AKUT HASI FÁJDALOM AZ ÉRTÉKELÉSTŐL A KEZELÉSIG
Regiszterelemzés és metaanalízis

Földi Mária, MD

Ph.D. dolgozat

Témavezető: Szentesi Andrea, Ph.D.
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Szegedi Tudományegyetem
Transzlációs Medicina Intézet, Pécsi Tudományegyetem

Transzlációs Medicina Program
Program vezetője: Prof. Hegyi Péter, M.D., D.Sc., MAE

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Doktori iskola vezetője: Prof. Kemény Lajos M.D., D.Sc., MAE

TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK

Összes tudományos közlemény: 14 (D1: 8; Q1: 4; Q2: 2; Q3: 0; Q4: 0)

Összesített impakt faktor: 71,513

Első és utolsó szerzős közlemények összesített impakt faktora: 25,641

Összes idézettség: 197 (független: 189)

Hirsch index: 6

A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. **Földi M**, Gede N, Kiss S, Vincze Á, Bajor J, Szabó I, Szepes Z, Izbéki F, Gervain J, Hamvas J, Vitális Zs, Fehér E, Crai S, Sallinen V, Ramirez Maldonado E, Meczker Á, Varjú P, Poropat G, Stimac D, Faluhelyi N, Miseta A, Nagy T, Márton Zs, Vereczkei A, Hegyi PJ, Párniczky A, Hegyi P, Szentesi A. The characteristics and prognostic role of acute abdominal on-admission pain in acute pancreatitis: A prospective cohort analysis of 1432 cases, Eur J Pain. 2021 Nov 10. **(D1, IF: 3,651)**
2. **Földi M**, Soós A, Hegyi P, Kiss S, Szakács Z, Solymár M, Pétervári E, Balaskó M, Krzysztof K, Molnár Zs. Transversus Abdominis Plane Block Appears to Be Effective and Safe as a Part of Multimodal Analgesia in Bariatric Surgery: A Meta-analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Obesity Surgery. 2021;31(2):531-43. **(Q1, IF: 3,479)**

RÖVIDÍTÉSEK LISTÁJA

IASP International Association for the Study of Pain
NS Numerical (Fájdalom) Skála
VAS Vizuális Analóg Skála
NSAID Nem-szteroid gyulladáscsökkentő
APS-POQ-R Revised American Pain Society Patient Outcome Questionnaire
AP Akut pankreatitisz
APACHE-II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
EA Epidurális analgézia
ERAS Enhanced Recovery After Surgery
TAP blokk Transversus abdominis plane blokk
USG Ultrahang-vezérelt
RCT Randomizált kontrollált vizsgálat
HPSG Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport
BMI testtömegindex
CCI Charlson Komorbiditás Index
PRISMA Preferred Reporting in Systematic Reviews and Meta-analyses
SD Standard deviáció
CI Elfogadási tartomány
IQR Interkvartilis tartomány
OR Esélyhányadás
SHAM serious harm and morbidity

1. BEVEZETŐ

Az *International Association for the Study of Pain (IASP)* 2020-ban publikálta a fájdalom újabb definícióját, amely magyarra fordítva a következőképpen hangzott: olyan kellemetlen szenzoros vagy emocionális tapasztalat, amely aktuális vagy potenciális szöveti károsodással vagy ahhoz hasonlatos folyamatokkal társul. Jelenleg nem áll rendelkezésünkre a témában objektív fájdalom értékelő módszer; többnyire önbevallásos teszteket használunk. A legtöbbet használt módszerek egy skálán próbálják elhelyezni az egyén szubjektív fájdalomérzetét, ilyen például a Numerikus (Fájdalom) Skála (NS) vagy a Vizuális Analóg Skála (VAS). Ezek rövidségük miatt akár a sürgősségi betegellátásban is gyorsan használhatók, azonban az is üdvözölendő, hogy egyre inkább előtérbe kerülnek az összetettebb modellek is; például a *Revised American Pain Society Patient Outcome Questionnaire (APS-POQ-R)* vagy az *International Pain Outcomes Questionnaire* említhetők itt.

Az *akut pankreatitisz* (AP) a leggyakoribb kórházi ellátást igénylő, hasi fájdalommal járó gasztroenterális betegség. Mortalitása súlyos esetekben akár 20% is lehet.

Az AP diagnosztikus kritériumai között a hasi fájdalom is szerepel. Mivel a fájdalom ebben a betegségben nagyon súlyos lehet, a megfelelő fájdalomcsillapítás kitüntetett jelentőségű, azonban AP-ben jelenleg nem áll rendelkezésre specifikus irányelv a fájdalom csillapítására, alapvetően az általános perioperatív stratégiát javasolják.

Azon betegek azonosítása, akiknek nagyobb a rizikójuk súlyos hasnyálmirigy-gyulladásra vagy a halálozásra, szükséges a megfelelő monitorizáláshoz és betegellátáshoz. A leggyakrabban használt prognosztikus pontrendszerek, mint a Ranson score vagy az APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), relatíve bonyolultak és csak a felvételt követő legalább 72 óra elteltével használhatóak. Ezen felül a rendelkezésre álló limitált mennyiségű bizonyíték alapján nem is elég pontosak. Ezek a tradicionális pontrendszerek nem tartalmaznak a fájdalomra vagy más klinikai tünetre vonatkozó kérdéseket.

Egy közelmúltban közzétett publikáció egy újfajta pontrendszert, a Pancreatitis Activity Scoring Systemet javasolta a betegségaktivitás objektívebb megítélésre. Úgy találták, hogy ez a pontrendszer asszociációt mutat a betegség kimenetelével is. Ami érdekessé teszi ezt a pontrendszert számunkra, hogy a fájdalomintenzitás és fájdalomcsillapító használata is megjelenik benne a komplikációkon és a táplálási intolerancián kívül.

Továbbá az is fontos, hogy azonosítsuk azokat a betegeket, akiknek fájdalomcsillapítása várhatóan gondosabb odafigyelést fog igényelni, illetve fontos a minél optimálisabb fájdalomcsillapító módszer kiválasztása számukra. A terápiás repertoár bővítése is a jövőbeli célok között lehet. Mindez személyre szabottabb orvoslást tenne lehetővé.

Korábbi szisztematikus összefoglaló közlemények alapján mindössze néhány randomizált klinikai kutatás vizsgálta az ideális fájdalomcsillapító módszerét AP-ben. Még kevesebb tanulmány írta le a fájdalomcsillapító stratégiákat a való életből hozott példákkal. Az NSAID (nem szteroid gyulladáscsökkentő) vs opioid vita a mai napig sem lezárt. A nem gyógyszeres terápiák is megfontolást érdemelnek, amelyek közül pl. az epidurális érzéstelenítés vagy az ultrahang vezérelt elector spinae blokk említendő.

Optimális esetben több különböző fájdalomcsillapító modalitást kombinálunk egymással. Ezt az elvet hívjuk multimodalis analgéziának. Az ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) irányelvek régóta hangsúlyozzák a multimodalitás fontosságát. Egyúttal a bizonyítékokon alapuló és betegközpontú stratégiákat is támogatják.

A műtétet követő fájdalom szenvedést okozhat betegeinknek, megnyújthatja a felépülést, és az egészségügyi kiadásokat is növeli. Ugyan egyre több bizonyíték támogatja a multimodális fájdalomcsillapítást, az opioidok, főleg az USA-ban, még mindig az elsőként választott szerek között vannak. Az opioidok helyett azonban ajánlhatók az NSAID-ek, vagy más gyógyszerek (pl. ketamin, gabapentin), illetve a lokoregionális érzéstelenítő módszerek. Az infiltratív technikák, mint amilyen az *ultrahang vezérelt transversus abdominis plane blokk (USG-TAP blokk*), egyre több figyelmet kaptak az elmúlt években, köszönhetően eredményes és biztonságos alkalmazhatóságuknak. Több tanulmányt is közzétettek a TAP blokk szerepéről hasi műtétekben, többek között bariátriai műtétekben való alkalmazhatóságáról. Mivel a létező randomizált kontrollált tanulmányok az alacsony elemszámok miatt nem adtak elég egyértelmű eredményt, az ERAS társaság ebben a kérdés körben nem adott ki publikációnkig egyértelmű ajánlást.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. „Akut hasi fájdalom AP-ben" – regiszteranalízis

Célul tűztük ki azon klinikai paraméterek azonosítását, amelyek összefüggést mutatnak a fájdalom intenzitásával, típusával, lokalizációjával, és időtartamával a felvételt megelőzően.

Egyúttal szerettük volna tisztázni az összefüggést a felvételi fájdalom klinikai jellemzői és az AP kimenetele között (potenciális prognosztikus szerep). Végezettül leírtuk a mindennapi gyakorlatban alkalmazott fájdalomcsillapítást AP-ben.

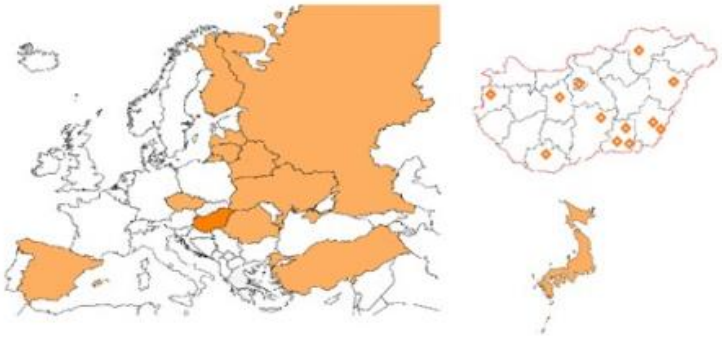
2.2. „Bariátriai sebészetet követő fájdalom" – metaanalízis

Célul tűztük ki annak értékelését, mennyire hatékony az USG-TAP blokk a multimodális analgézia részeként alkalmazva a postoperatív fájdalom kezelésében bariátriai műtétek után.

3. MÓDSZEREK

3.1. Módszerek – "Akut fájdalom AP-ben" – regiszteranalízis

Betegek és módszerek

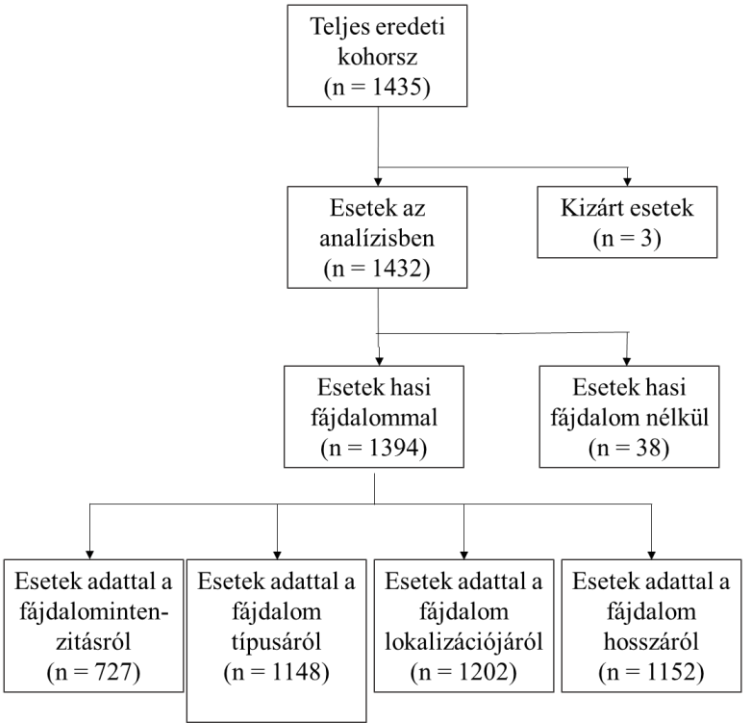


1. ábra. Centrumok

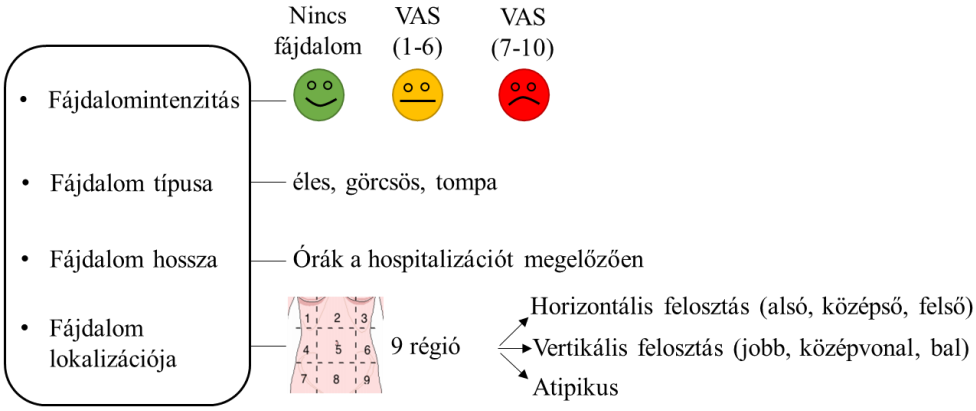
Ez a tanulmány egy, a HPSG (Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport) által indított prospektív internacionális regiszter post-hoc analízise, ami 2012 és 2017 között gyűjtötte az AP esetek adatait. Összesen 1435 felnőtt (≥18 év) beteg került bevonásra 19 magyar és 11 külföldi egészségügyi intézményből (1. ábra). Az AP akkor került diagnózisra, ha háromból kettő kritérium teljesült (AP-ra tipikus hasi fájdalom, pankreaszenzim-emelkedés legalább a normál tartomány háromszorosára és a képalkotó módszerek által igazolt eltérés).

Fájdalom értékelése (csoportok): az ábra mutatja az elemzés során általunk kialakított betegcsoportokat (2. ábra, 3. ábra). Tudomásunk szerint, jelenleg nem áll rendelkezésre

specifikus értékelőrendszer az AP-ban jelentkező hasi fájdalomra, ezért mi a fájdalmat a klinikai gyakorlatban rendszerint használt kategóriák alapján osztottuk fel.



2. ábra. Folyamatábra az esetszámokról



3. ábra. Csoportok a fájdalom klinikai jellemzői alapján (VAS; Vizuális Analóg Skála)

Végpontok

Elsődleges végpontok: az AP súlyosságát és a komplikációkat az Atlanta klasszifikáció alapján határoztuk meg. A módosított Atlanta klasszifikáció enyhe (nincs lokális vagy szisztémiás komplikáció), középsúlyos (lokális komplikáció vagy kevesebb mint 48 óráig tartó szervi elégtelenség), súlyos AP (szervi elégtelenség, ami több mint 48 óráig tart). Egyéb végpontokat

is vizsgáltunk, mint a kórházi bentfekvés alatt történt halálozás, bentfekvési idő hossza, és újonnan kialakult diabetes mellitus.

Másodlagos végpontok: a bentfekvés alatti opioid használatra bizonyítéknak tekintettük, ha legalább egyszeri opioid adagolás szerepelt a dokumentációkban. Rögzítettük továbbá azon napok számát, amikor a betegek valamilyen fájdalomcsillapításban részesültek, különös tekintettel az opioidra, de csak azon esetekben, ahol minden nap rendelkezésre állt a szükséges adat.

Statisztikai elemzés: Az analízishez leíró statisztikát készítettünk, esélyhányadost (OR) kalkuláltunk 95%-os elfogadási tartománnyal (CI) (a dichotóm változókhoz), khi-négyzet tesztet végeztünk Z teszttel (a kategorikus változókhoz), ezen kívül Mann–Whitney tesztet, Kruskal–Wallis tesztet Mann–Whitney teszttel mint post-hoc analízis végeztünk, és Bonferroni korrekció is történt a Spearman rang korrelációhoz való igazításhoz (folyamatos változókhoz). A <0,05 alatt p értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.2. Módszerek – „Bariátriai sebészetet követő fájdalom" – metaanalízis

Ezt a metaanalízist és szisztematikus összefoglalót a „Preferred Reporting in Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA)" irányelv alapján készítettük és publikáltuk. Csak olyan randomizált kontrollált vizsgálatokat (RCT) válogattunk be, ahol a teljes szöveg rendelkezésre állt, és amely a perioperatív USG-TAP blokk hatásosságát vizsgálta bariátriai sebészeti beavatkozás esetén összehasonlítva sham kontrollal vagy a terápia hiányával. A következő kimeneteleket vizsgáltuk: fájdalom erőssége VAS skála vagy NS skála alapján (0–10) a műtétet követő első 24 órában, morfin igény (mg) a műtétet követő első 24 órában, műtétet követően a mobilizálásig eltelt idő (óra), hazabocsájtásig eltelt idő (óra). A szisztematikus keresést a következő adatbázisokon folytattuk le a 2019 szeptemberig publikált közlemények feldolgozásával: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (Pubmed), Web of Science, Embase. A keresési kulcsot a bariátriai sebészet szinonimáival (populáció), illetve a TAP kulcsszóval futtattuk le, amelyeket Boolean operátorokkal kötöttünk össze. Két kutató párhuzamosan, egymástó függetlenül végezte a keresést, majd az adatgyűjtést és a torzító hatások értékelését is. Az eltéréseket konszenzussal oldották fel.

Statisztikai elemzés: a kontroll és az USG-TAP blokk csoport között átlagos különbséget számoltunk (WMD) 95%-os CI-vel. Dichotóm változók esetén relatív kockázatot (RR)

számoltunk 95% CI-vel. A p értéket <0,05 esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az összevont értékeket random hatás modell segítségével, a DerSimonian-Laird módszerrel kalkuláltuk. A metaanalízis eredményét grafikusan fasor ábrák segítségével ábrázoltuk. A heterogenitást a Cochrane'S Q és az I^2 statisztikai módszerrel teszteltük, p<0,10 értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Minden analízishez a Stata 11 statisztikai szoftvert használtuk (Stata Corp LLC, College Station, TX, USA).

4. EREDMÉNYEK

4.1. Eredmények – "Akut fájdalom AP-ben" – regiszteranalízis

	Összes (n=1432)
Életkor, évek, medián (Q1-Q3)	57 (43–69)
Nem	
Férfi, n (%)	817 (56,9)
Nő, n (%)	618 (43,1)
Etiológia	
Biliáris, n (%)	564 (39,4)
Alkoholos, n (%)	305 (21,3)
Hipertrigliceridémia, n (%)	83 (5,8)
Poszt-ERCP, n (%)	41 (2,9)
Idiopátiás, n (%)	300 (20,9)
Egyéb, n (%)	139 (9,7)
Kórházi bentfekvés hossza, medián (Q1-Q3)	9 (6-13)
Mortalitás, n (%)	36 (2,5)
Pankreatitisz súlyossága	
Enyhe, n (%)	987 (68,9)
Középsúlyos, n (%)	368 (25,7)
Súlyos, n (%)	77 (5,38)
Lokális szövődmények, n (%)	435 (30,5)
Folyadékgyülem, n (%)	373 (26,2)
Pszeudociszta, n (%)	126 (8,8)
Nekrózis, n (%)	132 (9,3)
Szisztémás szövődmények, n (%)	115 (8,1)
Légzési elégtelenség, n (%)	68 (4,8)
Szívelégtelenség, n (%)	26 (1,8)
Veseelégtelenség, n (%)	43 (3,0)

1. táblázat A vizsgálati populáció általános tulajdonságai

A legtöbb beteg a fájdalmát VAS 7–10 közzé helyezte (n=511; 70,3%), a fájdalom karaktere többnyire görcsös volt (n=705; 61,4%), ami a has felső részére lokalizálódott (n=525; 46,4%), és a kórházi felvétel előtt 24 órával kezdődött (n=682; 56,7%).

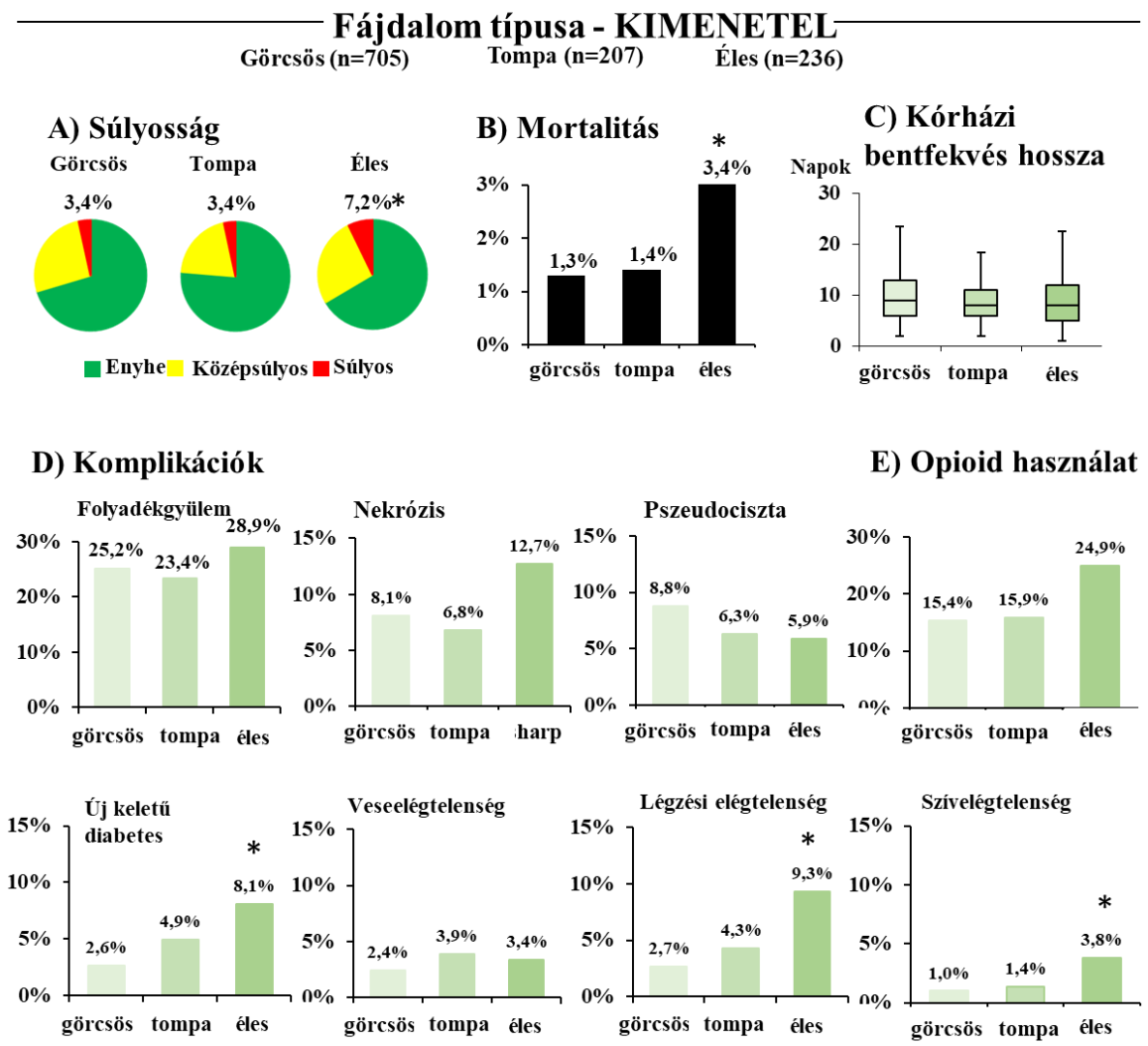
Fájdalomintenzitás: nem mutatott asszociációt a korral, nemmel, dohányzási szokásokkal, a korábbi hasnyálmirigy-betegség vagy a metabolikus betegségek fennállásával, a Charlson Komorbiditás Index-szel (CCI) vagy a fizikális vizsgálat eredményével. A fájdalomintenzitás mint ordinális változó asszociációt mutatott a betegség súlyosságával ($p<0,021$). Azon betegek, akik a fájdalmat VAS 7–10 közé helyezték, nagyobb valószínűséggel igényeltek opioidot a teljes bentfekvés alatt (OR=2,561, 95% CI: 1,573–4,169) mint azon betegek, akiknek VAS 1–6 volt a fájdalmuk. Az erőteljesebb fájdalom felvételkor összefüggést mutatott a fájdalomcsillapító igény hosszával is [medián 2 nap IQR (1–5) a VAS 1–6 csoportban és medián 3 nap IQR (2–5) a VAS 7–10 csoportban, $p=0,009$], de ezen belül az opioid használat hosszával nem.

Fájdalom lokalizációja: a betegeknél váratlanul magas arányában detektáltuk a fájdalmat AP-re nem jellemző lokalizációban (n=557; 50,8%) is, ilyenkor főleg a köldök körülinek és a jobb bordaív alattinak jelölték meg a fájdalmat. Továbbá atipikus fájdalom esetén nagyobb volt az elhízás aránya (OR=1,320 95% CI: 1,036–2,741).

Fájdalom hossza hospitalizációt megelőzően: a medián fájdalomhossz felvételkor 24 óra volt (IQR 10–72 óra), ami nem mutatott összefüggést a korral, nemmel, dohányzási szokásokkal, a pankreász- vagy metabolikus betegségek fennállásával, a CCI-vel, vagy a fizikai vizsgálat eredményével. A betegség súlyosságával, a mortalitással, a kórházi bentfekvés hosszával és a különböző lokális és szisztémás komplikációkkal sem mutatott összefüggést. Azon betegek, akiknél a fájdalom kevesebb mint 24 órája állt fenn, gyakrabban igényeltek opioidot, mint akiknek már hosszabb ideje fennállt felvételkor a fájdalmuk (≥72 h) (22,9% vs 9,2%, $p<0,001$).

Fájdalom típusa: összehasonlítva a különböző típusú fájdalmakat, nem találtunk különbséget a korban, nemben, BMI-ben és a megelőző pankreász- és metabolikus betegségekben, vagy a fizikális vizsgálat eredményében. A görcsös hasi fájdalom esetén gyakoribb volt a biliáris etiológia, és ritkább volt az alkoholos etiológia összehasonlítva a tompa vagy éles fájdalommal ($p<0,05$).

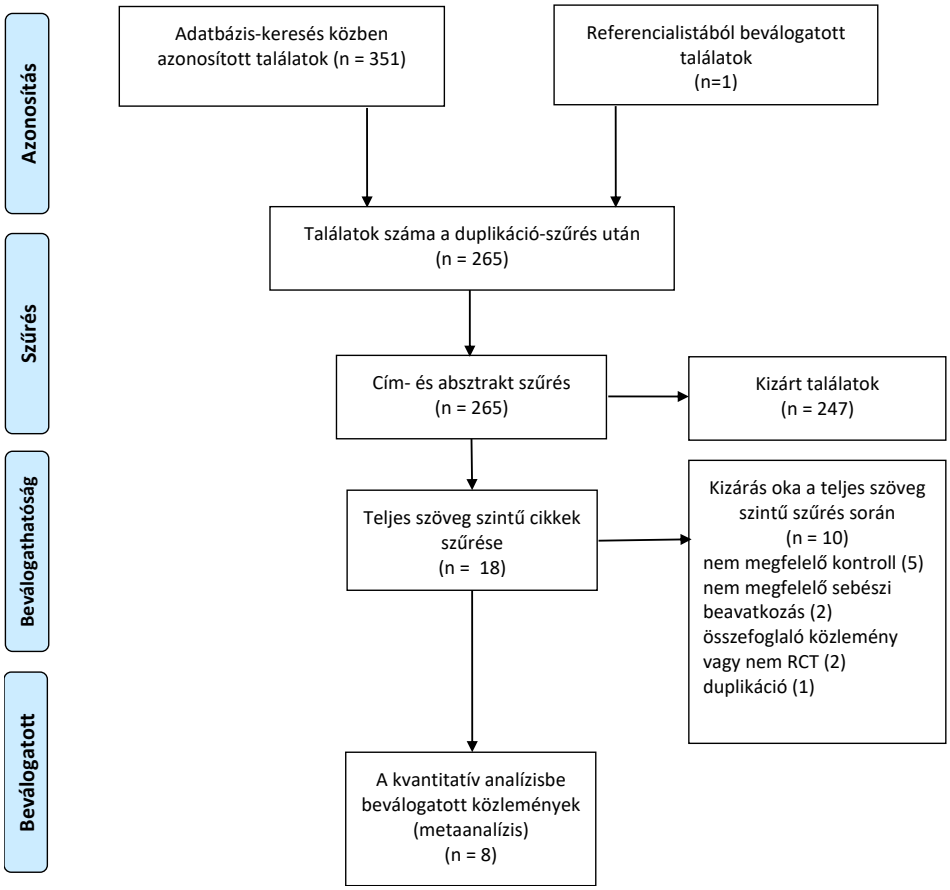
Az éles fájdalom 2,6-szoros rizikófokozódást jelentett a halálozásban (OR=2,632, 95% CI 1,063–6,514) összehasonlítva más típusú fájdalommal (tompa + görcsös fájdalom). Az éles fájdalom szintén rizikóemelkedést jelentett a súlyosabb betegséglefolyásra (OR=2,206, 95% CI: 1,199–4,059), különös tekintettel a szisztémás komplikációkra (OR=2,481, 95% CI: 1,550–3,969), beleértve az újonnan kialakult diabetes mellitust (OR=2,561, 95% CI: 1,472–4,456), a légzési elégtelenséget (OR=3,220, 95% CI: 1,806–5,740) és a szívelégtelenséget (OR=3,222, 95% CI: 1,319–7,869). Éles fájdalom esetén fokozott volt az esély a nekrózis kialakulására is (OR=1,653, 95% CI: 1,060–2,580). A görcsös fájdalom hosszabb kórházi kezelési idővel is asszociációt mutatott (p<0,05) (5. ábra)



4. ábra. Az AP fő kimenetelek a fájdalom típusának függvényében (görcsös és tompa vs éles fájdalom) (a) Súlyosság (*OR = 2,206 95% CI: 1,199–4,059); (b) Mortalitás (*OR = 2,632 95% CI: 1,063–6,514) (c) Korházi bentfekvés (*p < 0,05); (d) Komplikációk: folyadékgyülem, nekrózis (*OR = 1,653 95% CI: 1,060–2,580; pszeudociszta; újkeletű diabetes (*OR = 2,561 95% CI: 1,472–4,456); légzési elégtelenség (OR = 3,220 95% CI: 1,806–5,750); veseelégtelenség; szívelégtelenség (*OR = 3,222 95% CI: 1,329–7,869); (e) opioid használat (*OR = 3,250 95% CI: 1,585–3,194)

Fájdalomcsillapítás: 745/882 (85,5%) beteg kapott fájdalomcsillapítást valamikor a bentfekvés alatt, akik közül 678/882 (76,6%) már az első napon is. A betegek 17,6%-a (155 eset) legalább egyszer opioidok adására is szorult. A fájdalomcsillapítás medián hossza három nap volt (IQR 2–6). A fájdalomcsillapításra szoruló csoport általagosan nyolc napig (IQR 6–12) feküdt kórházban, míg ez a szám fájdalomcsillapítás nélkül hét nap volt (IQR 5–11) (p<0,001). Az opioid terápia medián hossza két nap volt (IQR 1–4). Ebben a betegcsoportban a medián bentfekvési idő kilenc nap volt (IQR 5–14), míg az opioidot nem kapó csoportban nyolc nap (IQR 6–13) (p<0,001).

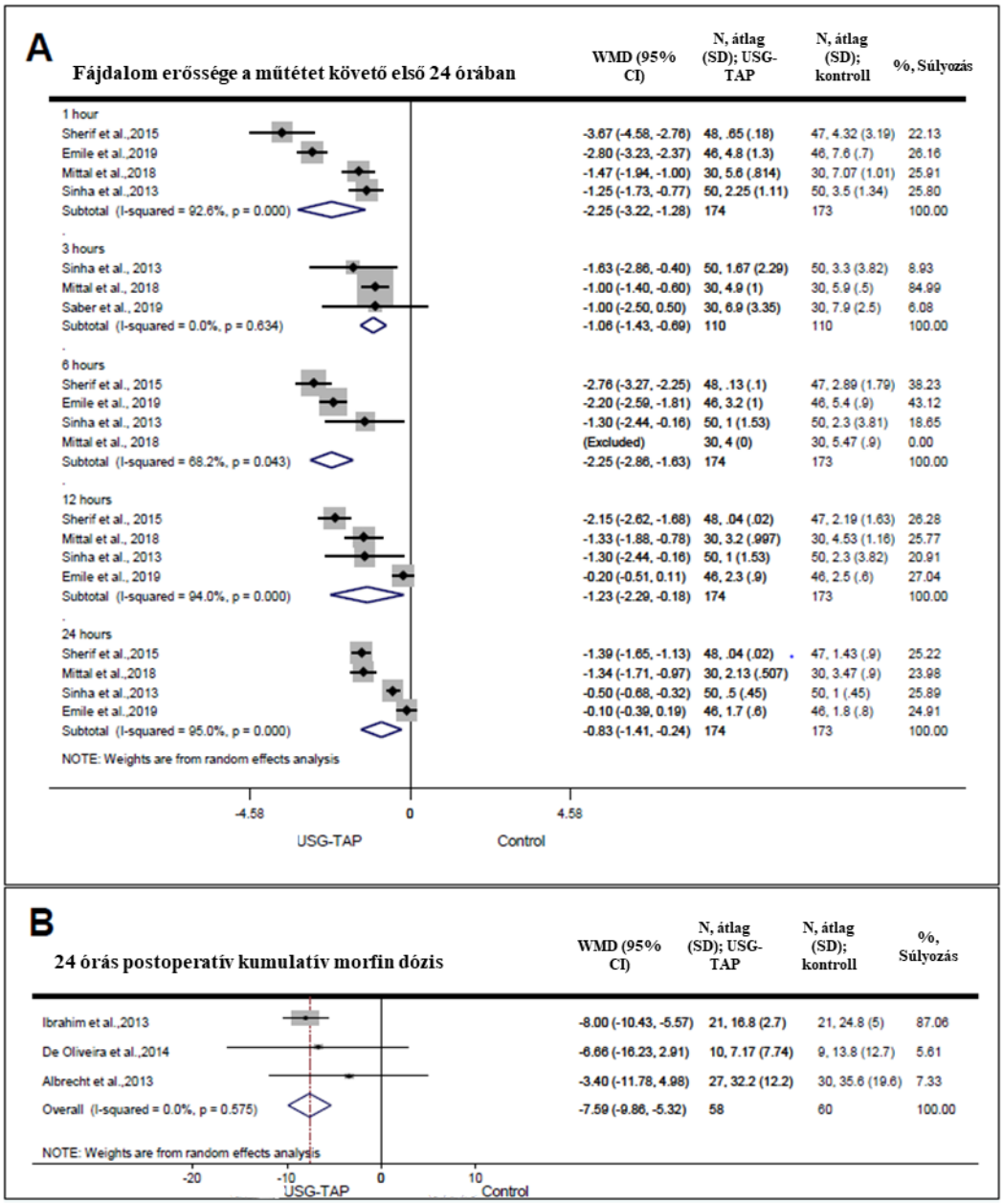
4.2. Eredmények – "Bariátriai sebészetet követő fájdalom" – metaanalízis



5. ábra. Közlemények szelekciójának folyamatábrája

Fájdalom erőssége a műtétet követő első 24 órában: az összevont analízis alapján az USG-TAP blokk csökkentette a fájdalom szintjét műtétet követően. 1–10-es skálán ágynyugalom mellett 2,25-tel csökkent 1 óránál (p<0,001), 1,08-cal 3 óránál (p<0,001), 2,25-tel 6 óránál (p<0,001),

1,23-mal 12 óránál (p<0,022) és 0,83-mal 24 óránál (p=0,006) (6a. ábra). A statisztikai heterogenitás a 3 órát leszámítva nem volt elhanyagolható ebben az elemzésben (6a. ábra)



6. ábra. A fasor-ábra a hatásossági végpontokat mutatja az USG-TAP vs kontroll összehasonlításban. A) A fasor-ábra a fájdalom erősségét mutatja a műtétet követő első 24 órában (VAS vagy NS, 0–10) B) A fasor-ábra a postoperatív kumulatív morfin dózist (mg) mutatja az első 24 órában. VAS, Vizuális Analóg Skála; NS: Numerikus Skála.

Postoperatív kumulatív morfin dózis: USG-TAP blokk mellett alacsonyabb opioid igényt azonosítottunk az összevont analízis során (6b. ábra).

Mobilizációig eltelt idő: 4 közlemény összevont analízise 347 beteggel (174 az intervenció csoportjában és 173 a kontroll csoportban) azt találta, hogy a mobilizációig eltelt idő 2,2 órával rövidebb volt az USG-TAP blokkban részesülő betegek körében (p=0,009).

Kórházi tartózkodás hossza: 3 közlemény összevont analízise 168 beteggel (83 az intervenció csoportjában és 85 a kontroll csoportban) nem talált különbséget a kórházi tartózkodás hosszát illetően a két csoport között (p=0,102).

5. MEGBESZÉLÉS

A fentebb ismertetett analízisekben a fájdalom értékelését és csillapítását egy új szemszögből vizsgáltuk meg. Reméljük, hogy eredményeink a jövőben a személyre szabott medicina fejlesztését szolgálhatják.

Regiszteranalízisünkben evidenciát találtunk arra, hogy az éles fájdalom összefüggést mutat a kedvezőtlen betegségkimenetellel, úgy mint a szisztémás komplikációk és a mortalitás nagyobb arányával. Korábbi adatok arra utalnak, hogy a fájdalom típusa (minőségi leírója) kapcsolatban lehet a fájdalom mechanizmusával. A fájdalom kialakulásának folyamatát jobban megismerve bővíthetjük a rendelkezésre álló fájdalomcsillapító repertoárunkat a minél optimálisabb végeredmény érdekében.

Míg feltételezhetnénk, hogy más akut betegségekhez hasonlóan AP-ben is rosszabb kimenetellel jár együtt a megkésett hospitalizáció, regiszterünkben nem ezt láttuk. Erre az ellentmondásra magyarázatul szolgálhat, hogy az erősebb és karakterében éles fájdalmat megélő (egyúttal valószínűleg súlyosabb lefolyásra számítható) betegek hamarabb fordultak orvoshoz.

Nem azonosítottunk a fájdalom mintázatában nemi vagy korcsoportbeli különbséget. Ezen kívül a felvételkor több fájdalomcsillapítót igénylő betegek hosszabb ideig is igényeltek gyógyszert a bentfekvés alatt.

Áttekintettük az opioid és nem-opioid fájdalomcsillapítók használatát is a regiszterünkben. Az opioidok relatíve ritkán kerültek alkalmazásra az időnként igen erős fájdalmak ellenére. Az opioidok használata világszerte emelkedő tendenciát mutat, azonban Közép- és Kelet-Európában, ahonnan adataink nagy része származott, ez a tendencia kevésbé figyelhető meg.

A *metaanalízisünk* a multimodális analgézia előnyeire mutat rá. A TAP blokk, egy lokális érzéstelenítő módszer a multimodális analgézia részeként szignifikánsan hozzájárult a posztoperatív fájdalom csökkentéséhez. Emellett felgyorsította a betegek felépülését, egyrészt csökkentve az opioidigényt, illetve az abból eredő mellékhatások előfordulását, másrészt csökkentve a betegek mobilizálhatóságáig eltelt időt.

A *regiszteranalízisünkben* a fájdalomcsillapítóban, különösképpen az opioidban részesülő betegek hosszabb ideig feküdtek kórházban, mint az azt nem kapók. Ugyan ez látszólag ellentmond annak a feltevésnek, hogy a megfelelő fájdalomcsillapítás csökkenti a kórházi tartózkodás idejét, a betegek kohorszunkban nem szigorú, előre meghatározott protokollok alapján voltak kezelve, így a kezelés múlott a klinikusok egyéni mérlegelésén múlott.

Ugyan még nem áll rendelkezésre specifikus terápia AP-ban, a pankreász kutatások száma csökkent 1965 és 2015 között. Emiatt is kiemelt jelentőségű a transzlációs kutatás keretein belüli specifikus, AP-ban szenvedő betegeket megcélzó ellátás megszervezése, hogy a meglévő tudást hasznosítani tudjuk és lehetőség legyen további kutatásokat tervezésére, majd azok eredményeinek a közösség számára való visszaforgatására. Szeretnénk kihangsúlyozni az irányelvek fejlesztésének jelentőségét. Az ERAS-hoz hasonló irányelvek AP-ban is üdvözölendőek lennének, például a fájdalomcsillapításra, diétás tanácsadásra, fizikoterápiára kiterjedően. A felépülés gyorsítását célzó AP-ra specifikus irányelvek létrehozásához többet kellene tudnunk az AP klinikai tulajdonságairól és patomechanizmusáról. Ez a koncepció segítené a gyógyulást és csökkentené a kórházban töltött időt, ezzel védve a betegeket a hosszú hospitalizáció és az elégtelen vagy túlzott terápia következményeitől, illetve az AP kiújulásától is.

Erősségek & limitációk

A *regiszteranalízis* a hasi fájdalom szerepét vizsgálja AP-ban korábban nem látott részletességgel. Az adatok egy nemzetközi, multicentrikus együttműködés eredményéből származnak, amiben 1432 AP eset adata került feldolgozásra, ezzel javítva a kutatás külső validitását.

Ennek a kutatásnak néhány limitációja is van. Először is megemlítendő a hiányzó adatok magas aránya bizonyos változóknál, amely szelekciós torzítást okozhatott. Másodszor a fájdalomra vonatkozó adatok egyetlen időpillanatban kerültek felvételre a bentfekvés első napján. Harmadszor a regiszteranalízisek nem alkalmasak terápiás kérdések megválaszolására.

A *metaanalízist* illetően magas volt a statisztikai heterogenitás a közlemények között. Bár terveztük, hogy alcsoport elemzést végzünk, a kevés adat miatt erre nem volt lehetőségünk, így a heterogenitás okát nem sikerült felderíteni. A heterogenitás magyarázható lehet az eltérő műtéti típusokkal, a különböző használt fájdalomcsillapítókkal, azok dózisával és típusával, az USG-TAP blokk kivitelezési módjával, illetve a posztoperatív fájdalomcsillapítási módszerekkel. További limitáció, hogy egyes közlemények az opioid használatban való „paradigmaváltás" előtt készültek, ami esetleg a non-opioidok „elégtelen" használatához vezethetett.

6. KONKLÚZIÓ

Gyakorlati vonatkozások

Regiszteranalízisünk alapján az erős és éles fájdalom felvételkor a súlyos AP, szisztémás illetve lokális szövődmények nagyobb rizikójával járt. Betegfelvételkor érdemes lehet kitérnünk a fájdalom jellemzőire is; a kifejezetten erős és éles hasi fájdalomtól szenvedő betegek szorosabb monitorizálást igényelhetnek.

Metaanalízisünk alapján az USG-TAP blokknak az ERAS multimodális analgézia protokolljaiba való beillesztése támogatható, ami meg is történt a 2021-es frissítés során.

A gyorsabb felépülést segítő protokollok kifejlesztése AP-ben is megfontolandóak.

Tudományos vonatkozások

Az akut hasi fájdalom gyakori tünet felvételkor AP-ben, azonban jelenleg kevés bizonyíték áll rendelkezésre a fájdalom értékelését és kezelését illetően. Szükségünk van további adatokra a fájdalom típusának kóréllettanját illetően is a személyre szabott gyógyítás támogatása érdekében.

7. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

"Akut fájdalom AP-ben" – regiszteranalízis

Tudomásunk szerint ez az eddigi legátfogóbb tanulmány a legmagasabb elemszámmal, ami a hasi fájdalom szerepét vizsgálja AP-ben. Az újszerűsége abban rejlik, hogy a hasi fájdalmat igyekszik egy összetett jelenségként kezelni.

1. Az akut hasi fájdalom AP-ben többnyire erős, görcsös, ami az epigasztriális régióban vagy felhasban övszerűen jelentkezik a kórházi felvételt megelőző 24 órán belül.
2. A fájdalom jellegzetességeit nem befolyásolta a beteg neme vagy kora.
3. Az erősebb vagy éles hasi fájdalom kedvezőtlenebb betegségkimenettel függött össze.
4. Az opioidokat regiszterünkben relatíve ritkán használták a fájdalom súlyosságához képest.

„Bariátriai sebészetet követő fájdalom" – metaanalízis

A TAP blokk enyhébb postoperatív fájdalommal, alacsonyabb 24 órás kumulatív morfindózissal és a mobilizációig eltelt rövidebb idővel asszociált. Így tehát a TAP blokk ajánlható volt a 2021-es ERAS társaság irányelvébe való beillesztésre mintegy részeként a hatásos multimodális analgéziának.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni hálámat mentoraimnak, Dr. Szentesi Andreának, Professzor Hegyi Péternek és Professzor Molnár Zsoltnak.

Dr. Kiss Szabolcsnak is köszönöm a támogatást, aki metaanalízis koordinátorként hasznos tanácsokkal, férjemként lelki támogatással segítette munkámat.

Külön köszönet jár a statisztikus kollégáimnak, Soós Alexandrának és Gede Noéminak.

Köszönettel tartozom ezen kívül minden betegnek, centrumnak, és azon kollégáimnak, akik részt vettek az adatok gyűjtésében vagy feldolgozásában, különös tekintettel az adminisztrátorokra, PhD hallgatótársaimra és a klinikai munkában résztvevőkre.