

# **KIHÍVÁSOK AZ AKUT PANCREATITIS KEZELÉSÉBEN ÉS UTÁNKÖVETÉSÉBEN**

Ph.D. Tézis

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Orvostudományok  
Doktori Iskola, Szeged

**Dr. Szabó-Halász Adrienn**

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Orvostudományok  
Doktori Iskola  
Szent György Egyetemi Oktató Kórház, I. Belgyógyászat, Székesfehérvár

Témavezető:

**Dr. Erőss Bálint Ph.D.**

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Orvostudományok  
Doktori Iskola  
Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Pankreász Betegségek  
Részlege, Budapest

Programvezető:

**Prof. Dr. Hegyi Péter Ph.D., D.Sc., MAE**

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Orvostudományok  
Doktori Iskola  
Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Pankreász Betegségek  
Részlege, Budapest

**Szeged**

**2021**

## Tézis témájához kapcsolódó publikációk

- I. **Halász A**, Pécsi D, Farkas N, Izbéki F, Gajdán L, Fejes R, Hamvas J, Takács T, Szepes Z, Czakó L, Vincze Á, Gódi S, Szentesi A, Párniczky A, Illés D, Kui B, Varjú P, Márta K, Varga M, Novák J, Szepes A, Bod B, Ihász M, Hegyi P, Hritz I, Erőss B. Outcomes and timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute biliary pancreatitis. **Digestive and Liver Disease** Vol 51, Issue 9, Sept. 2019, 1281-1286. **IF: 3,57, Q2**
- II. Hegyi PJ, Soós A, Tóth E, Ébert A, Venglovecz V, Márta K, Mátrai P, Mikó A, Bajor J, Sarlós P, Vincze Á, **Halász A**, Izbéki F, Szepes Z, Czakó L, Kovács G, Papp M, Dubravcsik Z, Varga M, Hamvas J, Németh BC, Macarie M, Ince AT, Bordin DS, Dubtsova EA, Kiryukova MA, Khatkov IE, Bideeva T, Mickevicius A, Ramirez-Maldonado E, Sallinen V, Erőss B, Pécsi D, Szentesi A, Párniczky A, Tizlavicz L, Hegyi P. Evidence for diagnosis of early chronic pancreatitis after three episodes of acute pancreatitis: a cross-sectional multicentre international study with experimental animal model. **Sci Rep.** 2021 Jan 14;11(1):1367. **IF: 3,998, Q1**

## Tudományos mérőszámok

**Tézis témájához kapcsolódó publikációk száma:** 2 (1 első szerzős)

**Tézis témájához kapcsolódó kumulatív impakt faktor:** 7,568 (3,57 első szerzős)

Q1: 1 Q2: 1, Q3: -, Q4: -

**Összes publikáció száma:** 13 (1 első szerzős)

**Összes kumulatív impakt faktor:** 38.862 (3,57 első szerzős)

Q1: 7, Q2: 6, Q3: -, Q4: -

Total citációk száma (**Google Scholar**): 322. Hirsch index: 10

Total citációk száma (**MTMT**): 154 független, 230 összes. Hirsch index: 10

## Tartalomjegyzék

Tézis témájához kapcsolódó publikációk .....	1
Tudományos mérőszámok .....	1
Tartalomjegyzék .....	2
I. Előszó és bevezetés .....	3
II. I. fejezet – Akut biliaris pancreatitis (ABP) .....	4
II.1 Bevezetés.....	4
II.2 Anyagok és módszerek.....	5
II.3 Eredmények.....	6
II.3.1 Az endoscopos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) indikációja, minőségi indikátorai és eredményei ABP-ben .....	6
II.3.2 Az ABP lefolyása az ERCP sikerességének és időzítésének függvényében .....	7
II.4 Diskusszió.....	8
II.4.1 ABP epidemiológia.....	8
II.4.2 ERCP és egyéb metodikák alkalmazása ABP diagnózisa és kezelése szempontjából .....	8
II.4.3 ERCP minőségi mutatói .....	9
III. II. fejezet – A korai krónikus pancreatitis (KKP) diagnózisa .....	11
III.1 Bevezetés.....	11
III.2 Anyagok és módszerek.....	11
III.3 Eredmények.....	12
III.4 Diskusszió.....	14
IV. Konklúziók .....	15
V. Köszönetnyilvánítás.....	16

## I. Előszó és bevezetés

Az akut pancreatitis (AP) világszerte az egyik leggyakoribb, sürgős kórházi felvételt igénylő, súlyos esetben jelentős mortalitással bíró gasztroenterológiai megbetegedés. A betegség incidenciája fokozatos növekedést mutat, évente 5–100 esetben diagnosztizáljuk, 100.000 főre nézve. A biliaris etiológiájú akut hasnyálmirigygyulladás (ABP) az egyik leggyakoribb forma a fejlett országokban, 16-70%-ban fordul elő. Ezen felül az idiopathiásnak véleményezett pancreatitisek 20%-a háttérben is microlithiasis áll. Az ABP cholangitisszel és epeúti kővel járó eseteiben endoscopos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) és endoscopos sphincterotomia (EST) szükséges. Ismert, hogy az enyhe biliáris pancreatitis miatti hospitalizáció alatt végzett cholecystectomy alacsony műtéti rizikó mellett szignifikánsan csökkenti a epekövesség okozta visszatérő szövődmények arányát.

Az epekövesség megfelelő kezelésével a rekurrens akut pancreatitis (RAP) események mögött ritkán áll biliaris eredet. Néhány esetben mégis rekurrens ABP-t diagnosztizálunk: az első alkalommal felfedezetlenül maradt közös epevezeték kövesség, epekő migráció az epehólyagból a közös epevezetékbe vagy újabb epeúti kőképződés cholecystectomiát követően.

Némely beteg életkora vagy komorbiditásai miatt nem alkalmas sem endoscopos sem sebészi kezelésre. Az ilyenkor jelentkező repetitív gyulladás a pancreas parenchyma irreverzibilis károsodásához vezethet, nevezetesen krónikus pancreatitishez (KP). A KP egy végstádiumú betegség. Mivel kuratív terápiával nem rendelkezünk, a kórkép korai felismerése alapvető fontosságú.

Jelen tanulmányban az ERCP, EST és kő clearance szerepét vizsgáltam ABP-ben és célom volt az endoscopos ellátás minőségét is értékelni.

Emellett egy nemzetközi kohort vizsgálatot is végeztünk, amivel a RAP események gyakoriságát állapítottuk meg, valamint a korai krónikus pancreatitis (KKP) diagnózisának lehetőségét vizsgáltuk a RAP kapcsán változó biomarkerek segítségével.

Tekintve, hogy a két fenti klinikai problémát különálló munka keretein belül vizsgáltuk, két külön fejezetben tárgyalom.

## II. I. fejezet – Akut biliaris pancreatitis (ABP)

### II.1 Bevezetés

Az akut pancreatitis (AP) hátterében 35-60%-ban a Vater papilla epekövek, sludge és/vagy hypertrophia általi elzáródása áll, ami epés refluxot eredményez a pancreas vezetékbe. Az akut biliaris pancreatitis (ABP) az AP egyik fő alcsoportja. Az epés reflux a pancreasban toxikus kalcium szignált indít el, mitokondriális károsodással, adenzin-trifoszfát (ATP) deplécióval mind az acinaris mind a ductalis sejtekben. Ezek a folyamatok az intraluminális pH csökkenéséhez és fokozott tripszinogén aktivációhoz vezetnek, súlyos parenchyma gyulladást okozva. Az AP okának felkutatása igen fontos, hiszen az a terápiás stratégiára is hatással van. ABP esetében a betegség 80%-ban enyhe lefolyású, azonban 15-20%-ban jelentős morbiditással és mortalitással járhat. Súlyos esetben a mortalitás lokális és/vagy szisztémás szövődmények következtében akár 15-20% is lehet. Definitív kezelés nélkül, a néhány hónapon belül visszatérő ABP esetek száma 30-50% között mozog. Az AP diagnózisát az IAP (International Association of Pancreatology) /APA (American Pancreatic Association) irányelvnek megfelelően állítjuk fel, ha a következő 3 kritériumból legalább 2 jelen van: (1) hasi fájdalom, (2) szérum amiláz és/vagy lipáz szint normál felső tartományának legalább háromszoros emelkedése, és/vagy (3) a pancreatitis radiológiai jelei.

A rizikófaktorok, a pontos anamnézis mellett laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok segítenek a diagnózis megalkotásában. A biliaris kórok gyakoribb nőkben. Emelkedett szérum májfunctiós enzimek közül a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) szint a legjobb laboratóriumi indikátora az ABP-nek, a normál felső tartomány több mint háromszoros emelkedése esetében 95%-os pozitív prediktív értéke van. Azonban fontos tudni, hogy normális GPT szint nem zárja ki az epekövek oki szerepét. Biliaris obstrukcióra utal a ductus choledochus több mint 8mm-es tágulata megtartott epehólyag mellett, 75 éves életkor alatt, illetve több mint 10mm-es tágulata 75 év felett. Emellett cholecystolithiasis vagy biliaris sludge jelenléte tovább növeli az ABP gyanúját. Ismeretes, hogy bár a hasi ultrahang (UH) a fő vizsgálati módszer epeköves eredetű pancreatitisben, sürgős helyzetben az ultrahangos kő detektációs ráta 95%-ról 70-80%-ra csökken. Ezért, amennyiben cholecysto- és choledocholithiasis irányában az UH negatív, de a kliniko-biokémiai paraméterek biliaris eredet gyanúját vetik fel, ismételt képalkotó vagy endoscopos vizsgálat javasolt. Az endoscopos ultrahang (EUS) egy fontos modalitás epekövesség és a pancreatitis szövődményeinek

vizsgálatában. Alkalmas lehet a felesleges és nem javasolt diagnosztikus ERCP vizsgálatok elkerülésére, gyanított epeúti kövesség esetén.

Az AP súlyossága három kategóriába sorolható klinikai és morfológiai eltérések alapján a módosított Atlanta klasszifikáció szerint: 1. enyhe- nincs szervi elégtelenség, sem lokális sem szisztémás szövődmény; 2. mérsékelt- átmeneti, kevesebb mint 48 órán át tartó szervi elégtelenség és/vagy lokális szövődmények alakultak ki; 3. súlyos- 48 órán túl tartó, perzisztáló szervi elégtelenség áll fent. A szervi elégtelenség megléte a módosított Marshall score alapján mondható ki.

Az ABP kezelése során két stratégiát követhetünk, az általános konzervatív terápiát és az epeúti intervenciót, ERCP-t, amely indokolt esetben a biliaris dekompresszió eléréséhez gold standard beavatkozás. Azonban az ABP-s esetek többsége spontán rendeződik, nincs szükség invazív kezelésre, mivel a legtöbb epekő spontán ürül. Az American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) irányelvek szerint, gyanított choledocholithiasis esetén amennyiben a gyanú közepes erősségű, ERCP előtt EUS vizsgálat javasolt. Amennyiben akut cholangitis is társul a pancreatitishez, urgens ERCP javasolt (24 órán belül). Az APEC trial eredményei alapján, feltehetőleg súlyos ABP-ben, abban az esetben ha cholangitis nincs jelen, korai ERCP elvégzése nem javasolt, mert az nem csökkenti a major szövődmények és a mortalitás arányát. A legtöbb nemzetközi guideline cholangitissel nem járó epeúti elzáródás esetén 72 órán belül javasolja az ERCP elvégzését. A fentiek ellenére az ERCP optimalis időzítéséről még nincs egyértelmű állásfoglalás. Másrészt cholangitis vagy obstrukció jeleinek hiányában az ERCP szükségessége továbbra is kérdéses.

Hazai és nemzetközi irányelvek enyhe ABP miatt történt hospitalizáció alatt javasolják a cholecystectomy elvégzését is, hogy a visszatérő biliaris eseményeket megelőzzük.

## II.2 Anyagok és módszerek

A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport AP regiszterében 2013. január és 2015. augusztus között 14 centrumból prospektíven gyűjtött 691 AP-ben szenvedő 18 éven felüli beteg adatát analizáltuk. Az AP diagnózisát az IAP / APA-irányelv "2 a 3-ból" kritériuma alapján állítottuk fel. A biliaris eredet meghatározásához a Holland Hasnyálmirigy Munkacsoport kritériumait használtuk. Egyéb etiológiájú AP-ek kizárásra kerültek. ABP esetében a részletes demográfiai adatok mellett az ERCP vizsgálatot kapcsolatos adatokat is elemeztük. A kohortunk általános jellemzésére leíró statisztikai módszereket használtunk. A paraméterek közti különbségek

vizsgálatára a folytonos változók eloszlásától függően független mintás t-próbát vagy Mann-Whitney U-tesztet végeztünk két minta esetén. Több minta összevetése során egyutas variancia analízist Bonferroni post-hoc teszttel vagy Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk. Kategórikus változók függetlenség vizsgálata Chi-négyzet próbával történt. Minden statisztikai elemzést az SPSS 20 (IBM Corporation) statisztikai szoftverrel végeztünk.

## II.3 Eredmények

Az esetek 51,5%-ban (356 eset) biliaris etiológiát és 48,5%-ban (335 eset) egyéb kóroki faktort (nem-ABP) véleményeztünk. ABP gyakrabban fordult elő nőkben [204/356 (57,3%) vs. 106/335 (31,6%)], valamint idősebbek voltak az egyéb etiológiájú AP-s esetekhez képest [átlag életkor  $61,5 \pm 17,32$  vs.  $51,47 \pm 15,73$  év ( $P < 0,001$ )]. A biliaris etiológiájú esetek enyhébb lefolyásúak voltak, összehasonlítva a nem-ABP-s esetekkel [enyhe ABP: 248/356 (69,7%) vs. nem-ABP: 183/335 (54,6%); mérsékelt súlyos ABP: 86/356 (24,2%) vs. nem-ABP: 121/335 (36,1%); súlyos ABP: 22/356 (6,2%) vs. nem-ABP: 31/335 (9,2%) ( $P < 0,001$ )]. Mortalitás szempontjából nem volt különbség a két csoport között [ABP: 8/336 (2,4%) vs. nem-ABP: 13/322 (4,0%) ( $P = 0,242$ )]. Csaknem 10%-ban az ABP-t korábbi cholecystectomya előzte meg [35/356 (9,4%)], gyakrabban nők körében [28/204 (13,9%) vs. 7/152 (4,6%) ( $P = 0,004$ )]. A módosított Atlanta klasszifikáció alapján az AP-ek többsége (69,6%) enyhe, 24,2% -a mérsékelt és 6,2%-a súlyos lefolyású volt. Az összes betegre vonatkozó mortalitás 2,4%, a kórházi ápolási napok mediánja 9 nap volt. Mind a mortalitás mind a kórházi tartózkodás hossza szignifikáns különbséget mutatott az enyhe és a mérsékelt illetve az enyhe és a súlyos lefolyású csoportok között. Pancreas necrosis 11,8%-ban alakult ki, főként a súlyos lefolyású esetekben.

### II.3.1 Az endoscopos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) indikációja, minőségi indikátorai és eredményei ABP-ben

356 betegből 267 esetben (75,0%) történt ERCP, cholestasis vagy cholangitis gyanúja miatt, az emelkedett gyulladási markerek, képalkotón leírt tágult epevezeték és magas májfunkciós paraméterek alapján. 89 esetben nem történt ERCP, bár a leletek utólagos elemzése alapján 50 esetben (56,2%) cholangitis gyanúja miatt indikálható lehetett volna. Ezen esetekben a javuló klinikai kép, vagy a rapidan romló szervi elégtelenség illetve a beteg beleegyezésének hiánya miatt nem került sor az ERCP-re.

Az ERCP-re vonatkozó fő minőségi mutatók az ASGE nemzetközi ajánlásban megjelölt arányoknak megfeleltek. Natív papilla esetében 90,7%-ban (233 eset) volt sikeres a biliaris

kanülálási arány, habár első próbálkozásra a teljes sikeresség csak 84% (216 eset) volt. 80 esetben (93,7%) az 1 cm-nél kisebb epeúti kövek extrakciója sikeresen megtörtént. Amennyiben szükséges volt, kanülálást követően a bifurcatio alatti biliaris sztent implantációt minden esetben el tudták végezni (33/33 eset). Perforáció 0,4%-ban igazolódott (1/267 eset). Klinikailag szignifikáns, transzfúziót igénylő vérzés az esetek 1,2%-ban (3/267) lépett fel. Ductus choledochus kövesség 97 (36,3%), sludge 91 (34,1%) és/vagy epeúttágulat 124 (46,4%) esetben igazolódott. Spontán epekőrülés gyanúját az ERCP-s leletek 19,5%-ban (52/267) írták le. 30 esetben (11,2%), epeúti patológiás eltérést nem detektáltak. Az ERCP-vel kezelt valamint a csak konzervatív terápiát kapott esetek között nem volt szignifikáns különbség sem az AP súlyosságát, szövődményeit, sem a mortalitást figyelembe véve. EUS vizsgálat a rendelkezésre álló adatok alapján 5 esetben történt, ebből két esetben azonosítottak epeúti kövességet. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographiát (MRCP) egy betegnél végeztek, mely ép epeutakat detektált. Ezek a kis esetszámok valószínűleg az adatok hozzáférhetőségének hiányából is adódnak.

### II.3.2 Az ABP lefolyása az ERCP sikerességének és időzítésének függvényében

Az epevezeték kanülálása 83,5%-ban (223/267) volt sikeres az első ERCP alkalmával, a további próbálkozások 90,6%-os (242/267) sikerességi rátát mutattak. 84,0%-ban (216/257) sikeres volt a natív papilla kanülálása, míg az epeúti clearance sikeressége 71,5% (191/267) volt az első ERCP során. Endoscopos biliaris sphincterotomiát 86,5%-ban (231/267) végeztek, míg pancreas sphincterotomiát az esetek csak 1,1%-ban (3/267). Biliaris sztent implantáció 12,4%-ban (33/267), pancreas vezeték sztentelés 16,8%-ban (45/267) történt.

A sikeres kanülálás és az alacsonyabb előfordulású lokális (22,9% vs. 40,9%) és szisztémás (4,9% vs. 13,6%) szövődmények között asszociáció mutatkozott. Sikeres biliaris clearance esetén kevesebb lokális komplikáció alakult ki (22,5% vs. 40,8%). Mind a kanülálás mind a clearance sikere, korrelációt mutatott a kevésbé súlyos esetek arányával és a rövidebb hospitalizációs idővel (3,6% vs. 15,9% és 4,1% vs. 12,2%). Az epeúti clearance és dekompreszió teljes sikertelensége esetén magasabb volt a lokális szövődmények aránya (22,5% vs. 50%), a súlyosabb lefolyású esetek száma (4,1% vs. 18,7%) és hosszabb volt a kórházi tartózkodási medián idő (9 vs. 16 nap).

ERCP a kórházi felvételt követő első 24 órán belül 64,8%-ban (166/256) megtörtént. 18,4% -ban (47/256) 24-48 órán belül, 16,8%-ban (43/256) a felvételt követő 48 órán túl történt a beavatkozás. Amennyiben az ERCP-t később végezték el, tendenciaszerűen megnőtt a lokális



szövődmények aránya [ERCP 24 órán belül: 21,1% (35/166); 24-48 óra között: 23,4% (11/47); 48 órán túl: 37,2% (16/43) (P = 0,088)]. A hospitalizáció medián ideje szignifikánsan hosszabb volt, ha az ERCP-t halasztottan végezték el (8 vs. 10 vs. 13 nap).

## II.4 Diszkusszió

### II.4.1 ABP epidemiológia

Jelen dolgozatban prospektíven gyűjtött, multicentrikus, országos szintű, nagyszámú akut biliaris pancreatitis beteg adatait dolgoztuk fel. Az eredményeink a jelenlegi országos kezelési stratégiára engednek következtetni Magyarországon. Habár a definitív cholangitis egyértelmű diagnózisának használata kívánatos lett volna az elemzésünkben, jelenleg ABP vonatkozásában nincs elérhető, validált cholangitisre vonatkozó definíció. Az akut pancreatitis önmagában képes egy átmeneti, spontán oldódó biliaris obstrukció következtében májfunkciós emelkedést, epeúttágulatot, valamint a gyulladáshoz kapcsolódó markerek megemelkedését okozni, melyek cholangitis fennállását utánozhatják. Ezáltal a “Tokyo guideline” szerinti cholangitis meghatározást el kellett kerülnünk.

Ahogy az irodalmi adatok is mutatták, az ABP-s betegek idősebbek, és egyéb etiológiával összevetve nagyobb a női nem dominanciája. A kohortunkban a biliaris esetek kevésbé voltak súlyos lefolyásúak, míg a mortalitás aránya más etiológiával megegyező volt. Az esetek több mint 10%-ban volt anamnesztikus akut pancreatitis. Habár ezek etiológiája nem volt ismert, azt gondoljuk, hogy a többség feltehetőleg epeköves betegségben szenvedett, hasonlóan a Bakker és munkatársai által publikált adatokhoz.

### II.4.2 ERCP és egyéb metodikák alkalmazása ABP diagnózisa és kezelése szempontjából

ERCP-t az ABP-s esetek 75%-ban végeztek. A legjobb tudásunk szerint, nincs olyan korábbi kohort tanulmány mely az ERCP elvégzésének arányát vizsgálta volna ebben a kórképben. A ERCP gyakorlatunk ABP-ben a jelenlegi irányelveknek megfelelő, habár fontos megemlíteni, hogy az EUS és MRCP vizsgálatok igen korlátozott elérhetősége miatt egy bizonyos számú ERCP elkerülhető lett volna. Ugyanakkor az esetek egy kis hányada cholangitis gyanújának ellenére nem volt intervencióra alkalmas. A cholestasist jelző májfunkciós enzimek és a tágult epevezeték nem megbízható faktorok ductus choledochus kövesség megítélésében. Ezért amennyiben a kövesség valószínűsége kérdéses, az Európai Gasztroenterológiai Endoszkópos Társaság (ESGE) először EUS vagy MRCP elvégzését javasolja. Ezzel az ERCP vizsgálatok

körülbelül kétharmada elkerülhető lenne, az irodalmi adatok alapján. Az eredményeink azt mutatják, hogy ezen diagnosztikai vizsgálatok elérhetőségének hiánya – feltehetőleg technikai, személyi és finansziális okokból adódóan- egy nagyobb számú felesleges ERCP beavatkozást eredményezett. Ezt a klinikai gyakorlatot mindenképpen fejleszteni szükséges.

#### II.4.3 ERCP minőségi mutatói

Az ERCP minőségi mutatóinak monitorozása alapvető fontosságú, tekintve hogy ennek az endoscopos beavatkozásnak van a legmagasabb szövődmény aránya. Az elemzésünk alapján néhány fontos indikátor szuboptimalis ERCP gyakorlatra mutat rá Magyarországon. A legfontosabb mutató, a 84%-os (216 eset) kanülálási sikeresség, mely az ASGE által ajánlott >90% alatt van. Ez azzal magyarázható, hogy az ERCP-k egy része kis ERCP-s gyakorlatú kórházakban történt. Ez is felhívja arra a figyelmet, hogy alapvető fontosságú volna a beavatkozás centralizált keretek közötti végzése, maximalis pancreas védelem és alternatív biliaris kanülálási technikák alkalmazása mellett.

Az egyik fő megállapításunk az, miszerint a kanülálás és biliaris clearance sikertelensége és a magasabb arányú lokális szövődmények valamint súlyosabb lefolyású pancreatitis között összefüggés van. Ezt az eredményt kétféleképpen magyarázhatjuk. Először is, amennyiben sikeres a biliaris clearance és dekompreszió, gyorsabban oldódik a pancreatitis, így ez kevesebb szövődmény kialakulásához vezet. Másrészt ismeretes, hogy AP-ben az epeutak elérhetősége már alapvetően komplikáltabb, tekintve a duodenum nehezebb intubációját, a papilla csökkent vizualizálhatóságát, a duodenoszkóp korlátozott manőverezhetőségét és az oedemás papilla nehezebb kanülálhatóságát. Az ERCP ABP esetén a módosított Schutz beosztás szerinti 1-4 skálán (ahol a 4-es a legnehezebb), 3-as nehézségűnek véleményezett. Ezek alapján magas sikerességi ráta csak egy kompetens, magasan képzett, jelentős éves vizsgálati esetszámmal bíró endoszkópos szakembertől várható el. A natív papilla kanülálási sikere első próbálkozás során 84,1% volt (kívánatos: 90%), perforációs szövődmény 0,4% -ban igazolódott (kívánatos:  $\leq 0,2\%$ ), valamint transzfúziót igénylő vérzés 1,2%-ban jelentkezett (kívánatos:  $\leq 1\%$ ). Meg kell jegyeznünk, hogy ez az analízis összesen 267 beteg adatát tartalmazta, ebből adódhat az utóbbi két komplikáció jelzetten magasabb aránya. A sikeres kőextrakció és a bifurcatio alatti sztentelésre vonatkozó jellemzők megfelelőek voltak az ASGE ajánlásban megadottaknak. A legtöbb esetben cholangitis gyanúja volt a beavatkozás indikációja, a betegek egy részénél azonban kiegészítő képalkotó diagnosztikai vizsgálatok elvégzésével az ERCP elkerülhető lett volna. A nemrég Pécsi és munkatársai által publikált

magyar ERCP Regiszter prospektív kohort elemzése ABP és akut cholangitis esetén hasonlítja össze az ERCP-k sikerességét. Ezek az adatok azt mutatják, hogy az ERCP sokkal komplikáltabb ABP-ben, alátámasztva a Schutz beosztás szerinti nehézségi fokozatot. Fontos, hogy ABP-ben 20%-ban normál cholangiogramot írtak le. Ez is igazolja, hogy az akut cholangitis diagnózisának felállítása bonyolult ABP-ben valamint az egyéb diagnosztikus eszközök (EUS vagy MRCP) hiánya felesleges beavatkozásokhoz vezetett. Összességében úgy gondoljuk, hogy a choledochus kövesség pontosabb predikciója ABP-ben az ERCP vizsgálatok számának csökkenését eredményezheti.

Amennyiben az ERCP-t két napon belül végezték el, nem találtunk szignifikáns csökkenést a lokális szövődmények előfordulásában és a kórházi tartózkodás idejében. A jelenlegi evidenciák azt javasolják, hogy amennyiben ABP mellett akut cholangitis is fennáll, korai ERCP szükséges, azonban ezt a megállapítást adataink nem támasztották alá. Gyanítottan súlyos lefolyású ABP esetében cholangitis nélkül az urgens ERCP és biliaris EST nem bizonyult hatékonyabbnak. Függetlenül a pancreatitis súlyosságától, egyértelmű társuló akut cholangitis esetén az EST mihamarabbi elvégzése ajánlott, hogy a szövődmények arányát csökkenteni tudjuk.

### III. II. fejezet – A korai krónikus pancreatitis (KKP) diagnózisa

#### III.1 Bevezetés

A krónikus pancreatitis (KP) egy súlyos állapot, ami jelentősen rontja a betegek életminőségét és csökkenti a várható élettartamot. Jelenleg kuratív célú specifikus kezelés nem áll rendelkezésre. A KP diagnosztikus kritériumai alapján a betegséget legtöbbször csak a végstádiumában fedezzük fel, amikor a pancreas parenchyma körülbelül 90%-a már irreverzibilisen károsodott, endokrin és exokrin elégtelenséghez vezetve. Fő kiváltó faktorai az alkoholfogyasztás és a dohányzás. A cholestasis általában a pancreas oedemája, epekő, sludge vagy lokális komplikációk okozta epevezeték kompresszió vagy obstrukció miatt alakul ki, és az esetek egy részében spontán oldódik, máskor endoszkópos intervenció által szüntethető meg. Emiatt biliaris etiológiájú KP ritkán fordul elő. A korai KP (KKP) definícióját a Japán Pancreas Társaság fogalmazta meg, azonban ez alapján a diagnózis bizonytalan, mivel betegről és vizsgálótól is függő részeket tartalmaz. A négy vezető pancreas társaság (International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreatic Society and European Pancreatic Club) törekvéseik ellenére sem jutottak megegyezésre az KKP definícióját illetően, mivel nincs egyetlen specifikus korai biomarker sem, ami ezt lehetővé tenné. Számos patomechanizmus került leírásra már a betegség progressziójára vonatkozóan, de az ezeket elemző nagy kohort analízisek még hiányoznak. DeSouza és munkatársai publikáltak egy magas minőségű MR vizsgálattal kapcsolatos tanulmányt, ami elsőként demonstrálta a pancreas állomány atrophiját  $\geq 3$  akut pancreatitiszes epizódok követően.

#### III.2 Anyagok és módszerek

A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) AP és KP regisztereiből 2012. június és 2017. szeptember között beválogatott betegek adataival egy összehasonlító multicentrikus keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk. Összesen 1315 akut pancreatitiszes és 324 krónikus pancreatitiszes beteget válogattunk be. Az AP diagnózisát az IAP/APA és a HPSG irányelvek alapján, míg a KP diagnózisát a HaPanEU kritériumok szerint fogalmaztuk meg. A pancreas morfológia és a recurrens akut epizódok száma alapján három betegcsoportot alkottunk. Az első AP epizódú beteg bármilyen krónikus morfológiai változás hiányában AP csoportba került (983 eset). 2 vagy több AP-t elszenvedett beteg KP-re vonatkozó klinikai jelek és tünetek nélkül recurrens akut pancreatitis (RAP) csoportba sorolódott (270 eset). A RAP csoport további 4

alcsoportha oszlott az akut epizódok számát nézve (RAP2: 2 epizód AP; RAP3: 3 epizód; RAP4: 4 epizód; és RAP5+: 5 vagy több epizód). Bármelyik akut esemény során jelentkező klinikum és a pancreas krónikus gyulladására utaló morfológiai eltérések esetén a betegeket KP kategóriaként jelöltük (62 eset). A kohortunk általános jellemzésére leíró statisztikai módszereket használtunk. Az adatok normalitását Kolgomorov-Smirnov próbával és/vagy Q-Q plot ábrázolással vizsgáltuk. A csoportok közti különbségek vizsgálatára független mintás t-próbát vagy egyutas variancia analízist végeztünk Tukey post hoc teszttel. Kategórikus változók függetlenség vizsgálata a minta nagyságától függően Chi-négyzet próbával és Fisher's exact teszttel történt. Minden statisztikai elemzést az SPSS 25 (IBM Corporation) statisztikai szoftverrel végeztünk.

### III.3 Eredmények

#### **1. Ötből egy beteg RAP-ban szenvedett, míg húszból egy esetben már KP állt fenn.**

Az AP regiszter 1315 betegéből 983 esetben (74,8%) akut pancreatitis zajlott, míg 270 esetben (20,5%) rekurrens akut pancreatitist igazoltunk; 62 (4,7%) betegben az akut epizód már krónikus pancreatitis akut exacerbációja volt. A férfi/női arány 53,4%/46,6% volt AP, 64,8%/35,2% RAP esetében, miközben 72,6%/27,4% a KP-s beteg csoportban.

#### **2. Ellenkező irányú változások figyelhetők meg alkoholos és biliaris etiológia esetén AP-ben, RAP-ben és KP-ben is.**

Az AP 50,2%-ban biliaris eredetű volt; ez az arány folyamatosan csökkent amennyiben a pancreatitis ismétlődött vagy krónikussá vált (20,7% RAP és 11,3% KP esetében). Az alkoholos etiológia eloszlása ellenkező irányt mutatott: 19,4% AP, 39,1% RAP és 51,6% a KP csoportban.

#### **3. Lokális szövődmények KP-ben gyakoribbak mint AP-ben vagy RAP-ban, míg a szisztémás szövődmények és a mortalitás aránya kisebb.**

A demográfiai, epidemiológiai adatok és az elsődleges kimeneteli paraméterek alapján, minden egyes akut pancreatitis epizódot követően a betegek egyre közelebb kerülnek a krónikus pancreatitis kialakulásához.

#### **4. 102 biomarkerből 15 mutatott szignifikáns különbséget az AP, RAP és KP csoportok között.**

Epidemiológiai alapú markerek [kor, nem, dohányzás, alkohol fogyasztás és testtömeg index (BMI)], etiológiai paraméterek [(biliaris és alkoholos etiológia, szérumbilirubin szint, gamma-glutamil-transzferáz (GGT), glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz (GOT) és GPT], laboratóriumi érték [red blood cell count (RBC)] és pancreas dependens paraméterek (pseudocysta aránya, szérumbilirubin és lipáz) mutattak szignifikáns különbséget az egyes csoportok között. Ezeknek a dinamikus változása azt jelzi, hogy a RAP egy folyamat AP-ből KP kialakulása felé.

#### **5. A biomarkerek közötti szignifikáns különbség AP és KP között 2-3 epizód követően eltűnik.**

A szignifikáns különbség 11 paraméter esetében a második AP epizód után eltűnik (RAP2; nem, kor, etiológia, alkohol fogyasztás, bilirubin, GOT, GGT, RBC szám, pseudocysta, amiláz és lipáz). BMI és GPT esetében RAP3 után nincs különbség. Dohányzás tekintetében RAP4-et követően nincs eltérés. Amennyiben az egyes epizódok után kialakuló morfológiai változásokat vettük figyelembe, 0,3% AP, 1% RAP2, 16% RAP3, 33% RAP4 és 32% RAP5+ esetben már volt vagy CT-, MRI, UH-, vagy EUS vizsgálat által kimutatható morfológiai eltérés. Ezek az adatok azt mutatják, hogy KP kialakulásában van egy stádium amikor bizonyos biomarkerek korábban mutatják a betegség progresszióját mint a pancreas morfológiai változásai.

#### **6. RAP3 csoportban a betegek 16%-ának már krónikus pancreatitis volt, míg RAP4+ esetében ez az arány már közel 50%.**

Ezek az adatok azt jelzik hogy 3 vagy több akut pancreatitis epizód jelentős rizikó faktor KP kialakulásában.

#### **7. RAP betegeknek átlag 3, míg KP esetében átlag 4-5 akut epizódjuk van.**

RAP betegeknek átlag  $3,07 \pm 1,85$  korábbi AP epizódjuk volt már a diagnóziskor, míg KP esetén átlag  $3,76 \pm 2,24$  az AP regiszter alapján. A KP-s csoportban az átlag attackok száma 4-5 ( $4,07 \pm 3,82$ ).

### III.4 Diszkusszió

Sok ismeret elérhető AP és KP tekintetében, de a rekurrens AP és a korai KP összefüggéséről kevesebbet tudunk. Két országos szintű tanulmány már leírta azt, hogy az ismétlődő gyulladás a pancreasban KP-hez vezethet, ahogy a SAPE model is mutatja. Egy keresztmetszeti epidemiológiai vizsgálatban, Masamune és munkatársai közölték, hogy korai krónikus pancreatitis betegek 26,5%-ában volt megelőző akut epizód. Jelen nemzetközi kohortunkban egyedülállóan elemeztük 1315 beteg 130744 darab prospektíven gyűjtött adatát. Epidemiológiai analízisünk azt mutatta, hogy 5 AP-s betegből 1 rekurrens AP-ben szenved, míg 20-ból 1 betegnek már krónikus pancreatitis van, hasonlóan a Japán kohort adatokhoz. Szinte mindegyik KP betegnek (98%) volt megelőző detektált AP eseménye, ami meglepően magas arány, összehasonlítva Olesen és munkatársai által leírtakhoz képest (47%). Összesen 15 szignifikánsan különböző változót találtunk AP és KP között, és ez a különbség a rekurrens pancreatitis eseményt követően eltűnik. A férfi nem, fiatal életkor, alacsony BMI rekurráló AP-vel és KP-vel társultak, mely adatok a Cleveland kohorthoz hasonlóak. Az életkor tekintetében a harmadik AP epizód után nem volt további változás megfigyelhető ( $45,7 \pm 16,5$  év), ami arra utal hogy 3 vagy több AP-s anamnézisű esetek egy külön alcsoportot képviselhetnek a RAP csoporton belül.

A vizsgálatunk fő megállapítása, hogy a rekurrens epizódok incidenciája növeli a KP kialakulásának valószínűségét. Az első két epizódnak elenyésző (0-1%), míg a harmadik és negyedik (16-50%) eseményeknek nagy hatása van KP kifejlődésére. A RAP2 és RAP3 közötti különbség legalább három tényezővel magyarázható: (1) a biliaris eredet 24,9%-ról 9,3%-ra csökken, mialatt az alkoholos etiológia 37,6%-ról 48,8%-ra emelkedik. Míg a biliaris etiológia általában egyszeri okozata a pancreatitisnek, az alkoholnak folyamatos ártalmas hatása van a pancreasra. (2) RAP3 károsodott pancreasban alakul ki, amit a publikációnkban részletezett experimentális vizsgálatunk is megerősített. (3) RAP3 úgy tűnik, súlyosabb lefolyású mint a RAP2 (mortalitás: 4,7% vs. 2,3%; szisztémás szövödmények: 4,7% vs. 2,3%). A vizsgált biomarkerek szignifikáns kétirányú változása is igazolódott alkoholos és biliaris etiológia esetén AP-ben RAP-ben és KP-ben is.

Hazai és nemzetközi irányelvek – többek között a PONCHO vizsgálatra is alapozva – enyhe akut biliaris pancreatitisben cholecystectomiát javasolnak ugyanazon kórházi kezelés alatt, hogy a recurrens biliaris eseményeket megelőzzük. Azokban az esetekben ahol életkor vagy

társbetegség miatt sebészeti megoldás nem jön szóba, elektív endoscopos biliaris sphincterotomia javasolt. A rutin sebészeti éra előtt az ABP sokkal gyakoribb oka volt a RAP-nak. Endoszkópos és/vagy sebészi terápia alkalmazásával a biliaris etiológiájú KP (11,3%) ötször ritkább mint a primer AP első epizódjaként (50,1%). Továbbá ez azt is mutatja, hogy az ismétlődő pancreatitis kulcsfontosságú a KP kialakulásában.

A felvételnél emelkedett szérum lipáz és amiláz szintek változást mutatnak RAP és KP esetén. Ez az epizód dependens folyamat rámutat a pancreas acinus sejtek számának csökkenésére, ami a pancreas enzim szekréció funkcionális károsodását okozza. Ezek az adatok azt is jelzik, hogy a háromszoros pancreas enzim emelkedés nem biztos hogy alkalmas a RAP diagnózisára. Mindezeket egybevéve, mind a klinikai mind az experimentális vizsgálatok alapján három vagy több RAP esemény korai krónikus pancreatitisnek felelhet meg.

#### IV. Konklúziók

1. ERCP indikációja ABP-ben továbbra sem egyértelmű.
2. Cholangitisre vonatkozó validált definíció jelenleg nincs ABP-ben, így a Tokyo guideline nem használható.
3. ABP-ben nehezebb az epeúti kanülálás (Shutz grade 3). A sikertelen kanülálás és epeúti clearance esetén súlyosabb a betegség lefolyása és a lokális szövődmények aránya.
4. Szuboptimális ERCP gyakorlat rosszabb kimenetellel jár ABP esetén.
5. ERCP-t lehetőleg nagy gyakorlattal rendelkező expert végezzen, centrumban.
6. ERCP-re vonatkozó minőségi indikátorok monitorozása szükséges.
7. A non-invazív diagnosztika (EUS, MRCP) elérhetősége limitált, de az optimális ERCP gyakorlathoz elengedhetetlen.
8. A RAP egy folyamat akut pancreatitisből krónikus pancreatitis kialakulásának irányában.
9. KP kialakulásában egy adott ponton némely biomarker korábban mutatja a betegség progresszióját mint a pancreas morfológiai változásai.
10. Három vagy több AP epizód jelentős rizikó faktor KP kifejlődésében.
11. Endoszkópos és/vagy sebészi terápia alkalmazásával a biliaris etiológia ötször ritkább KP-ben mint AP-ben.
12. A KP kialakulásának egyik fő meghatározó eleme az ismétlődő akut pancreatitis.



## V. Köszönetnyilvánítás

Köszönetem szeretném kifejezni **Erőss Bálint** témavezetőmnek iránymutatásáért és segítségéért, illetve azért hogy mindvégig támogatott. Hálával tartozom **Hegy Péter**nek, a Transzlációs Medicina Központ vezetőjének, amiért annak idején meglátta bennem a lehetőséget, és hozzájárult ennek a tanulmánynak a megírásához. Klinikusként munkám során a hanyálmirigy betegek ellátásában mindig ösztönzően hatott rám és nagyon sok hasznos segítséget adott.

Külön szeretnék köszönetet mondani **Izbéki Ferenc**nek, munkahelyi vezetőmnek, aki szakmai munkásságom kezdetén meglátta bennem a lehetőséget és elszántságot, módot adott a klinikai munka mellett tudományos tevékenység folytatására és mindvégig teljes válszélességgel támogatott.

Ez a munka nem jöhetett volna létre a **Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport tagjainak** támogatásával és aktív részvétele nélkül, ezúton köszönöm nekik, különösképp **Farkas Nelinek** a statisztikai elemzésben nyújtott segítségéért.

Végül szeretnék köszönetet mondani **családomnak**, különösen **férjemnek**, **szüleimnek** és **húgomnak**, a sok szeretetért és támogatásért amit mindvégig kaptam és kapok tőlük a mai napig.