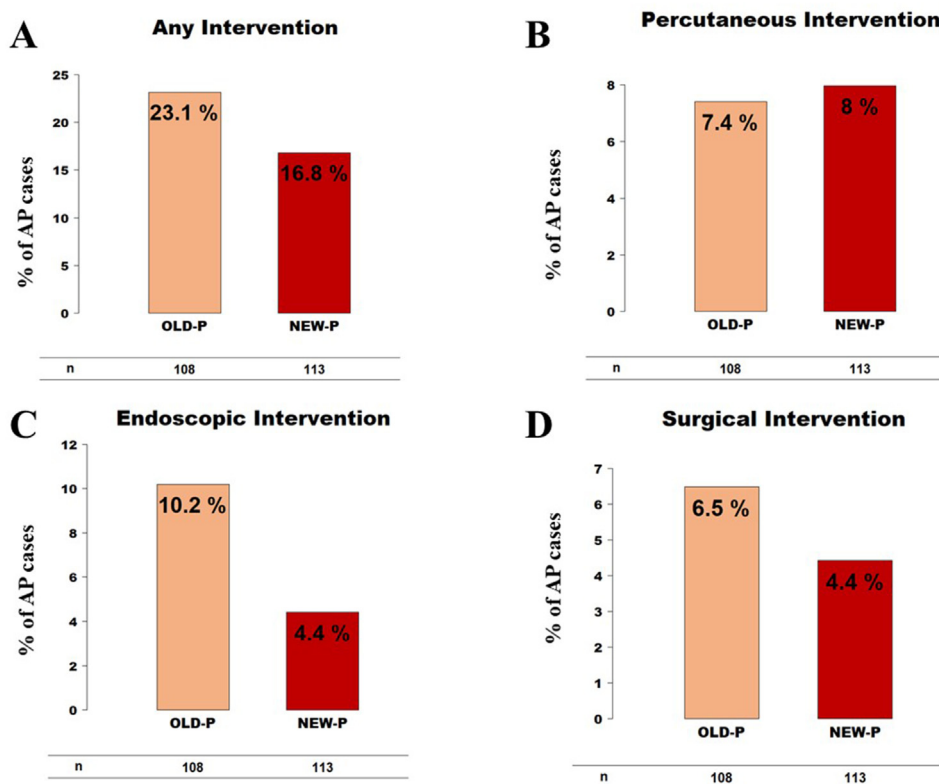


Fig. 10. Management of the pseudocysts. A) Any intervention B) *Percutaneous intervention* C) *Endoscopic intervention* D) *Surgical intervention*. Percentages are indicated as well as the number (n) of patients included in the analysis. AP: acute pancreatitis, OLD-P: old pseudocyst group, NEW-P: new pseudocyst.

analysis of mortality did not show a statistically significant difference, an increased death rate was observed in the OLD-P and NEW-P groups compared to the NO-P group, which might imply type II statistical error due to the low number of cases. Furthermore, the higher rate of systemic organ failures in both groups compared to the NO-P patients can also lead to increased mortality.

The associations of newly developing pseudocyst, former smoking, and altered laboratory parameters are suggested as risk factors for cyst development by our analysis. They could be used as motives to perform additional imaging examinations to diagnose fluid collections.

The toxic effects of alcohol consumption, as well as smoking and their role in cyst formation, should be highlighted, which association is also presented in the larger proportion of alcoholic etiology in the OLD-P group, while former smoking also plays an important role in NEW-P. Alcoholic etiology was also highlighted by Cui et al. regarding cyst formation. Furthermore, a meta-analysis from Sharanya et al. found that alcoholic etiology, male gender, and smoking are risk factors for chronic pancreatitis, which is the ground of pancreatic pseudocyst formation [23]. The association of alcoholic etiology and cyst formation was also found by an Indian prospective cohort study, where 65.6% of the patients had alcohol consumption in their medical history [24]. A multicenter and multinational (Germany, Italy, and the United States of America) study from Lankisch et al. also proved that alcohol consumption is associated with cyst formation ($p = 0.0008$) [25]. This finding is also supported by a retrospective analysis from China, where alcoholic etiology ($p = 0.031$) and chronic pancreatitis ($p = 0.006$) were identified as risk factors for cyst formation. The more pseudocysts associated with alcohol consumption are probably due to the direct toxic effects of these factors on acinar and ductal cells. Both agents cause elevated intracellular calcium, adenosine

triphosphate (ATP) level, and membrane protein transition pore (MPTP) inhibition [26–28], leading the cell to necrosis in both exocrine cell types [29–31]. This can disrupt the epithelial barrier's integrity, causing leakage of ductal fluid to the peri- and intra-pancreatic space.

Former inflammatory episodes and chronic inflammations of the pancreas were associated with an increased risk of old pseudocysts. Our result is in accordance with the South Korean cohort study, where the overall incidence of pseudocyst after acute or acute-on-chronic pancreatitis was 18.3% ($n = 74/405$) [32]. Pseudocysts developed much more frequently in patients with underlying chronic pancreatitis than in patients with acute pancreatitis (41.5% vs. 14.6%, $p < 0.001$).

In our study, NEW-P was associated with abdominal guarding, vomiting and increased blood pressure, and more severe disease outcomes. Unfortunately, our cohort analysis did not allow us to investigate the cause-relationship in these associations.

We have earlier reported that the cluster of conditions called metabolic syndrome, most importantly diabetes mellitus, hypertension, and obesity have a detrimental effect on the disease course of pancreatitis [17]. On the other hand, we found that a lower BMI is a sensitive indicator of malnutrition in chronically affected pancreatic patients with old pseudocysts.

The malnourishment is also reflected by the on-admission laboratory parameters, meaning the decreased hemoglobin level, hematocrit, and cholesterol. On the other hand, a study describing the African American population found that obesity is a risk factor of cyst formation ($p = 0.06$) [33]. Another meta-analysis of our workgroup described fatty liver disease as a further risk factor of cyst development [34]. In the OLD-P group, biliary etiology is less common with lower levels of liver function tests, such as total bilirubin, GOT, GPT, and GGT. The exhaustion of exocrine functions

of the pancreas in the OLD-P group is indicated in the significantly lower levels of on admission amylase and lipase, due to the decreased amount of acinus cells in the case of a chronic inflammation, which is also supported by the fact, that the difference disappears once the chronic pancreatic cases and recurrent acute pancreatic cases are excluded from the analysis. Thus, the shrinkage of the pancreas, thus the decreased amount of acinus cells in the cases of recurring or chronic inflammation, were formerly described by Steve et al. [35], supporting this idea. The fact that new pseudocysts are associated with increased white blood cell count and lactate dehydrogenase correlates with the effect of pseudocyst on the severity.

In contrast, increased hemoglobin, hematocrit, blood urea nitrogen, and creatinine foreshadow the possibility of dehydration on admission. The significantly higher risk of systemic complications in NEW-P is partly driven by acute kidney injury, reflected by the significantly elevated blood urea nitrogen and creatinine levels. More diabetogenic state of the NEW-P group is presented in the elevated level of on admission glucose. While Akgül et al. found that a lower serum calcium level may be a predictive factor for developing pancreatic pseudocysts after an AP attack [9], our analysis did not find such association. On the other hand, we support the findings of Cui et al. regarding increased LDH and CRP levels in the cases of the pancreatic pseudocyst. However, we found on admission laboratory parameters to be associated with the condition, not the 48-h value as the mentioned study did.

Interventions on the pancreatic pseudocysts should be carried out if it causes any symptom to the patient or in the case of the infected fluid collection according to the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) [36]. While interventions may vary, they should rely on local expertise and the location of the fluid collection. Although each treatment modality has its important undebatable role, minimally invasive techniques, including endoscopic and percutaneous drainage, should be preferred. According to our recent meta-analysis, if multiple interventional modalities can be applied, endoscopic intervention should be preferred [37]. In our analysis, less than one-third of the patient required intervention. Still, this proportion was higher in the OLD-P group, where endoscopic interventions were carried out in more cases, compared to percutaneous or surgical drainage. Interestingly percutaneous drainage was more common in the NEW-P group, which might be due to the suspected benefit of this intervention according to the cyst's localization. However, our analysis did not investigate this question.

Limitations of our analysis

Our study has several limitations. Although all data were collected prospectively, clinical questions were post hoc defined. Cases were included in the analysis with imaging reports from several centers from several radiologists. We aimed to minimize these limitations by uniform data collection forms. The imaging modalities included both ultrasound and computer tomography, which have different sensitivity and specificity for pancreatic pseudocysts. Furthermore, the criteria, we implied considering our cohort's grouping were based on empirical expert opinion since we believe that forming a new pseudocyst is unlikely to happen in the first four days.

Implications for research

While our analysis highlighted many aspects regarding pseudocysts, a prospective observational study focusing on the risk factors of pseudocyst development and prognostic factors of the disease course of patients with diagnosed pseudocysts should be

proposed to achieve clearer insight into this complication of AP.

Implications for practice

Based on our findings, we encourage the nonmandatory use of the timeframes of the revised Atlanta classification for the diagnosis of the pancreatic pseudocyst to allow earlier diagnosis and possible earlier treatment. Furthermore, considering the toxic and evoking effects of alcohol and smoking on cyst formation, cessation programs should be emphasized in medical therapy for AP patients. Considering the severity and possible organ failures, newly diagnosed pseudocysts require more attention as they indicate worse outcomes.

Conclusions

Newly developing pseudocysts are associated with a more severe disease course and increased length of hospitalization. Most of the new pseudocysts develop within two weeks. Pre-existing pseudocysts are associated with higher alcohol consumption and smoking. The fact that CP is more frequently associated with a pre-existing pseudocyst, these patients need closer attention after AP.

Funding

The research was supported by Project Grants (K131996 to PH, FK131864 to AM, FK124632 to BCN, K128222 to LC and K120335 to TT) of the National Research Development and Innovation Office, and Economic Development and Innovation Operative Programme Grant (GINOP 2.3.2-15-2016-00048, and GINOP-2.3.2-15-2016-00015 – I-KOM to PH), a Human Resources Development Operational Programme Grant (EFOP-3.6.2-16-2017-00006 to PH), János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences.

Author contributions

Eröss B and Hegyi P conceptualized and designed the study in cooperation with Szentesi A, Vincze Á, Párniczky A, and Szakó L; Mosztbacher D, Vincze Á, Takács T, Czákó L, Izbéki F, Gajdán L, Dunás-Varga V, Hamvas J, Papp M, Fehér K E, Varga M, Mickevicius A, Mikó A and Török I contributed to the data collection from their respective center; Tinusz B, Vörhendi N, and Szakó L performed data extraction on patients from multiple centers; Tinusz B, Váncsa S, Juhász MF, Ocskay K and Hegyi JP, conducted the quality assessment; Szakó L and Eröss B wrote the article; Miseta A, Vereczkei A, Mikó A, Szentesi A, Párniczky A, and Hegyi P provided valuable feedback after critically reviewing the first drafts of the manuscript. Faluhelyi N and Farkas O assessed the imaging examinations. Gede N and Váradi A performed the statistical analysis. All the authors reviewed and approved the final manuscript for publication, while providing critical input.

STROBE 2007 checklist statement

The authors have read the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) 2007 Checklist, and the manuscript was prepared and revised accordingly [1].

Declaration of competing interest

The authors declare no competing interests.

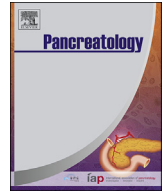
Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at

<https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.05.007>.

References

- [1] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ (Clinical research ed)* 2007;335(7624):806–8.
- [2] Imrie CW, Buist LJ, Shearer MG. Importance of cause in the outcome of pancreatic pseudocysts. *Am J Surg* 1988;156(3 Pt 1):159–62.
- [3] Maringhini A, Uomo G, Patti R, Rabitti P, Termini A, Cavallera A, et al. Pseudocysts in acute nonalcoholic pancreatitis: incidence and natural history. *Dig Dis Sci* 1999;44(8):1669–73.
- [4] Barthet M, Bugallo M, Moreira LS, Bastid C, Sastre B, Sahel J. Management of cysts and pseudocysts complicating chronic pancreatitis. A retrospective study of 143 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17(4):270–6.
- [5] Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012;143(5):1179–87. e3.
- [6] Szentesi A, Tóth E, Bálint E, Fanczal J, Madácsy T, Laczkó D, et al. Analysis of research activity in gastroenterology: pancreatitis is in real danger. *PLoS One* 2016;11(10):e0165244.
- [7] Párniczky A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, et al. Prospective, multicentre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis. *PLoS One* 2016;11(10):e0165309.
- [8] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102–11.
- [9] Akgül Ö, Ersöz Ş, Şenol K, Gündoğdu SB, Çetinkaya E, Tez M. Calcium level may be a predictive factor for pseudocyst formation after acute pancreatitis. *Acta Gastro-entol Belgica* 2015;78(2):219–22.
- [10] Cui ML, Kim KH, Kim HG, Han J, Kim H, Cho KB, et al. Incidence, risk factors and clinical course of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2014;59(5):1055–62.
- [11] Pan G, Wan MH, Xie KL, Li W, Hu WM, Liu XB, et al. Classification and management of pancreatic pseudocysts. *Medicine* 2015;94(24):e960.
- [12] Hao L, Pan J, Wang D, Bi YW, Ji JT, Xin L, et al. Risk factors and nomogram for pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis: a cohort of 1998 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(7):1403–11.
- [13] IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology : Off J Int Assoc Pancreatol (IAP) [et al]* 2013;13(4 Suppl 2):e1–15.
- [14] Hritz I, Czákó L, Dubravcsik Z, Farkas G, Kelemen D, Lásztity N, et al. [Acute pancreatitis. Evidence-based practice guidelines, prepared by the Hungarian Pancreatic Study Group]. *Orv Hetil* 2015;156(7):244–61.
- [15] Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, Szakács Z, Gódi S, Hágendorn R, et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: from global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology : Off J Int Assoc Pancreatol (IAP) [et al]* 2019;19(4):488–99.
- [16] Mosztbacher D, Hanák L, Farkas N, Szentesi A, Mikó A, Bajor J, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatology : Off J Int Assoc Pancreatol (IAP) [et al]* 2020;20(4):608–16.
- [17] Szentesi A, Párniczky A, Vincze Á, Bajor J, Gódi S, Sarlós P, et al. Multiple hits in acute pancreatitis: components of metabolic syndrome synergize each other's deteriorating effects. *Front Physiol* 2019;10:1202.
- [18] Farkas N, Hanák L, Mikó A, Bajor J, Sarlós P, Czimmer J, et al. A multicenter, international cohort analysis of 1435 cases to support clinical trial design in acute pancreatitis. *Front Physiol* 2019;10:1092.
- [19] Halász A, Pécsi D, Farkas N, Izbéki F, Gajdán L, Fejes R, et al. Outcomes and timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute biliary pancreatitis. *Dig Liver Dis : Off J Italian Soc Gastroenterol Italian Assoc Stud Liver* 2019;51(9):1281–6.
- [20] Szakács Z, Gede N, Pécsi D, Izbéki F, Papp M, Kovács G, et al. Aging and comorbidities in acute pancreatitis II.: a cohort-analysis of 1203 prospectively collected cases. *Front Physiol* 2018;9:1776.
- [21] RStudio Team. RStudio: integrated development environment for R. RStudio. Boston, MA: PBC; 2020. <http://www.rstudio.com/>.
- [22] Dinno Alexis. dunn.test: Dunn's test of multiple comparisons using rank sums. R package version 1.3.5. <https://CRAN.R-project.org/package=dunn.test>; 2017.
- [23] Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;149(6):1490–500.e1.
- [24] Dr Sridhar Reddy P, Rajsiddharth Dr B, Karunakar Reddy Dr B. A study of clinical features and management of pseudocyst of pancreas - published at. *Int J Sci Res Publ (IJSRP)* September 2015;5(Issue 9). Edition.
- [25] Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Pancreatic pseudocysts: prognostic factors for their development and their spontaneous resolution in the setting of acute pancreatitis. *Pancreatology : Off J Int Assoc Pancreatol (IAP) [et al]* 2012;12(2):85–90.
- [26] Maléth J, Rakonczay Jr Z, Venglovecz V, Dolman NJ, Hegyi P. Central role of mitochondrial injury in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Acta Physiol* 2013;207(2):226–35.
- [27] Tóth E, Maléth J, Závogyán N, Fanczal J, Grassalkovich A, Erdős R, et al. Novel mitochondrial transition pore inhibitor N-methyl-4-isoleucine cyclosporin is a new therapeutic option in acute pancreatitis. *J Physiol* 2019;597(24):5879–98.
- [28] Mukherjee R, Mareninova OA, Odinkova IV, Huang W, Murphy J, Chvanov M, et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut* 2016;65(8):1333–46.
- [29] Luaces-Regueira M, Castiñeira-Alvarinho M, Castro-Manzanares M, Campos-Toimil M, Domínguez-Muñoz JE. Pathophysiological events associated with pancreatitis in response to tobacco: an in vitro comparative study with ethanol in primary acinar cell culture. *Pancreas* 2018;47(10):1304–11.
- [30] Sahin-Tóth M, Hegyi P. Smoking and drinking synergize in pancreatitis: multiple hits on multiple targets. *Gastroenterology* 2017;153(6):1479–81.
- [31] Hegyi P, Petersen OH. The exocrine pancreas: the acinar-ductal tango in physiology and pathophysiology. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2013;165:1–30.
- [32] Kim KO, Kim TN. Acute pancreatic pseudocyst: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Pancreas* 2012;41(4):577–81.
- [33] Shahnaizi A, Badurdeen D, Lajyemo AO, Nouria M, Brim H, Wessly P, et al. Obesity and pancreatic cysts in african American patients. *Cureus* 2018;10(8):e3160.
- [34] Vánca S, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Hegyi PJ, Pécsi D, et al. 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).
- [35] DeSouza SV, Priya S, Cho J, Singh RG, Petrov MS. Pancreas shrinkage following recurrent acute pancreatitis: an MRI study. *Eur Radiol* 2019;29(7):3746–56.
- [36] Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018;50(5):524–46.
- [37] Szakó L, Mátrai P, Hegyi P, Pécsi D, Gyöngyi Z, Csopor D, et al. Endoscopic and surgical drainage for pancreatic fluid collections are better than percutaneous drainage: meta-analysis. *Pancreatology : Off J Int Assoc Pancreatol (IAP) [et al]* 2020;20(1):132–41.



Endoscopic and surgical drainage for pancreatic fluid collections are better than percutaneous drainage: Meta-analysis[☆]



Lajos Szakó^a, Péter Mátrai^{a, b}, Péter Hegyi^a, Dániel Pécsi^a, Zoltán Gyöngyi^c,
Dezső Csupor^d, Judit Bajor^e, Bálint Eröss^a, Alexandra Mikó^a, Zsolt Szakács^a,
Dalma Dobszai^a, Ágnes Meczker^a, Katalin Márta^a, Ildikó Rostás^a, Áron Vincze^{e, *}

^a Institute for Translational Medicine, Szentágotthai Research Centre, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

^b Institute of Bioanalysis, Medical School, University of Pécs, Hungary

^c Department of Public Health Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

^d Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of Szeged, Szeged, Hungary

^e Division of Gastroenterology, First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 August 2019

Received in revised form

23 October 2019

Accepted 24 October 2019

Available online 31 October 2019

Keywords:

Endoscopy

Pancreatic pseudocyst

Pancreatic walled-off necrosis

Percutaneous intervention

Surgery

ABSTRACT

Background: Pancreatic pseudocyst (PP) and walled-off necrosis can be managed endoscopically, percutaneously or surgically, but with diverse efficacy.

Aims & methods: A comprehensive literature search was carried out from inception to December 2018, to identify articles which compared at least two of the three kinds of treatment modalities, regarding the mortality, clinical success, recurrence, complications, cost and length of hospitalisation (LOH).

Results: The outcomes of endoscopic (ED) and percutaneous drainage (PD) were comparable in six articles. The clinical success of endoscopic intervention was better considering any types of fluid collections (OR = 3.36; 95% confidence interval (CI) 1.48, 7.63; $p = 0.004$). ED was preferable regarding recurrence of PP (OR = 0.23; 95% CI 0.08, 0.66; $p = 0.006$). Fifteen articles compared surgical intervention with ED. Significant difference was found in postoperative LOH (WMD (days) = -4.61 ; 95%CI $-7.89, -1.33$; $p = 0.006$) and total LOH (WMD (days) = -3.67 ; 95%CI $-5.00, -2.34$; $p < 0.001$) which favored endoscopy, but ED had lower rate of clinical success (OR = 0.54; 95% CI 0.35, 0.85; $p = 0.007$) and higher rate of recurrence (OR = 1.80; 95% CI 1.16, 2.79; $p = 0.009$) in the treatment of PP. Eleven studies compared surgical and percutaneous intervention. PD resulted in higher rate of recurrence (OR = 4.91; 95% CI 1.82, 13.22; $p = 0.002$) and lower rate of clinical success (OR = 0.13; 95% CI 0.07, 0.22, $p < 0.001$).

Conclusion: Both endoscopy and surgery are preferable over percutaneous intervention, furthermore endoscopic treatment is associated with shorter hospitalisation than surgery.

© 2019 IAP and EPC. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

One of the most frequent gastrointestinal disorders are the different forms of pancreatitis [1,2]. The annual incidence of acute and chronic pancreatitis ranges from 13 to 100/100.000 persons and 5 to 25/100.000 persons, respectively [3]. Acute inflammation of the pancreas could affect the quality of life through its

complications for long term [1,4,5]. Among these complications the management of peri- and/or intrapancreatic fluid collections is still a challenge.

Inflammatory fluid collections of the pancreas could be categorized according to the 2012 Revised Atlanta classification. Pancreatic pseudocysts (PP) are well circumscribed collections of fluid in the pancreas, they develop most often several weeks after an attack of acute pancreatitis. Walled-off necrosis (WON) originates from necrotizing pancreatitis; it needs four weeks to develop and contains necrotic tissue [6]. Up to 20% of the patients, suffering from acute pancreatitis, may develop PP, while it can occur up to 40% in the cases of chronic pancreatitis [7].

Both PP and WON need to be treated if they are symptomatic or there is a proven or strongly suspected infection. The appearance of

[☆] **Institute, where the work was conducted:** University of Pécs, Medical School, Institute for Translational Medicine.

* Corresponding author. Division of Gastroenterology, First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, Ifjúság u. 13., 7624, Pécs, Hungary

E-mail address: vincze.aron@pte.hu (Á. Vincze).

minimal invasive techniques (percutaneous drainage (PD), endoscopic drainage (ED), minimal invasive surgery) provided a wider range of applicable methods. In some cases, the decision between these modalities is obvious, because of the location of the collection, while in other cases similar short-term outcomes can be expected from different modalities. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy and the American Society of Gastrointestinal Endoscopy recommend ED or PD of infected WON as the first interventional method [8,9].

PD should be carried out through retroperitoneal access, with real-time imaging, where ultrasonography (US) is preferred over computed tomography (CT). ED incorporates many techniques (transpapillary or transmural endoscopic drainage usually with endoscopic ultrasound (EUS) guidance, transluminal endoscopic necrosectomy). The endoscopic intervention can be also applied as a step-up approach after percutaneous drainage [10]. The surgical approach contains traditional open necrosectomy or minimally invasive surgical necrosectomy. Hybrid interventions are also applicable in some cases [8].

The aim of this meta-analysis is to compare the three main modalities (ED vs. PD vs. surgical drainage (SD)) in the treatment of pancreatic fluid collections.

Methods

A meta-analysis was carried out using the population-intervention-control-outcomes (PICO) format. Those studies were selected where patients with PP or WON (P) were treated with surgical, percutaneous or endoscopic drainage (I and C) and at least two treatment modalities were compared. Mortality, clinical success, recurrence, complications, length of hospitalisation (LOH) were compared, as the outcomes of different treatment groups (O).

The meta-analysis was reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Review (PRISMA) statement [11], and it was registered in advance in the PROSPERO database (registration number: CRD42018079200).

Search strategy

The electronic databases of PubMed and Embase were systematically searched for relevant studies from inception to December 2018. The search included the following keywords: ("pancreatic pseudocyst" OR "walled off necrosis") AND ("drainage" OR "surgery" OR "percutaneous" OR "endoscopy") AND ("drainage" OR "surgery" OR "percutaneous" OR "endoscopy"). The following filters were applied: language: English, date of publication: from 1990 to December 2018.

Inclusion and exclusion criteria

Articles were included if they provided data on at least two of the three treatment modalities on patients with either PP or WON or both reporting the outcomes mentioned above. PP and WON of common etiologies were included, articles focusing on post-surgical or traumatic fluid collections were excluded. Prospective and retrospective controlled observational studies, as well as randomized controlled trials were selected. Conference abstracts with sufficient data were also included. Non-English language studies, studies published before 1990, studies focusing on pediatric cases and studies with combined interventions were excluded.

Selection process

The publications were processed by the EndNote X7.4 software (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA). Duplications were removed, the remaining records were screened first by title, second by abstract, finally by full-text by two independent authors.

Data extraction

Numeric data were extracted into an Excel 2010 (Office 365, Microsoft, Redmond, WA, USA) sheet designed for this purpose. The investigators (LS and ÁV) extracted the number of subjects, methods of drainage, mortality, clinical success rate, recurrence, complications, postoperative and total LOH, and cost of the treatment from each publication independently, and then validated these data. Disagreements were discussed and resolved by consensus in plenum.

Statistical methods

Pairwise comparison between ED, PD and SD were carried out with the outcomes of recurrence, complications, mortality, clinical success and LOH. For binary and continuous outcomes, odds ratios (OR) and weighted mean differences (WMD) with 95% confidence intervals (CI) were calculated with the random effect model (DerSimonian and Laird estimation) and displayed on forest plots. Statistical heterogeneity was analysed using the I^2 statistic and the χ^2 -test to gain probability-values; $p < 0.1$ was defined to indicate significant heterogeneity. Where mean with standard deviation was not reported for LOH, they were estimated from median, interquartiles and range by using the method of Xiang Wan (2014) [12].

Quality assessment of the studies included

The quality assessment of the articles was carried out by two authors independently (LS and ÁV), with the Newcastle-Ottawa Scale [13] for cohort and case-control studies and by using the Jadad score [14] in the cases of randomized controlled trials (RCTs). Supplemental Multimedia Component 1 and 2 presents the results of the quality assessment.

Subgroup analysis

One of our further goal was to carry out an analysis regarding only WON and PP. We also compared endoscopic intervention with minimal invasive surgery, hypothesizing that minimal invasive surgery provides better results, than open surgery.

Assessment of the grade of evidence

The GRADE system was used to assess the strength of recommendation and quality of evidence of our results. GRADE stands for Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation [15].

Results

Results of the selection process

We identified 1341 and 2863 articles in the Embase and PubMed databases, respectively. Finally, 25 relevant articles were included in the quantitative synthesis of this meta-analysis (Supplemental Figure 1).

Characteristics of the studies included

Among the 24 articles, five records were available only in the form of conference abstracts. Two prospective observational studies, two randomized controlled trials and 20 retrospective observational studies were included in the quantitative synthesis. The characteristics of the studies, details of endoscopic

methodology, definition of clinical success and duration of follow-up are shown in Table 1, while the demographics of the patients and the details of fluid-collections are listed in Table 2.

Comparison of endoscopic drainage, percutaneous drainage and surgical drainage

Percutaneous drainage versus endoscopic drainage

Pseudocysts and walled-off necroses

Six studies compared ED and PD (including 688 and 286 patients, respectively) [16–21]. Among these, four compared the recurrence of the pseudocyst/WON [16–19], three the complications [16,18,20], two the mortality [16,17], four the clinical success [16,19–21] and two the postoperative LOH [16,20].

ED has significantly higher rate of clinical success (OR = 3.36;

95% CI 1.48, 7.63; $p = 0.004$, $I^2 = 68.9\%$, $p = 0.022$) than PD (Fig. 1/A). Mortality (OR = 0.26; 95% CI 0.01, 4.55; $p = 0.353$, $I^2 = 58.5\%$, $p = 0.0121$), occurrence of adverse events (OR = 1.36; 95% CI 0.52, 3.56; $p = 0.531$, $I^2 = 18.6\%$, $p = 0.293$), recurrence (OR = 0.37; 95% CI 0.10, 1.38; $p = 0.138$, $I^2 = 66.4\%$, $p = 0.03$) and LOH (weighted mean difference (WMD) (days) = -30.58; 95% CI -74.87, 13.71; $p = 0.009$, $I^2 = 98\%$, $p < 0.001$) did not differ significantly between the two methods (Fig. 1/A, Supplemental Figure 2)

Pseudocysts

Five articles compared ED and PD regarding pseudocysts (in 579 and 231 patients, respectively) [17–21]. Among these, one article compared the mortality [17], three the recurrence [17–19], three the clinical success [19–21], two the complications [18,20] and one the LOH [20]. Rate of recurrence (OR = 0.23; 95% CI 0.08, 0.66; $p = 0.006$, $I^2 = 35.1\%$, $p = 0.214$) showed a significant difference

Table 1
Description of the studies selected regarding the study-design and the number of patients. Conference abstracts are indicated with *. N/A: not applicable, NR: not relevant, Y: yes, N: no.

Study	Study design	Number of patients			Description of endoscopic methods	Endoscopic necrosectomy (Y/N)	Definition of clinical success	Follow-up
		ED	PD	SD				
Adams et al., 1992	retrospective	–	52	42	N/A	N/A	N/A	N/A
Akshintala et al 2014	retrospective	41	40	–	conventional transmural drainage [12] or EUS-assisted transmural drainage [29]	N	Reduction in size to 50% of initial size and resolution of symptoms	Endoscopic drainage: 909 days Percutaneous drainage: 671 days
Barthet et al 1993	retrospective	54	39	29	pancreatic sphincterotomy and dilatation of the pancreatic strictures with or without EUS drainage, necrosectomy	N	N/A	N/A
Bopanna et al 2017*	RCT	30	–	30	N/A	Y	Complete resolution of the cyst	22 months
Heider et al 1999	retrospective	–	66	66	N/A	N/A	Radiographic resolution or resolution of the symptoms	N/A
Johnson et al 2009	retrospective	24	7	30	transmural drainage with or without transpapillary drainage	N	Complete resolution of the fluid collection	Endoscopy: 10 months Surgery: 15 months
Keane et al 2015	retrospective	109	55	–	EUS-guided transmural drainage, double pigtail stents	N	Complete resolution, or decrease in size to <2 cm	Endoscopy: 11 months (median) Percutaneous drainage: 17 months (median)
Khreiss et al 2015	retrospective	20	–	20	cystogastrostomy, double pigtail or SEMs	N	Lack of need for re-intervention	Endoscopy: 16 months Surgery: 6 months
Kumar et al 2014	prospective	12	12	–	not defined	Y	Resolution of symptoms	Endoscopy: 1.9 year Surgery 2.8 year
Melman et al 2008	retrospective	45	–	38	cystogastrostomy, double-pigtail stents	N	Symptom or cyst resolution	NR
Morton et al 2005	retrospective	–	8121	6409	N/A	N/A	N/A	N/A
Naoum et al 2003	retrospective	–	3	9	N/A	N/A	N/A	N/A
Nealon et al 2002	retrospective	–	50	148	N/A	N/A	N/A	N/A
Nq et al 1998	retrospective	–	17	13	N/A	N/A	Pseudocyst resolution	N/A
Pan et al 2015	retrospective	410	13	377	transmural drainage	N	Pseudocyst resolution	N/A
Rana et al 2015	retrospective	26	–	25	EUS-guided transmural drainage	Y	Pseudocyst resolution, and asymptomatic patient	Endoscopy: 22.3 months Surgery: 31 months
Redwan et al 2017	prospective	35	–	36	transmural or transpapillary drainage	N	Clinical or radiological resolution	At least 6 months
Saluja et al 2016*	retrospective	35	–	20	cystogastrostomy	N	N/A	N/A
Saul et al 2015	retrospective	21	–	43	EUS-guided drainage, double pigtail stents	N	Complete resolution or decrease of the size of the cyst to 2 cm or smaller	Endoscopy: 270 days (median) Surgery: 580 days (median)
Siddiqui et al 2017*	retrospective	42	–	39	EUS-guided cystogastrostomy	N	Absence of failure	N/A
Spofford et al 2011*	retrospective	12	–	15	not reported	Y	Resolution of symptoms	Endoscopy: 13.4 months Surgery: 38.5 months
Tan et al 2018*	retrospective	48	135	164	not reported	not reported	Pseudocyst resolution	At least 3 months
Varadarajulu et al 2013	RCT	20	–	20	cystogastrostomy	N	Clinical resolution of symptoms and radiological resolution	24 months
Varadarajulu et al 2008	retrospective	20	–	10	EUS-guided cystogastrostomy	N	Clinical resolution of symptoms and radiological resolution	At least 3 months
Σ			1004	8610	7583			

Table 2

Description of the demographic characteristics of the patients and the fluid-collections. (ED: endoscopic drainage, PD: percutaneous drainage, SD: surgical drainage, M/F: male-female, L: laparoscopic subgroup, O: open surgery subgroup, H: head, B: body, T: tail, P: peripancreatic, E: entire gland, U: uncinata, EP: extrapancreatic, M: multiple, NR: not reported).

Study	Sex (M/F ratio)			Age (mean; years)			Size of the cyst (mean; cm)			Location of the cyst			Number of patients with WON			
	ED	PD	SD	ED	PD	SD	ED	PD	SD	ED	PD	SD	ED	PD	SD	
Adams et al., 1992	–	44/8	29/13	–	43.2	45.5	–	NR	NR	–	H: 13 B: 29 T: 10	H: 12 B: 23 T: 7	–	0	0	
Akshintala et al 2014	28/13	26/14	–	47.1	52.7	–	9.5	9.4	–	H: 9 B: 14 T: 20 P: 14	H: 15 B: 15 T: 12 P: 19	–	0	0	–	
Barthet et al 1993	125/18 (all pt)			NR	NR	NR	NR	NR	NR	H: 115 B: 33 T: 21 EP: 1	–	–	0	0	0	
Heider et al 1999	–	41/25	45/21	41 (all pt)			–	8.2	7.4	–	NR	NR	–	0	0	0
Johnson et al 2009	NR	NR	NR	52	NR	49	9.5	NR	9.1	NR	NR	NR	0	0	0	
Keane et al 2015	60/49	37/18	–	NR	NR	–	NR	NR	–	H: 41 B-T: 68	–	H: 20 B-T: 35	38	30	–	
Khreiss et al 2015	9/11	–	16/4	NR	–	NR	11.2	–	15.2	H: 5 B: 11 T: 5 E: 2	–	H: 3 B: 15 T: 10 E: 4	20	–	20	
Kumar et al 2014	8/4	9/3	–	58.9	53.3	–	1306 mL	1354 mL	–	NR	NR	–	12	12	–	
Melman et al 2008	1.4	–	NR	51.8	–	NR	9.1	–	NR	NR	–	NR	0	–	0	
Morton et al 2005	–	58%	59%	–	53	51	–	NR	NR	–	NR	NR	–	0	0	
Naooum et al 2003	–	2/1	3/6	–	65	69	–	15	10	–	B: 1 T: 2	H: 2 B: 4 T: 3	–	0	0	
Nealon et al 2002	187/66 (all patients)			46 (all patients)			–	NR	NR	–	NR	NR	–	0	0	
Nq et al 1998	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	0	
Pan et al 2015	210/200	NR	197/180	57	NR	58	7.8	NR	6.7	H: 94 B: 176 T: 138 U: 2	NR	H: 76 B: 160 T: 97 U: 44	0	0	0	
Rana et al 2015	21/5	–	20/5	35.4 (all patients)			10.8 (all patients)			NR	NR	NR	26	–	25	
Redwan et al 2017	1.3/1	–	L: 1/1 O: 1.5/1	49.2	–	L: 51.8 O: 48.8	10.3	–	L: 10.1 O: 9.9	NR	–	NR	0	–	0	
Saluja et al 2016 (abstract)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	11	NR	14.2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Saul et al 2015	13/21	NR	29/43	44.4	NR	40	6.7	NR	10	H: 21 B: 43 T: 31	–	–	0	0	0	
Siddiqui et al 2017 (abstract)	NR	–	NR	NR	–	NR	NR	–	NR	NR	NR	NR	42	–	39	
Spofford et al 2011 (abstract)	5/7	–	11/4	50	–	52	NR	–	NR	B: 6 H–B: 1 T: 1 B-T: 1 E: 2 EP: 1	H: 1 B: 2 B-T: 1 E: 5 EP: 6	12	–	15		
Tan et al 2018 (abstract)	193/154			46.85			NR			H: 129 B/T: 218	–	–	0	0	0	
Varadarajulu et al 2013	12/8	–	16/4	48	–	51	NR	–	NR	NR	–	NR	0	–	0	
Varadarajulu et al 2008	6/4	–	15/5	43.1	–	42.3	8.9	–	9.8	H: 2 B: 1 T: 4 M: 3	H: 2 B: 3 T: 10 M: 5	–	0	–	0	

which favored ED. Clinical success (OR = 2.84; 95% CI 0.90, 8.98; $p = 0.076$, $I^2 = 74.8\%$, $p = 0.019$) and complications (OR = 0.87; 95% CI 0.31, 2.43; $p = 0.787$, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.737$) did not differ significantly between the two interventional methods (Fig. 1/B).

Surgical versus endoscopic intervention

Pseudocysts and walled-off necroses

Fourteen articles compared ED and SD (including 842 and 896 patients, respectively) [17–19,21–32]. Among these articles, six reported data about mortality [17,21–25], thirteen about clinical

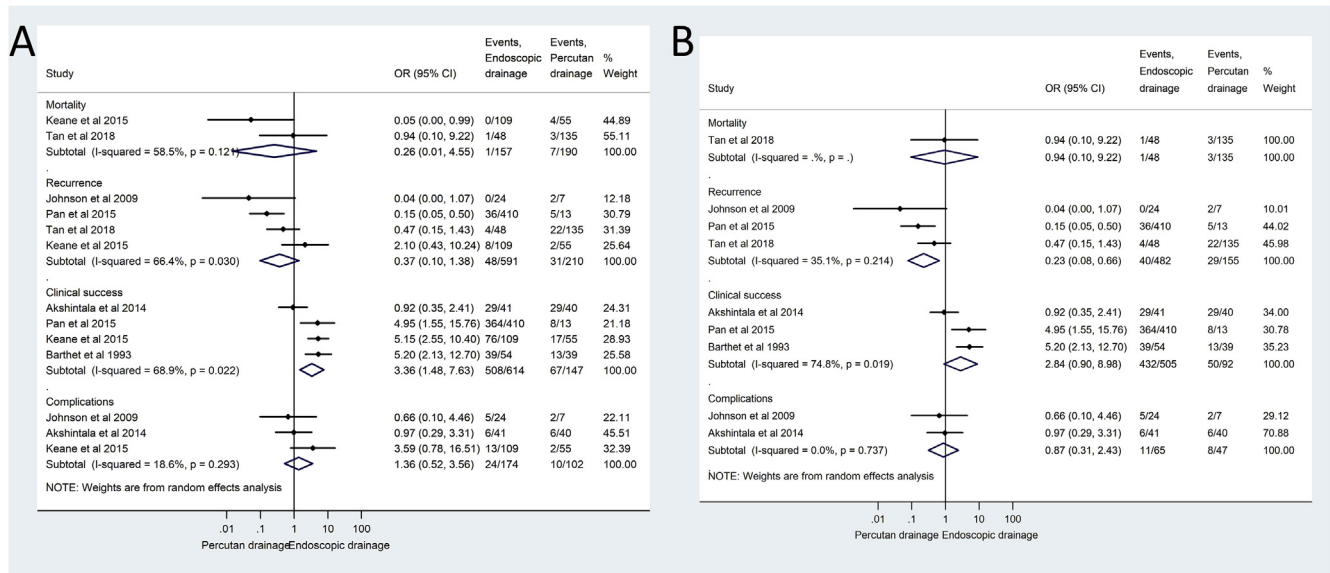


Fig. 1. A: Comparison of percutaneous and endoscopic drainage including both type of fluid collections, B: Comparison of the endoscopic and percutaneous drainage including only pseudocysts regarding mortality, recurrence, clinical success and complications.

success [18,19,21–25,27–32], ten about recurrence [17–19,21,22, 24,26–29], ten about adverse events [18,22–25,27,28,30–32], five about postoperative [22,23,30–32], two about total LOH [23,27], and three about cost [22,23,27].

Significant difference was found in postoperative LOH (WMD (days) = -4.61 ; 95%CI $-7.89, -1.33$; $p = 0.006$, $I^2 = 93.5\%$, $p < 0.001$) and at the total LOH (WMD (days) = -3.67 ; 95%CI $-5.00, -2.34$; $p < 0.001$, $I^2 = 75.2\%$, $p = 0.045$), which favored endoscopic intervention (Fig. 2/A).

Clinical success of ED was lower than SD (OR = 0.59; 95% CI 0.37, 0.93; $p = 0.022$, $I^2 = 19.2\%$, $p = 0.250$), but mortality (OR = 0.86; 95% CI 0.15, 5.06; $p = 0.870$, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.378$), recurrence (OR = 1.79; 95% CI 0.93, 3.35; $p = 0.068$, $I^2 = 27.2\%$, $p = 0.211$), complication rate (OR = 0.75; 95% CI 0.45, 1.25; $p = 0.264$, $I^2 = 3.4\%$, $p = 0.406$), and cost (WMD (USD) = -3683.54 ; 95%CI $-7723.38, -356.30$; $p = 0.074$, $I^2 = 98.7\%$, $p < 0.001$) were similar concerning the two methods (Supplemental Figure 3–4).

Pseudocysts

Eleven articles compared endoscopic drainage with surgery (including 739 and 797 patients respectively) including only pseudocysts [17–19,21,22,24,27,29–32]. Among them four studies compared mortality [17,21,22,24], eight recurrence [17–19,21,22, 24,27,29], ten clinical success [18,19,21,22,24,27,29–32], seven complications [18,22,24,27,30–32], four the postoperative LOH [22,30–32]. Significant difference could be stated regarding clinical success (OR = 0.54; 95% CI 0.35, 0.85; $p = 0.007$, $I^2 = 13.1\%$, $p = 0.322$) and recurrence (OR = 1.80; 95% CI 1.16, 2.79; $p = 0.009$, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.456$), both favored SD. Mortality (OR = 0.86; 95% CI 0.15, 5.06; $p = 0.870$, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.378$), complications (OR = 0.82; 95% CI 0.44, 1.51; $p = 0.523$, $I^2 = 10.6\%$, $p = 0.248$) and LOH (WMD (days) = -5.07 ; 95%CI $-11.26, -1.12$; $p = 0.109$, $I^2 = 94.2\%$, $p < 0.001$) did not differ significantly (Fig. 2/B, Supplemental Figure 5).

Walled-off necroses

Four articles compared endoscopic drainage with surgery (including 100 and 99 patients respectively) regarding only walled-off necroses [23,25,26,28]. Among these, two compared mortality [23,25], two recurrence [26,28], three clinical success [23,25,28],

three complications [23,25,28]. There was no significant difference between the two interventional methods regarding mortality (death did not occur in the two interventional methods), clinical success (OR = 1.01; 95%CI 0.23, 4.43; $p = 0.990$, $I^2 = 40.1\%$, $p = 0.188$), recurrence (OR = 0.8; 95%CI 0.03, 18.72; $p = 0.889$, $I^2 = 75.0\%$, $p = 0.046$), complications (OR = 0.56; 95%CI 0.19, 1.71; $p = 0.311$, $I^2 = 14.6\%$, $p = 0.310$) (Supplemental Figure 6). There were not enough articles comparing the LOH and cost.

Minimal invasive surgery versus endoscopic drainage including both pseudocysts and walled-off necroses

Five articles compared the endoscopic drainage with minimal invasive surgery (including 172 and 103 patients respectively) [23,24,28,29,31]. Two articles compared the mortality [23,24], three the recurrence [24,28,29], five the clinical success [23,24,28,29,31], four the complications [23,24,28,31]. There was no difference between minimal invasive surgical or endoscopic drainage regarding mortality (no death occurred), clinical success (OR = 0.53; 95%CI 0.19, 1.49; $p = 0.232$, $I^2 = 37.3\%$, $p = 0.172$), recurrence (OR = 2.7; 95%CI 0.44, 16.54; $p = 0.281$, $I^2 = 0.00\%$, $p = 0.559$) or complications (OR = 0.68; 95%CI 0.28, 1.16; $p = 0.377$, $I^2 = 0.00\%$, $p = 0.831$) (Supplemental Figure 7).

Minimal invasive surgery versus endoscopic drainage including only pseudocysts

Three articles compared endoscopic drainage with minimal invasive surgery including only patients with pseudocysts (110 and 44 patients respectively) [24,29,31]. Among these, one article was concerned mortality [24], two with recurrence [24,29], three with clinical success [24,29,31] and two with complications [24,31].

There was no significant difference regarding mortality, clinical success (OR = 0.48; 95%CI 0.11, 2.13; $p = 0.332$, $I^2 = 53.8\%$, $p = 0.115$), recurrence (OR = 1.29; 95%CI 0.06, 28.09; $p = 0.873$) and complications (OR = 0.47; 95%CI 0.14, 1.61; $p = 0.230$, $I^2 = 0.00\%$, $p = 0.648$) (Supplemental Figure 8).

Minimal invasive surgery versus endoscopic drainage including only walled-off necroses

Two articles compared endoscopic intervention with minimal invasive surgery including only patients with walled-off necroses

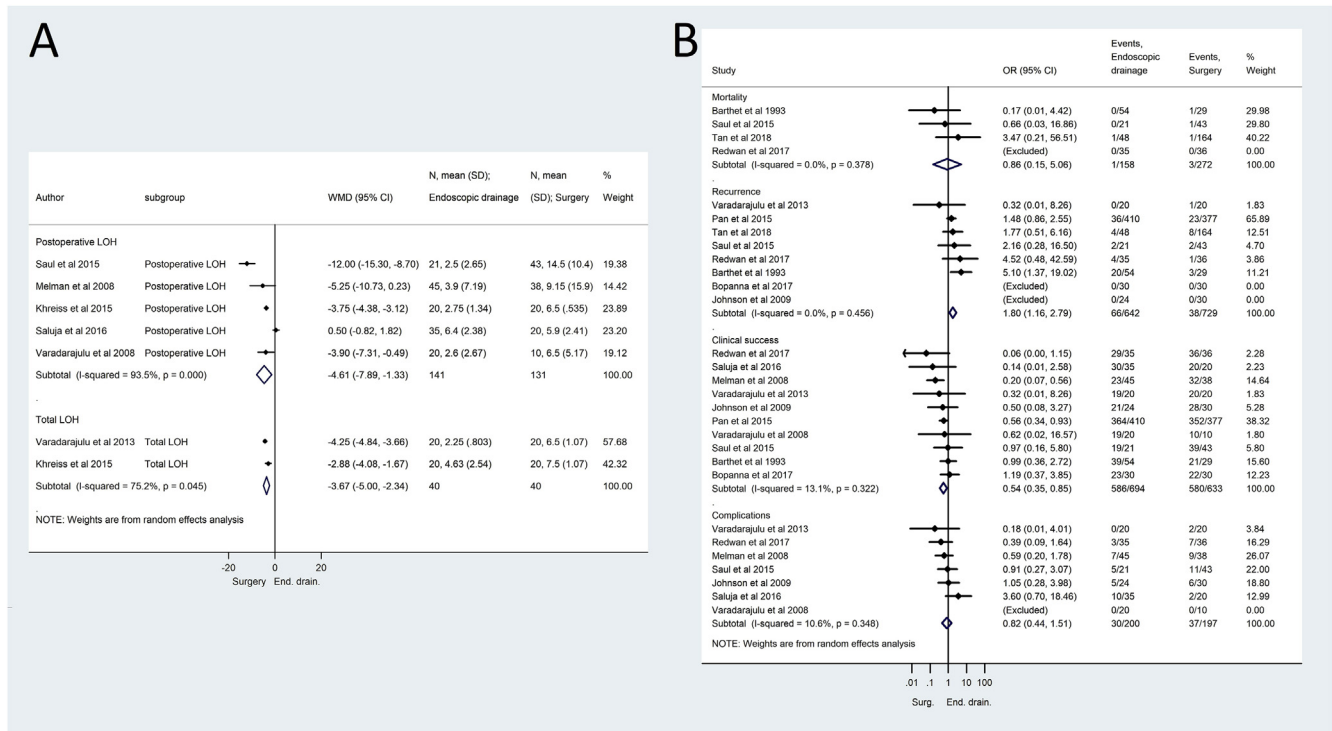


Fig. 2. A: Comparison of the endoscopic and surgical drainage regarding length of hospitalisation including both type of fluid collections, B: Comparison of the endoscopic and surgical drainage including only pseudocysts regarding mortality, recurrence, clinical success and complications.

(62 and 59 patients, respectively) [23,28]. Among these one was concerned with mortality [23], one with recurrence [28], two with clinical success [23,28], two with complications [23,28]. There was no significant difference regarding mortality (no death occurred), recurrence (OR = 4.00; 95%CI 0.43, 37.46; $p = 0.225$), clinical success (OR = 0.6; 95%CI 0.08, 4.72; $p = 0.625$, $I^2 = 50.8\%$, $p = 0.154$) and complications (OR = 0.97; 95%CI 0.28, 3.31; $p = 0.963$, $I^2 = 0.00\%$, $p = 0.952$) (Supplemental Figure 9).

Surgical versus percutaneous drainage including both pseudocysts and walled-off necroses

Eleven articles compared the outcomes of PD and SD (including 8530 and 7300 patients, respectively) [17–19,21,33–39], among them seven reported data on mortality [33–38], six on clinical success [19,21,35–37,39], six on recurrence [17–19,35,36,38], five on adverse events [18,33,37–39] and two LOH [34,36].

Recurrence rate (OR = 4.91; 95% CI 1.82, 13.22; $p = 0.002$, $I^2 = 66.5\%$, $p = 0.011$), and clinical success rate (OR = 0.13; 95% CI 0.07, 0.22, $p < 0.001$, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.774$) was significantly better in SD compared to PD (Fig. 3). Mortality (OR = 2.23; 95%CI 0.81, 6.15 $p = 0.120$, $I^2 = 31.2\%$, $p = 0.213$), complications rate (OR = 1.27 95% CI 0.28, 5.82; $p = 0.759$, $I^2 = 79.8\%$, $p = 0.001$) and LOH (WMD (days) = 16.49 95% CI -4.09, 37.07; $p = 0.074$, $I^2 = 98.7$, $p < 0.001$) did not differ in the two modalities (Fig. 3, Supplemental Figure 10).

The results are summarized in Table 3.

Discussion

Percutaneous drainage provided inferior outcomes compared to endoscopic intervention in our analysis. Clinical success was significantly higher in the ED group. Comparing pseudocysts only, significantly fewer recurrence occurred after ED. There were not enough articles comparing walled-off necroses only.

Surgery provides higher clinical success and lower recurrence rate than PD. Percutaneous fistulas were responsible for majority of the complications of the percutaneous treatment.

Finally, the shorter LOH makes endoscopic interventions favorable over surgery. Although SD had higher success rate and lower recurrence rate than ED in cases of pseudocysts, although there was a significant heterogeneity in both outcomes. The two modalities seem to be equally efficient regarding other outcomes. Cost of intervention also did not differ significantly between the two methods, although independently both Varadarajulu et al in 2013 [27] and Saul et al in 2015 [22] reported, that endoscopic intervention is more cost effective. Khreiss et al in 2015 [23] reported equal amount of cost. The study of Varadarajulu et al. from 2008 [32] could not be included in our analysis, as it did not report standard deviation, but it also reported lower cost of the endoscopic intervention. Including walled-off necroses only, significant difference could not be found between surgery and endoscopy. Significant difference could neither be found comparing minimal invasive surgery with endoscopic drainage.

Two important RCT comparing surgical and endoscopic treatment of WON was not included in our analysis, because 40–80% of patients in the PENGUIN trial [40] and all patients randomized to the surgical group in the TENSION trial [41] had PD procedures as the first step in their treatment. Furthermore, these trials recruited critically ill patient with proven or highly suspected infected necrosis, which best treated probably by the step-up approach [41].

A meta-analysis comparing endoscopic drainage and surgery was carried out earlier, which included four randomized controlled trials [42]. Three of the included articles compared different endoscopic methods, therefore, we could not include in our analysis [43–45]. It also found, that endoscopic intervention was associated with shorter LOH, which was also shown by our analysis.

Another meta-analysis comparing endoscopic drainage with percutaneous drainage was also carried out [10], which concluded,

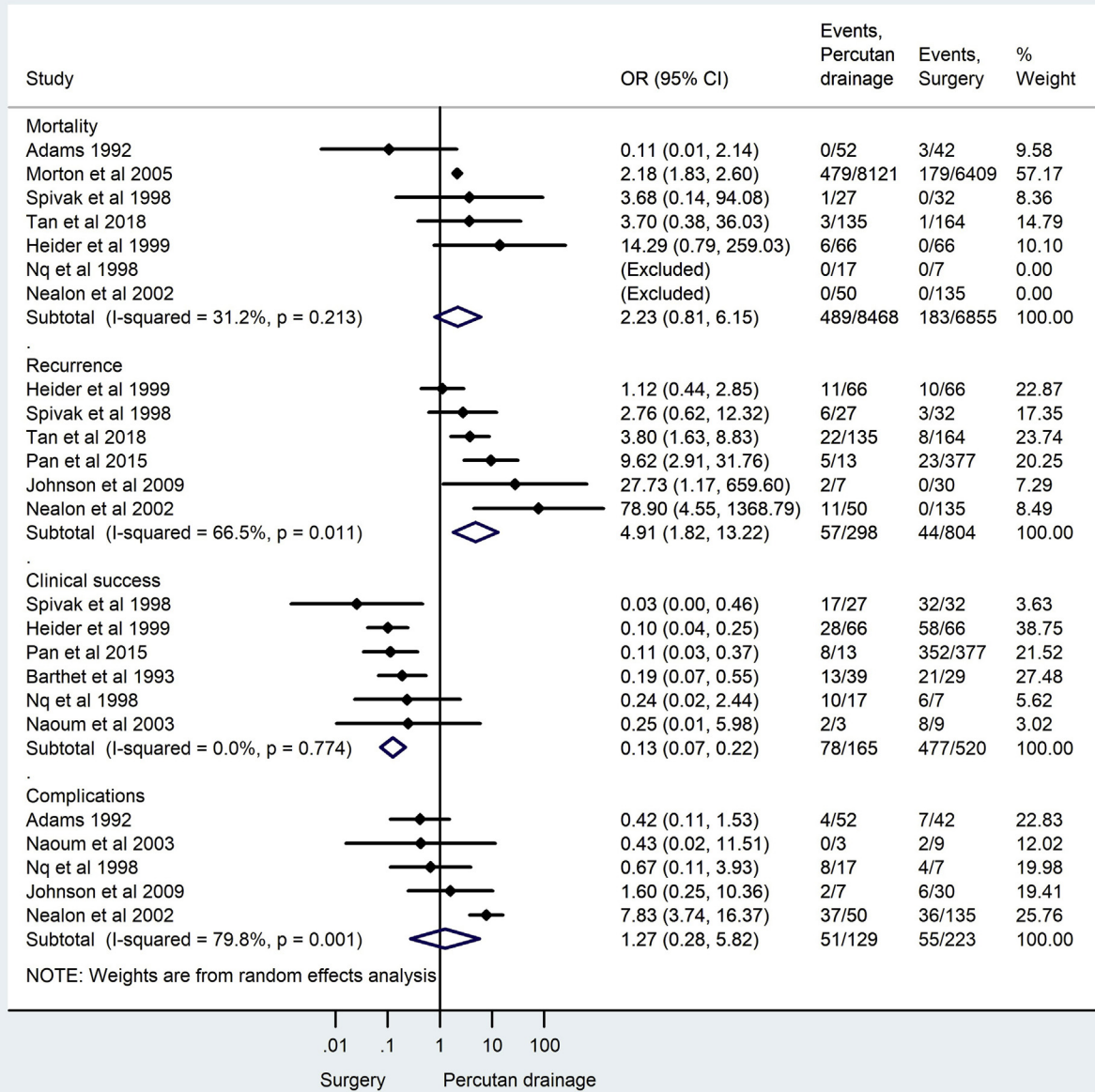


Fig. 3. Comparison of the surgical and percutaneous drainage including both type of fluid collections regarding mortality, recurrence, clinical success and complications.

Table 3
Summary of the results of the statistical analysis. NS = no significant difference. Comparison between ED and PD including only WON, and the comparison between PD and SD including only PC and only WON were not possible due to lack of studies.

		All fluid collection	only PC	only WON
ED versus PD	Recurrence	NS	ED is better	–
	Clinical success	ED is better	NS	
ED versus SD	NS in Mortality, Complications, Length of hospitalisation			
	Clinical success	SD is better	SD is better	NS
	Recurrence	NS	SD is better	NS
	Length of hospitalisation	ED is better	NS	NS
NS in Mortality, Complications				
ED versus minimal invasive SD	NS in Mortality, Recurrence, Clinical success, Complications and Length of hospitalisation			
PD versus SD	Recurrence	SD is better	–	–
	Clinical success	SD is better		
NS in Mortality, Complications and Length of hospitalisation				

that endoscopic intervention is favorable concerning clinical success, adverse events, and LOH. This meta-analysis included three additional articles, which were dealing with fluid collections after pancreatic surgery, therefore, we did not include them in our analysis [46–48].

A systematic review was also carried out comparing ED with minimal invasive, laparoscopic intervention [49]. According to this review, laparoscopic intervention is associated with higher clinical success and less adverse events compared to endoscopic drainage, although the authors emphasize that the heterogeneity is significant.

Another systematic review was carried out including non-comperative articles [50]. This review also concluded that endoscopic drainage is preferable over percutaneous drainage, although in certain group of patients one method might be more feasible over the others. The analysis also highlights, that direct comparison cannot be carried out sometimes due to the significant heterogeneities of the articles, which is also supported by our analysis.

Considering and summarizing our results and also incorporating the current scientific view of the treatment of pancreatic fluid collections, we propose a protocol for the treatment of pancreatic fluid collections (Fig. 4). The proper intervention for symptomatic pancreatic fluid collections can be chosen according to the location-based approach. If the location of the fluid collection allows different interventional modalities, the step-up approach can be applied. The endoscopic drainage seems to be the most effective and less invasive procedure in this treatment algorithm.

Limitations

The overall quality of evidence (GRADE) is very low (Supplemental, Multimedia Component 3). The heterogeneity is considerable in some of the outcomes. Our analysis included only 2 randomized clinical trials. Most of the studies had few numbers of patients. There was a difference between the number of patients comparing endoscopic and percutaneous drainage. Furthermore, we did not perform a subgroup analysis concerning the different types of endoscopic drainage. The six abstracts, which provided enough data to the analysis also carries a high risk of bias. Significant heterogeneity was found at multiple outcomes, which lowers the grade of evidence. The definition of clinical success differed between studies, but 13 out of the 24 studies defined it as radiological resolution. Six studies did not define clinical success. The length of follow-up period after intervention also varied, the shortest follow up was 3 month (in 2 studies), the longest follow up period was 38 months, while it was not specified in 11 studies. We included only English language studies.

Conclusion

The treatment of inflammatory pancreatic fluid collections is strongly influenced by local expertise and radiological findings, such as location and size of the collection. Surgery, percutaneous drainage and endoscopic intervention are all accepted treatment modalities and each method has a specific group of patients, where

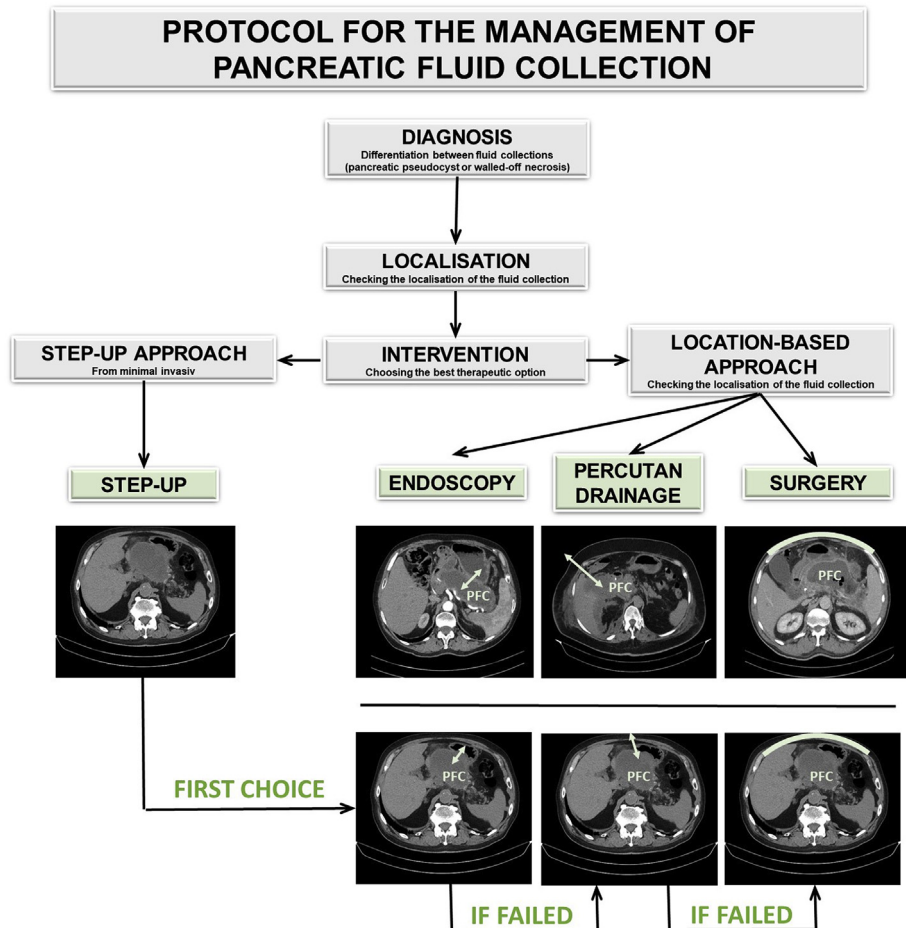


Fig. 4. Suggested protocol for the treatment of pancreatic fluid collections. (PFC = pancreatic fluid collection, white arrows indicate the suggested site of intervention).

it is more favorable over the other types of interventions.

According to our meta-analysis, endoscopic intervention and surgery seems to be equally efficient, although endoscopic modalities provide shorter LOH. Percutaneous drainage is less favorable than the other two modalities. This outcomes are also supported by a previous meta-analysis [10] and a systematic review [50]. To eliminate the significant heterogeneity and to provide a higher level of evidence, an objective reporting system and further prospective randomized multicenter studies are needed.

Acknowledgements

Financial support: Supported by the ÚNKP-18-19-2 New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities, the Economic Development and Innovation Operative Programme Grant (GINOP 2.3.2-15-2016-00048) and the Human Resources Development Operational Programme Grants (EFOP-3.6.2-16-2017-0006).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.10.006>.

Potential competing interests

None declared.

References

- [1] Parniczky A, Kui B, Szentesi A, Balazs A, Szucs A, Mosztbacher D, et al. Prospective, multicentre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis. *PLoS One* 2016;11(10):e0165309.
- [2] Szucs A, Marjai T, Szentesi A, Farkas N, Parniczky A, Nagy G, et al. Chronic pancreatitis: multicentre prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group. *PLoS One* 2017;12(2):e0171420.
- [3] Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144(6):1252–61.
- [4] Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017;62(7):1745–50.
- [5] Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation. *Radiol Clin N Am* 2002;40(6):1211–27.
- [6] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102–11.
- [7] Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Deutsches Arzteblatt international* 2009;106(38):614–21.
- [8] Arvanitakis M, Dumonceau J-M, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: european Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018;50(05):524–46.
- [9] Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, Eloubeidi MA, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections. *Gastrointest Endosc* 2016;83(3):481–8.
- [10] Khan MA, Hammad T, Khan Z, Lee W, Gaidhane M, Tyberg A, et al. Endoscopic versus percutaneous management for symptomatic pancreatic fluid collections: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2018;6(4):E474–83.
- [11] Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.
- [12] Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014;14(1):135.
- [13] Wells G A, Shea B, O'Connell D The Ottawa Hospital Research Institute; the Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.
- [14] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Contr Clin Trials* 1996;17(1):1–12.
- [15] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
- [16] Keane MG, Sze SF, Cieplik N, Murray S, Johnson GJ, Webster GJ, et al. Endoscopic versus percutaneous drainage of symptomatic pancreatic fluid collections: a 14-year experience from a tertiary hepatobiliary centre. *Surg Endosc* 2016;30(9):3730–40.
- [17] Tan JH, Zhou L, Cao RC, Zhang GW. Identification of risk factors for pancreatic pseudocysts formation, intervention and recurrence: a 15-year retrospective analysis in a tertiary hospital in China. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):143.
- [18] Johnson MD, Walsh RM, Henderson JM, Brown N, Ponsky J, Dumot J, et al. Surgical versus nonsurgical management of pancreatic pseudocysts. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(6):586–90.
- [19] Pan G, Wan MH, Xie KL, Li W, Hu WM, Liu XB, et al. Classification and management of pancreatic pseudocysts. *Medicine* 2015;94(24):e960.
- [20] Akshintala VS, Saxena P, Zaheer A, Rana U, Hutfless SM, Lennon AM, et al. A comparative evaluation of outcomes of endoscopic versus percutaneous drainage for symptomatic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2014;79(6):921–8. quiz 83 e2, 83 e5.
- [21] Barthet M, Bugallo M, Moreira LS, Bastid C, Sastre B, Sahel J. Management of cysts and pseudocysts complicating chronic pancreatitis. A retrospective study of 143 patients. *Gastroentérol Clin Biol* 1993;17(4):270–6.
- [22] Saul A, Ramirez Luna MA, Chan C, Uscanga L, Valdovinos Andraca F, Hernandez Calleros J, et al. EUS-guided drainage of pancreatic pseudocysts offers similar success and complications compared to surgical treatment but with a lower cost. *Surg Endosc* 2016;30(4):1459–65.
- [23] Khreiss M, Zenati M, Clifford A, Lee KK, Hogg ME, Slivka A, et al. Cyst gastrostomy and necrosectomy for the management of sterile walled-off pancreatic necrosis: a comparison of minimally invasive surgical and endoscopic outcomes at a high-volume pancreatic center. *J Gastrointest Surg : Off J Soc Surg Aliment Tract* 2015;19(8):1441–8.
- [24] Redwan AA, Hamad MA, Omar MA. Pancreatic pseudocyst dilemma: cumulative multicenter experience in management using endoscopy, laparoscopy, and open surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech Part A* 2017;27(10):1022–30.
- [25] Spofford IS, Wu BU, Conwell D, Banks PA, Mortelet KJ, Khorasani R, et al. Endoscopic versus surgical necrosectomy for patients with symptomatic pancreatic necrotic collections: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2011;140(5):S11–2.
- [26] Rana SS, Bhasin DK, Rao C, Sharma R, Gupta R. Comparative evaluation of structural and functional changes in pancreas after endoscopic and surgical management of pancreatic necrosis. *Ann Gastroenterol* 2014;27(2):162–6.
- [27] Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Trevino JM, Christein JD, Wilcox CM. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology* 2013;145(3):583–590 e1.
- [28] Siddiqui I, Guitierrez N, Baker E, Vrochides D, Lewis J, Dries A, et al. Laparoscopic & robotic cystgastrostomy versus endoscopic cystgastrostomy in the management of walled off pancreatic necrosis (WOPN). *HPB* 2017;19:S46.
- [29] Bopanna S, Garg PK, Meena D, Babu D, Padhan R, Dhingra R, et al. Endoscopic vs laparoscopic drainage of pancreatic pseudocyst/walled off necrosis: a randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2017;29:37–8.
- [30] Saluja S, Srivastava S, Govind H, Dahale A, Sharma B, Mishra P. Endoscopic vs surgical cystogastrostomy in patients with pancreatic pseudocyst: a comparative study. *HPB* 2016;18:e338.
- [31] Melman I, Azar R, Beddow K, Brunt LM, Halpin VJ, Eagon JC, et al. Primary and overall success rates for clinical outcomes after laparoscopic, endoscopic, and open pancreatic cystgastrostomy for pancreatic pseudocysts. *Surg Endosc* 2009;23(2):267–71.
- [32] Varadarajulu S, Lopes TL, Wilcox CM, Drelichman ER, Kilgore ML, Christein JD. EUS versus surgical cyst-gastrostomy for management of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2008;68(4):649–55.
- [33] Adams DB, Anderson MC. Percutaneous catheter drainage compared with internal drainage in the management of pancreatic pseudocyst. *Ann Surg* 1992;215(6):571–6. discussion 6–8.
- [34] Morton JM, Brown A, Galanko JA, Norton JA, Grimm IS, Behrns KE. A national comparison of surgical versus percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts: 1997–2001. *J Gastrointest Surg : Off J Soc Surg Aliment Tract* 2005;9(1):15–20. discussion -1.
- [35] Spivak H, Galloway JR, Amerson JR, Fink AS, Branum GD, Redvanly RD, et al. Management of pancreatic pseudocysts. *J Am Coll Surg* 1998;186(5):507–11.
- [36] Heider R, Meyer AA, Galanko JA, Behrns KE. Percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts is associated with a higher failure rate than surgical treatment in unselected patients. *Ann Surg* 1999;229(6):781–7. discussion 7–9.
- [37] Ng B, Murray B, Hingston G, Windsor JA. An audit of pancreatic pseudocyst management and the role of endoscopic pancreatography. *Aust N Z J Surg* 1998;68(12):847–51.
- [38] Nealon WH, Walser E. Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocysts (surgery versus percutaneous drainage). *Ann Surg* 2002;235(6):751–8.
- [39] Naoum E, Zavos A, Goudis K, Sarros C, Pitsargiotis E, Karamouti M, et al. Pancreatic pseudocysts: 10 years of experience. *J Hepato-Biliary-Pancreatic Surg* 2003;10(5):373–6.
- [40] Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *Jama* 2012;307(10):1053–61.

- [41] van Brunshot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)* 2018;391(10115):51–8.
- [42] Gurusamy KS, Pallari E, Hawkins N, Pereira SP, Davidson BR. Management strategies for pancreatic pseudocysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4: Cd011392.
- [43] Yuan H, Qin M, Liu R, Hu S. Single-step versus 2-step management of huge pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Pancreas* 2015;44(4):570–3.
- [44] Park DH, Lee SS, Moon SH, Choi SY, Jung SW, Seo DW, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 2009;41(10):842–8.
- [45] Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008;68(6): 1102–11.
- [46] Azeem N, Baron TH, Topazian MD, Zhong N, Fleming CJ, Kendrick ML. Outcomes of endoscopic and percutaneous drainage of pancreatic fluid collections arising after pancreatic tail resection. *J Am Coll Surg* 2012;215(2): 177–85.
- [47] Ngamruengphong S, Fargahi F, Kamal A, et al. Comparative evaluation of endoscopic drainage vs percutaneous drainage for pancreatic leak following distal pancreatectomy. *Gastrointest Endosc* 2017;85: AB217.
- [48] Kwon YM, Gerdes H, Schattner MA, Brown KT, Covey AM, Getrajdman GI, et al. Management of peripancreatic fluid collections following partial pancreatectomy: a comparison of percutaneous versus EUS-guided drainage. *Surg Endosc* 2013;27(7):2422–7.
- [49] Aljarabah M, Ammori BJ. Laparoscopic and endoscopic approaches for drainage of pancreatic pseudocysts: a systematic review of published series. *Surg Endosc* 2007;21(11):1936–44.
- [50] Guenther L, Hardt PD, Collet P. Review of current therapy of pancreatic pseudocysts. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2015;53(2):125–35.