

**A hasnyálmirigy pszeudociszták kialakulásának rizikó- és prognosztikus faktorai,
illetve modern terápia 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

1. Publikációk

A PhD téziszre 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 téziszhez 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 téziszhez 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. Eröss, 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. Eröss, 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. Eröss, “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. Bevezetés

3.1. Etiológia

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)

AP esetén az **epekövek** jelenléte mintegy 40-70% közé tehető, azonban epeköves betegek esetében mindössze 3-7%-ban alakul ki hasnyálmirigy gyulladás. 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.

Az Amerikai Egyesült Államokban előforduló AP hátterében 25-35%-ban szerepel **alkoholfogyasztás**. 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 aktiválódásához vezet a szervben belül.

A betegség előfordulásának asszociációja a **dohányzás** meglétével jól ismert tény, mely előfordulhat önmagában is, vagy alkoholfogyasztással együtt.

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

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

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.

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

Ritka etiológiai kórtényezők közé tartozik továbbá a traumás eredet, hiperkalcémia, kórokozók okozta infekciók, vaszkuláris betegségek, illetve kimutathatatlan kóroki tényező esetében az ismeretlen eredetű gyulladás.

3.2. Diagnosztika

Az AP diagnózisa a **2012-es Atlanta klasszifikációra** támaszkodik, 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)

3.3. 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.

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 gyulladással válaszreakció (SIRS) jelenléte, (4) 60 év feletti életkor, (5) mellkasi folyadékgyülem jelenléte. Azon betegek, akinek a BISAP pontja 0 a mortalitási rizikó kevesebb mint 1%, míg 5-ös BISAP pont esetén ez az érték 22%.

3.4. 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.

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 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.

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 nasojejunális szondán keresztül. A tápszereket tekintve, mind az elementáris, mind pedig a polimerikus tápszerek alkalmazhatóak.

Az AP lezajlása után fontos a feltérképezett etiológiai tényezők kezelése (pl.: epeköves eredetű gyulladást kvetően epehólyag-eltávolítás) a további gyulladás kialakulásának prevenciója okán.

3.5. Folyadékgyülemek

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).

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 jelentkezik.

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 szövettörmelék is.

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

A felsorolt folyadékgyülemek között gyakorisága révén kiemelkedő jelentőséggel bír a **PC**. A körülírt, epithéliumot nem tartalmazó fallal rendelkező folyadékot fibrózus szövet zárja körbe. 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 háttérében 59-78%-ban áll alkoholfogyasztás. Etiológiától függetlenül a PC incidenciája 0.5-1/100,000 felnőtt egy évre vonatkoztatva. 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 epithélium a falban nem található. 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 fehérjedugó, fibrózis, vagy kő általi elzáródásának következtében alakul ki a folyadékkilépés.

A PC-k **klinikai megjelenése** sokféle lehet, a teljesen tünetmentestől a hasi katasztrófa képéig terjedhet. 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. 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. Ritkán előfordul, hogy a betegek sárgasággal vagy szepsziss képével kerülnek felvételre PC esetén. 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.

Szakirodalmi adatok alapján több **prognosztikus faktor** került azonosításra, melyek előrevetíthetik a PC kialakulását. A folyadékgyülembe szenvedő betegek jellemzően szignifikánsan fiatalabbak, alkoholos etiológia gyakrabban fordul elő. A 48 órás CRP, valamint magasabb laboratóriumi LDH szintek kísérik.

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 **CT vizsgálat** nagyobb érzékenysége voltán, továbbá az akut szakaszban potenciálisan jelen lévő bélelzáródás, bélgázosság miatt preferálandó az UH-al szemben. 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 **endoszkópos** vizsgálat nem kötelező a PC kivizsgálásában, azonban bizonyos esetekben, ha a helyi szakértelem és a ciszta elhelyezkedése is megengedi definitív terápiát is jelenthet. 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 zsírcsökkentett 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.

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. 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 drain 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.

3. 4. 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.

5. Vizsgálatok

5.1. A hasnyálmirigy PC rizikófaktorai és prognosztikus értéke

5.1.1. Módszertan

Az adatforrás és a betegek jellemzői

Kohorsz vizsgálatunkhoz az adatokat a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (Hungarian Pancreatic Study Group = HPSG) által vezetett multicentrikus nemzetközi akut pankreatitisz (AP) regiszterből gyűjtöttük ki. Minden betegnél a 2012-es módosított Atlanta klasszifikáció alapján történt az AP diagnózisa, illetve a súlyosság megítélése is. Összesen 2275 AP eset tartalmazott értékelhető információkat a hasnyálmirigy morfológiájáról. 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 "régi 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 prospektív módon gyűjtött adatokat felhasználva, képzett radiológus kolléga segítségével azonosítottuk a PC-ket, a 2012-es felülvizsgált Atlanta klasszifikáció alapján.

A gyűjtött adatok pontosságát és minőségét egy négyszintű minőségellenőrzési rendszer biztosította. 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.

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-Šidák 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 amennyiben a Chi-négyzet teszt nem volt elvégezhető, úgy 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, Dunn tesztjeit pedig a dunn.test csomag segítségével hajtottuk végre biostatistikus kolléga konzultációjával és segítségével.

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.

5.1.2. Eredmények

Férfi nem és alkoholos etiológia asszociációja az OLD-P csoporttal

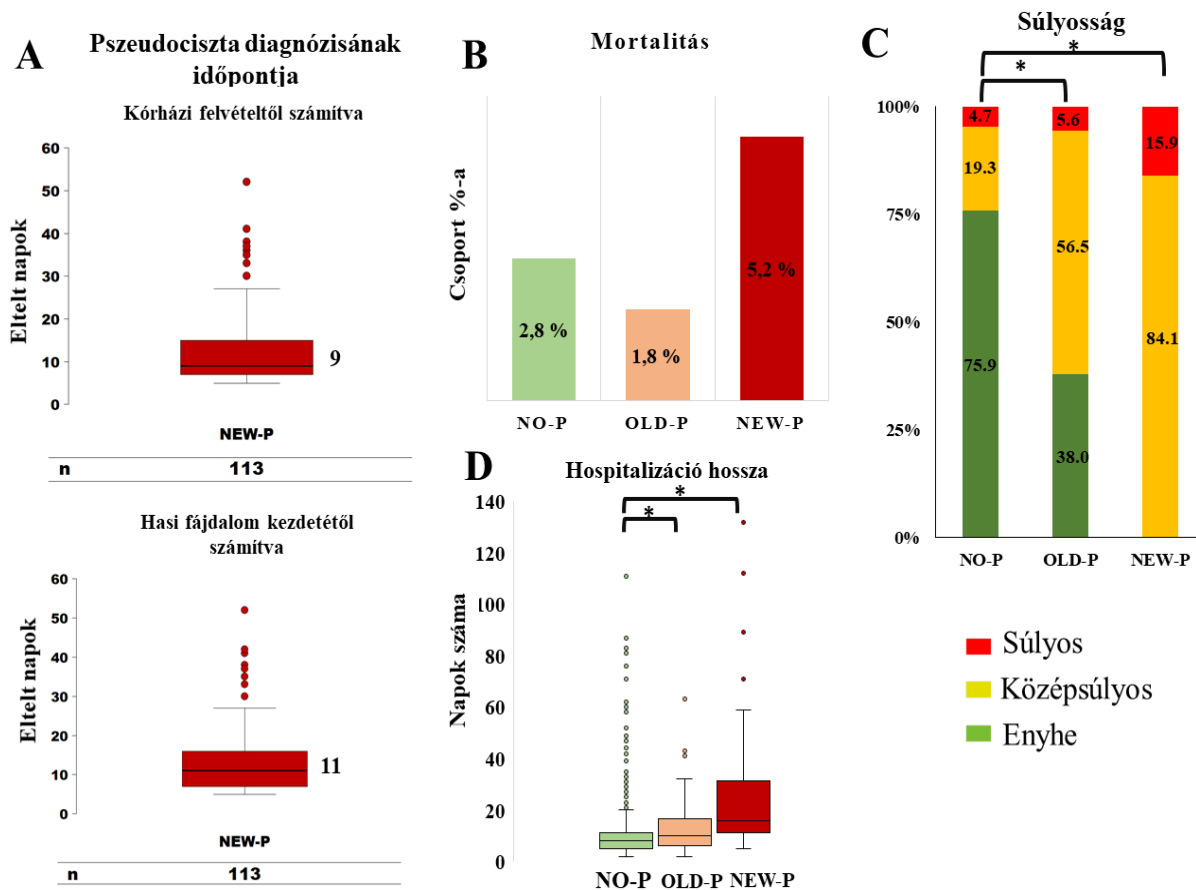
Az OLD-P csoportban a betegek túlnyomórészt férfiak voltak a NO-P csoporthoz képest (72,2% vs. 56,1%, $p = 0,0014$).

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

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

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%; $p < 0,001$). 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 (medián: 8 nap, IQR 1-3: 5-11) csoporttal összehasonlítva. A mortalitást illetően nem tudunk 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 (1. ábra).



1. 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.

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.

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 .

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.

Csökken 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 .

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. $6,313 \pm 3,839$, $p < 0,0125$).

Felvételekor 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.

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% $p < 0,001$), aszcitesz ($34,45$ vs. $14,1\%$ $p < 0,001$), szisztémás szövődmény ($13,15$ 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.

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 ($16,8\%$).

5.1.3. 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-ket 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 lehetséges korábbi diagnózis korábbi kezelést, lerövidült kórházi tartózkodást vonhat maga után.

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.

Elemzésünk alapján a korábbi dohányzás, valamint megváltozott laboratóriumi paraméterek szerepelhetnek, mint kockázati tényezők új PC kialakulása kapcsán.

A ciszta kialakulásában szerepet játszó toxikus hatások közül kiemelendő az alkohol, illetve a dohányzás, mely a korábbi szakirodalmi adatokat is alátámasztja. 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 adenozin-trifoszfát szintet eredményez és mitokondriális permeabilitási tranzíciós pórus (mitochondrial permeability transition pore = MPTP) gátlást okoz, ami mindkét exokrin sejtípus nekrozisához vezet. 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, mely szintén összhangban van korábbi vizsgálatok eredményeivel.

Korábbi beszámolókkal egyetemben megállapítható, 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. 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.

A fentieket kiegészítve a megnövekedett hemoglobin, hematokrit, vér karbamid -nitrogén és kreatinin valószínűleg a felvételnél 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.

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. 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.

Tanulmányunknak számos limitációja van. Bár minden adatot prospektív módon gyűjtöttünk össze, a klinikai kérdéseket utólagosan, retrospektív módon tettük fel. Az elemzésben több radiológus értékelt 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 specificitása a hasnyálmirigy PC-k diagnózisát tekintve eltérő. Ezenkívül azon kritériumok melyek alapján csoportokba soroltuk a PC-s eseteket, empirikus szakértői véleményen és ajánlason alapultak, mivel feltételeztük, hogy az első négy napban valószínűtlen egy új PC kialakulása.

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.

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.

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

5.2.1. 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 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) 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, a randomizált kontrollált esetekben pedig a Jadad-pontszám felhasználásával.

Alcsoport elemzések

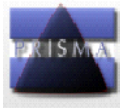
További célunk az volt, hogy a folyadékgyülemeket ne csak egy entitásként, hanem külön-külön is kezeljük és elemzést végezzünk csak a WON és a PC vonatkozásában. Összehasonlítottuk az endoszkópos beavatkozást továbbá a minimális invazív műtéttel, feltételezve, hogy a minimális invazív műtét jobb eredményeket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

A bizonyítékok fokozatának értékelése

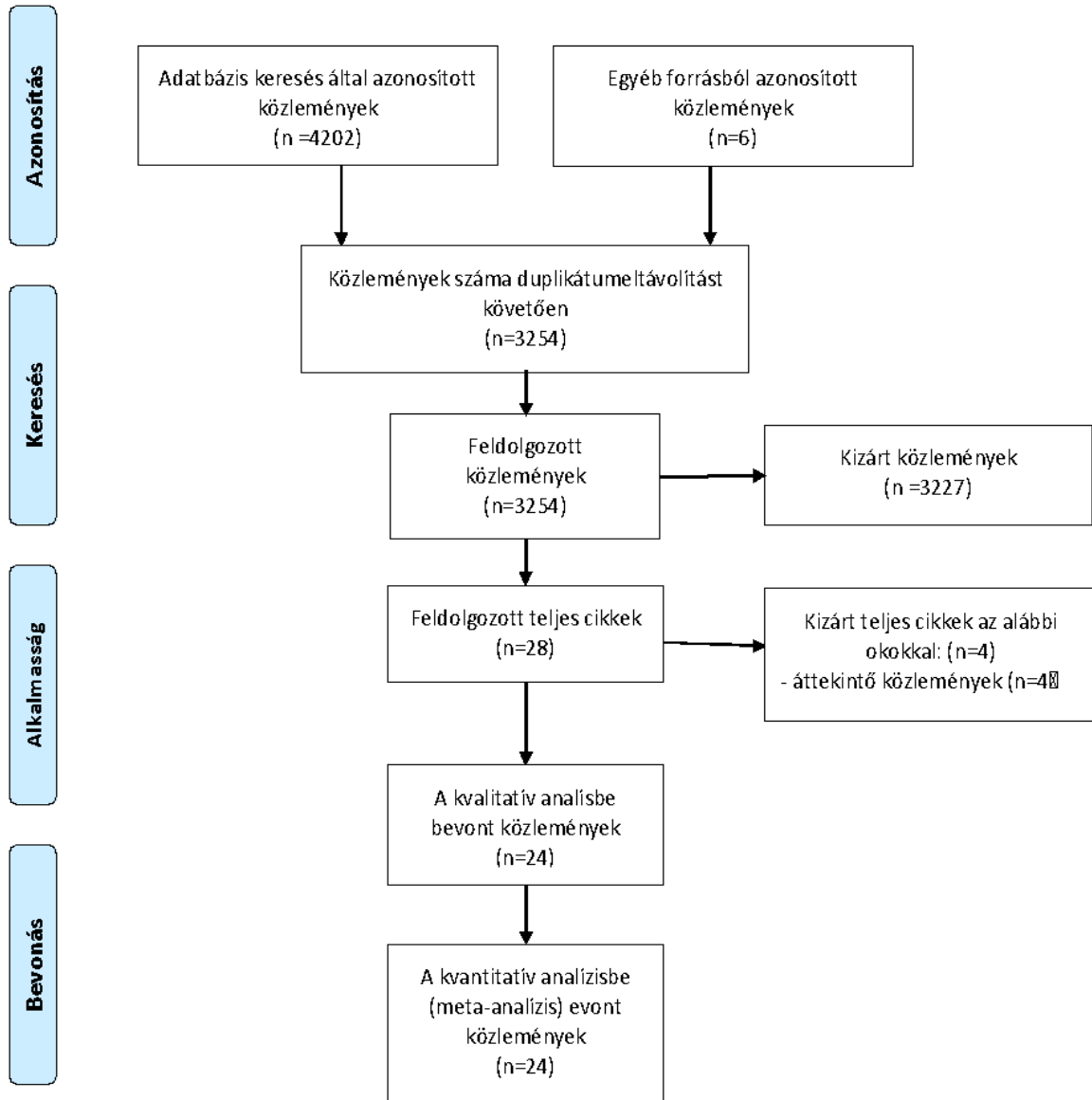
A Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) rendszert alkalmaztuk az ajánlásaink erősségének és eredményeink minőségének értékelésére.

5.2.2. Eredmények

A szelekciós folyamat eredménye



PRISMA 2009 Flow Diagram



2. ábra: Szelekciós eredmények

Az Embase és a PubMed adatbázisban 1341, illetve 2863 cikket azonosítottunk. Végül 24 releváns cikk került be ezen meta-analízis kvantitatív szintézisébe (2. ábra).

A tanulmányok általános és demográfiai jellemzői

A 24 cikk között öt tanulmány csak konferencia-kivonatok formájában volt elérhető. A kvantitatív szintézisbe két prospektív megfigyelési vizsgálatot, két randomizált kontrollált vizsgálatot és 20 retrospektív megfigyeléses vizsgálatot vontunk be.

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 .

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 tekintetében.

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.

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.

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 .

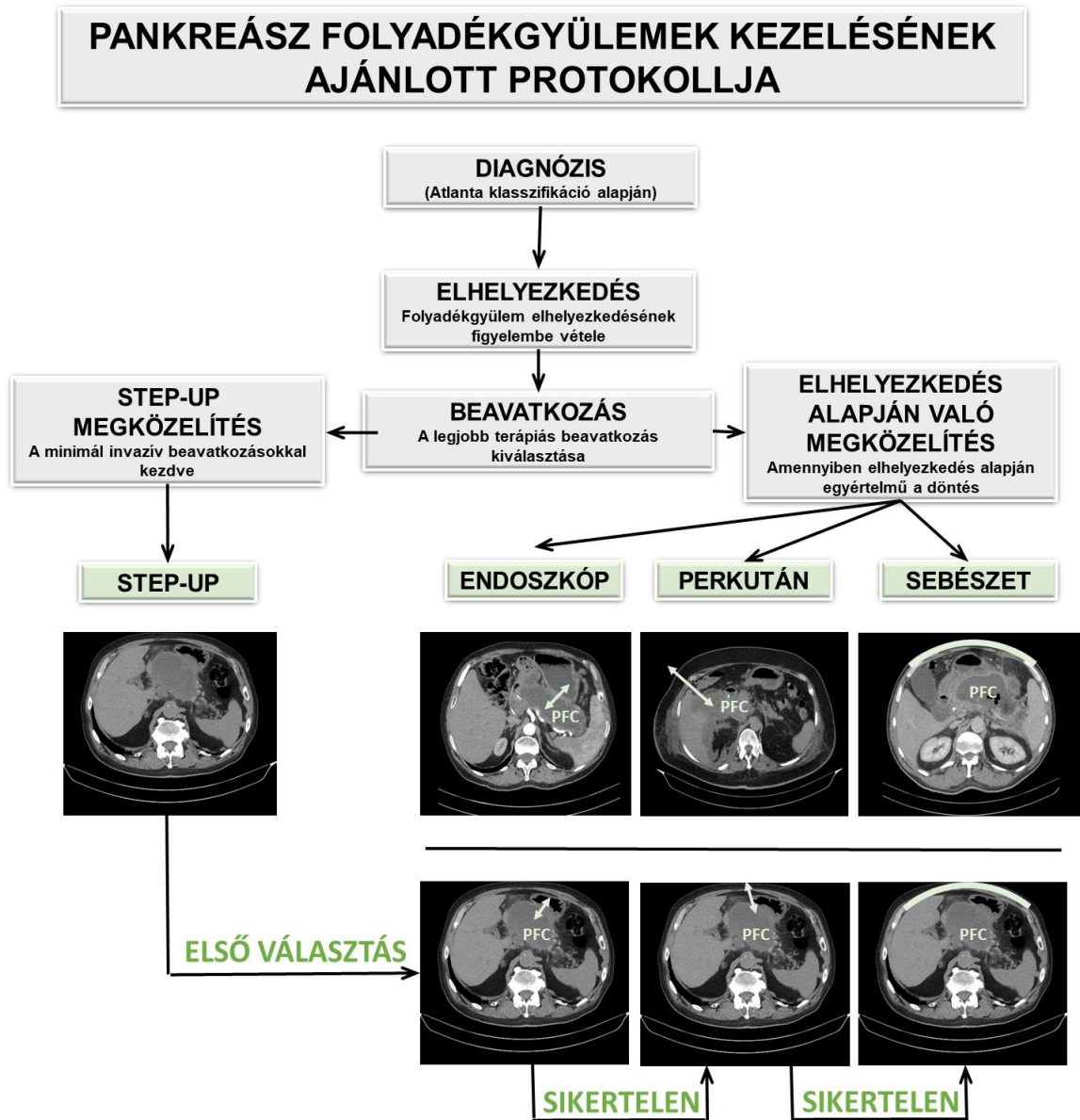
5.2.3. **Diszkusszió**

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 szövődményráta a kialakuló és fennmaradó fistuláknak 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 hatékonyak tűnik a többi kimenetel tekintetében. 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. Eredményeinket az eddig létező szakirodalom is alátámasztja.

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



3. 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 gyulladós 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. 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.

6. 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, felvételtkor alacsonyabb amiláz, lipáz, hemoglobin, hematokrit, vörösvértest, LDH, GOT, GPT, összbilirubin, gamma-GT szint és az alacsonyabb BMI is rizikófaktor.

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

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.

4. 7. 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 Nellinek** 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.