Kis kaliberű hasnyálmirigy sztentek alkalmazása akut biliáris hasnyálmirigy gyulladás kezelésében és ERCP utáni hasnyálmirigy gyulladás megelőzésében

Doktori (PhD) disszertáció

Szegedi Tudományegyetem

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Vezető: Dr. Bari Ferenc, tanszékvezető egyetemi tanár, akadémiai doktor

Gasztroenterológia Alprogram

Alprogramvezető: Prof. Dr. Czakó László, egyetemi tanár

PhD jelölt:

Dr. Dubravcsik Zsolt

Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kecskemét

Témavezető:

Dr. Madácsy László, PhD, egyetemi magántanár

Endo-Kapszula Magánorvosi Centrum, Székesfehérvár

Szeged, 2023

5. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

1.1. A tézis alapjául szolgáló elsőszerzős közlemények (n=7, kumulatív impakt faktor: 16,956, kumulatív idézettség: 60)

I. **Dubravcsik Z**, Gyökeres T, Novák P, Budai A, Mohácsi S, Velkei T, Madácsy L. Az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia szövődményei. [Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography] Orv Hetil. 2022; 163: 911-919. **(Q3, H index: 21, IF: 0.41, idézet: 0)**

II. **Dubravcsik Z**, Hritz I, Szepes A, Madácsy L. Risk factors of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients despite prevention with prophylactic pancreatic stents. Scand J Gastroenterol. 2020; 55: 95-99. **(Q2, H index: 105, IF: 2.218, idézet: 3)**

III. **Dubravcsik Z**, Hritz I, Szepes A, Madácsy L. Profilaktikus sztentek alkalmazása az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographiát követő pancreatitis megelőzésében. [Prophylactic stents in the prevention of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography]. Orv Hetil. 2021; 162: 31-38. [Hungarian] **(Q3, H index: 21, IF: 0.41, idézet: 0)**

IV. **Dubravcsik Z**, Hritz I, Keczer B, Novák P, Lovász BD, Madácsy L. Network meta-analysis of prophylactic pancreatic stents and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of moderate-to-severe post-ERCP pancreatitis. Pancreatology. 2021; 21: 704-713. **(Q1, H index: 74, IF: 3.996, idézet: 1)**

V. **Dubravcsik Z**, Szepes A, Hritz I, Madácsy L. Small-caliber rescue pancreatic stenting for severe post-ERCP pancreatitis: a useful tool to pull the pancreas out of the fire. Endoscopy 2015; 47: 467–468. **(Q1, H index: 143, IF: 4.749, idézet: 1)**

VI. **Dubravcsik Z**, Hritz I, Fejes R, Balogh G, Virányi Z, Hausinger P, Székely A, Szepes A, Madácsy L. Early ERCP and biliary sphincterotomy with or without small-caliber pancreatic stent insertion in patients with acute biliary pancreatitis: better overall outcome with adequate pancreatic drainage. Scand J Gastroenterol. 2012; 47: 729-736. **(Q2, IF: 2.423, idézet: 30)**

VII. **Dubravcsik Z**, Madácsy L, Gyökeres T, Vincze Á, Szepes Z, Hegyi P, Hritz I, Szepes A; Hungarian Pancreatic Study Group. Preventive pancreatic stents in the management of acute biliary pancreatitis (PREPAST trial): pre-study protocol for a multicenter, prospective, randomized, interventional, controlled trial. Pancreatology. 2015; 15: 115-123. **(Q1, IF: 2.75, idézet: 25)**

1.2. A tézishez kapcsolódó nem elsőszerzős közlemények (n=3)

8. Hritz I, **Dubravcsik Z**, Szepes A, Madácsy L. Does removal of prophylactic pancreatic stents induce acute pancreatitis? Gastrointest Endosc. 2011; 74: 1429–1430. (Q1, IF: 2.884, idézet: 1)

9. Hritz I, Czakó L, **Dubravcsik Z**, Farkas G, Kelemen D, Lásztity N, Morvay Z, Oláh A, Pap Á, Párniczky A, Sahin-Tóth M, Szentkereszti Z, Szmola R, Szücs Á, Takács T, Tiszlavicz L, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group. Akut pancreatitis. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei. [Acute pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Panceatic Study Group]. Orv. Hetil., 2015; 156: 244–261. [Hungarian] (Q3, H index: 21, IF: 0.28, idézet: 59)

10. Pécsi D, Gódi S, Hegyi P, Hanák L, Szentesi A, Altorjay I, Bakucz T, Czakó L, Kovács G, Orbán-Szilágyi Á, Pakodi F, Patai Á, Szepes Z, Gyökeres T, Fejes R, **Dubravcsik Z**, Vincze Á; Hungarian Endoscopy Study Group. ERCP is more challenging in cases of acute biliary pancreatitis than in acute cholangitis - Analysis of the Hungarian ERCP registry data. Pancreatology 2021; 21: 59-63. (Q1, H index: 74, IF: 3.996, idézet: 1)

1.3. A tézishez nem kapcsolódó publikációk (n=23)

I. Keczer B, **Dubravcsik Z**, Szepes A, et al. Az endoszkópos ultrahangvizsgálat diagnosztikus érzékenysége epeúti kövesség gyanúja esetén [Diagnostic sensitivity of endoscopic ultrasonography in patients with suspected choledocholithiasis]. Orv Hetil. 2022; 163: 400-406.

II. Czakó L, **Dubravcsik Z**, Gyökeres T et al. Az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia oktatásának hazai helyzete az Európai Emésztőszervi Endoszkópos Társaság (ESGE) oktatási irányelve tükrében. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2022; 8: 2-10.

III. **Dubravcsik Z**, Gyökeres T, Hritz I, et al. Az endoszkópos leletezés standard nyelve. A nemzetközileg érvényes klasszifikációk gyűjteménye. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2021; 7: 157-163.

IV. Gyökeres T, Bor R,….. **Dubravcsik Z**, et al. Quality expectations in endoscopy – Hungarian guideline [Az endoszkópia minőségi követelményei. Magyar szakmai irányelv.] Magy Seb. 2021; 74: 75-103. [Hungarian]

V. Hegyi PJ, Soós A, ….. **Dubravcsik Z**, et al. 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; 11: 1367.

VI. Gonczi L, Szanto K, ….. **Dubravcsik Z**, et al. Clinical efficacy, drug sustainability and serum drug levels in Crohn's disease patients treated with ustekinumab - A prospective, multicenter cohort from Hungary. Dig Liver Dis. 2021: S1590-8658(21)00377-7.

VII. Bor R, Szántó KJ, ….. **Dubravcsik Z**, et al, Hungarian GI Endoscopy COVID-19 Study Group. Effect of COVID-19 pandemic on workflows and infection prevention strategies of endoscopy units in Hungary: a cross-sectional survey. BMC Gastroenterol. 2021; 21: 98.

VIII. Mosztbacher D, Hanák L, …. **Dubravcsik Z**, et al, Hungarian Pancreatic Study Group. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. Pancreatology. 2020; 20: 608-616. (Q1, IF: 3,629, idézet: 13)

IX. Lovász BD, Szalai M,….**Dubravcsik Z,** et al. Improved adenoma detection with linked color imaging technology compared to white-light colonoscopy. Scand J Gastroenterol. 2020; 55: 877-883.

X. **Dubravcsik Z**, Farkas G, Hegyi P, et al, on behalf of the Hungarian Pancreatic Study Group. Autoimmun pancreatitis. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei. [Autoimmune pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. Orv Hetil. 2015; 156: 292-307. [Hungarian]

XI. Takács T, Czakó L, **Dubravcsik Z**, et al, on behalf of the Hungarian Pancreatic Study Group. Krónikus pancreatitis. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei. [Chronic pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. Orv Hetil. 2015; 156: 262-288. [Hungarian]

XII. Párniczky A, Czakó L, **Dubravcsik Z**, et al, on behalf of the Hungarian Pancreatic Study Group. Gyermekkori pancreatitis. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei. [Pediatric pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. Orv Hetil. 2015; 156: 308-325. [Hungarian]

XIII. Szmola R, Farkas G, … **Dubravcsik Z**, ez al, on behalf of the Hungarian Pancreatic Study Group. Pancreasrák. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei. [Pancreatic cancer. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. Orv Hetil. 2015; 156: 326-339. [Hungarian]

XIV. Balázs A, Ruffert C, …… **Dubravcsik Z**, et al, Hungarian Pancreatic Study Group. Genetic analysis of the bicarbonate secreting anion exchanger SLC26A6 in chronic pancreatitis. Pancreatology. 2015; 15: 508-513.

XV. Madácsy L, **Dubravcsik Z**, Szepes A. Postcholecystectomy syndrome: From pathophysiology to differential diagnosis - a critical review. Pancreat Disord Ther 2015; 5: 162.

XVI. **Dubravcsik Z**, Hritz I, Fejes R, et al. Endoscopic therapy of refractory post-papillotomy bleeding with electrocautery forceps coagulation method combined with prophylactic pancreatic stenting. Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy 2014; 1: 628-631.

XVII. Czakó L, **Dubravcsik Z**, Gasztonyi B, et al. Az endoszkópos ultrahang alkalmazása a gastrointestinalis betegségek diagnosztikájában és terápiájában. [The role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and therapy of gastrointestinal disorders]. Orv Hetil. 2014; 155: 526-540. [Hungarian]

XVIII. **Dubravcsik Z**, Serényi P, Madácsy L, et al. Endoszkópos ultrahang vezérelte finomtű-aspirációs citológia a mediastinumban. [Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in the mediastinum]. Orv Hetil. 2013; 154: 338-344. [Hungarian]

XIX. Szepes A, **Dubravcsik Z**, Madácsy L. Endoszkópos sphincterotomia hatása az epehólyag és az Oddi-sphincter motilitására, valamint az epeürülés dinamikájára acalculosus biliaris fájdalom szindrómás betegekben. [The effect of endoscopic sphincterotomy on the motility of the gallbladder and of the sphincter of Oddi in patients with acalculous biliary pain syndrome]. Orv Hetil. 2013; 154: 306-313. [Hungarian]

XX. Balogh G Jr, **Dubravcsik Z**, Szepes A, et al. Endoszkópos submucosus disszekció saját gyakorlatunkban - új lehetőség a tápcsatorna korai neoplasztikus elváltozásainak endoszkópos kezelésében. [Endoscopic submucosal dissection in our practice - new possibilities in the endoscopic treatment of neoplastic changes in the alimentary canal]. Orv Hetil. 2012; 153: 824-833. [Hungarian]

XXI. Czakó L, Gyökeres T, …. **Dubravcsik Z**, et al. Autoimmune pancreatitis in Hungary: a multicenter nationwide study. Pancreatology. 2011; 11: 261-267.

XXII. Czakó L, Gyökeres T, …. **Dubravcsik Z**, et al. Autoimmun pancreatitis Magyarországon: országos multicentrikus tanulmány. Lege Artis Medicinae, 2011; 21: 37-44.

XXIII. Mihaly A, Szente M, **Dubravcsik Z**, et al. Parvalbumin- and calbindin-containing neurons express c-fos protein in primary and secondary (mirror) epileptic foci of the rat neocortex., Brain Res. 1997; 761: 135-145.

2. BEVEZETÉS

Az akut hasnyálmirigy gyulladás (AP) a pancreas heveny gyulladásos kórképe. A gasztroenterológiai kórképek gyógyítására fordított összegek az egészségügyi kiadások között a legmagasabbak. Megjegyzendő, hogy az akut pancreatitis a harmadik leggyakoribb, kórházi kezelést igénylő kórkép. Az esetek 2/3-ában epekő vagy alkoholfogyasztás áll a hátterében, de számos egyéb ok is ismert, melyek közül az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographiát (ERCP) emeljük ki.

Az AP átlagos mortalitása 5%. Enyhe pancreatitisben csak 3%, de a súlyos (nekrotizáló) esetekben lényegesen magasabb, 17%, illetve fertőzött nekrózis kialakulásakor a 30%-ot is eléri.

2.1. Az akut pancreatitis diagnosztikus kritériumai

Az AP diagnózisában (és klasszifikációjában) 2013 óta a revideált Atlanta klasszifikációt használjuk.

A **diagnosztikus kritériuma** a "kettő a háromból" elvet követi (kettő jelenléte szükséges a következő háromból: 1 - pancreatitisre jellemző hasi fájdalom, 2 - a szérum amiláz és/vagy lipáz legalább a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó emelkedése, 3 - a képalkotó vizsgálatokon észlelt AP-re jellegzetes eltérések).

2.2. Az akut pancreatitis morfológiai típusai, szövődményei, a gyulladás fázisai

Morfológiailag két típusát különböztetjük meg. Az első az intersticiális oedemás pancreatitis (hasnyálmirigy kiszélesedett, a szerv körüli zsírszövet mérsékelt fátyolozottsága, illetve minimális peripancreaticus folyadék). Az esetek döntő többsége ebben a formában zajlik és néhány nap alatt gyógyul. A másik a nekrotizáló pancreatitis (a hasnyálmirigy, a peripancreaticus szövetek, vagy mindkettő nekrózisa). Az esetek 5-10%-a tartozik ide. A kórlefolyás változatos lehet, a gyógyulás hosszabb, a mortalitás magasabb.

A **szövődmények** tekintetében megkülönböztetünk szervi elégtelenséget, továbbá lokális, valamint szisztémás szövődményeket. Szervi elégtelenség értékelésekor a kardiovaszkuláris, illetve a respiratorikus szervrendszert és a vesét vizsgáljuk, fennállása lehet átmeneti (≤48 óra), vagy tartós (>48 óra). Lokális szövődmények között megkülönböztetünk akut peripancreaticus folyadékgyülemet, pancreas pseudocystát, akut nekrotikus gyülemet és walled-off nekrózist. Szisztémás szövődmények közé sorolható a frissen kialakuló szervi elégtelenség is, illetve a már korábban is meglévő komorbiditások progressziói (pl. koronária-betegség, vagy krónikus tüdőbetegség romlása).

A gyulladás két, egymást részben átfedő **fázisban** zajlik, a mortalitás is ennek megfelelően kétcsúcsú. A korai fázis általában az első héten észlelhető, bár a második hétre is áthúzódhat. Ilyenkor a citokin kaszkád aktivációja figyelhető meg, melyet klinikailag a szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS) jellemez, illetve ez vezethet szervi elégtelenséghez. A második, késői fázis hetekig, olykor hónapokig tart. Definíció szerint a gyulladásos jelek perzisztálása vagy lokális szövődmények jellemzik, így csak középsúlyos, illetve súlyos AP esetén beszélhetünk róla. A SIRS-t ilyenkor egy kompenzatorikus, anti-inflammatorikus válasz szindróma (CARS) követi, mely a magasabb infekciós szövődményekért felel.

2.3. Az akut pancreatitis súlyossági osztályozása, prognosztikai indexek

A jelenleg elfogadott osztályozás alapján **súlyosság** tekintetében enyhe, középsúlyos és súlyos AP-t különböztetünk meg. Enyhének nevezzük a folyamatot, ha sem szervi elégtelenség, sem lokális vagy szisztémás szövődmény nem alakul ki. Néhány nap alatt nyom nélkül gyógyul, és halálozás extrém ritka. Középsúlyos a pancreatitis, ha átmeneti szervi elégtelenség alakul ki, illetve lokális vagy szisztémás szövődmények lépnek fel. Ez a forma jobb prognózisú, mint a súlyos AP, spontán gyógyulhat, de ez hosszabb időt igényel, mint az enyhe esetek. Súlyos esetben a szervi elégtelenség tartós, mely kiterjedhet mindössze egy szervrendszerre, vagy lehet többszervi is (MOF). Ilyenkor a mortalitás kifejezetten magas, 36-50% lehet.

Különböző **prognosztikai indexek**et alakítottak ki az évek során. Az elfogadott, nemzetközi konszenzuson alapuló ajánlás a SIRS és a szervi elégtelenség fennállását veszi alapul, de számos egyéb prognosztikus index létezik. Ezek közül egyik sem elég jó a súlyosság előrejelzésében, mivel általában közepes a szenzitivitásuk és alacsony a pozitív prediktív értékük. Az elmúlt néhány évben a mesterséges intelligenciát is igénybe vettek a súlyosság, mortalitás, szövődmények és a kórlefolyás becslésére és jóslására.

3. AZ AKUT PANCREATITIS PATOFIZIOLÓGIÁJA

Az exokrin pancreas naponta 2 liter, emésztőenzimekben és bikarbonátban (HCO_3^-) gazdag nedvet termel, amely kulcsfontosságú a normál emésztéshez. Az acinus sejtekből származik a kis mennyiségű, de emésztőenzimekben gazdag, míg a duktális sejtekből a nagy mennyiségű, és HCO_3^--ban gazdag folyadék. A gyomor felől érkező étel savas vegyhatású, amelyet ez az alkalikus, HCO_3^--ban gazdag nedv neutralizál, és az aktiválódó emésztőenzimek által megkezdődhet az étel emésztése.

Az exokrin pancreas sejtjeiben az intracelluláris Ca^{2+} szintnek fontos szerepe van. Emelkedése az acinus sejtekben az enzim szekréciót, míg a duktális sejtekben a folyadék- és elektrolit szekréciót indítja el. Kóros mértékű, szabályozatlan Ca^{2+} szint emelkedés viszont akut pancreatitishez vezet.

A különböző, ismert etiológiai faktorok mindegyike az intracelluláris Ca^{2+} szint tartós, kóros emelkedésén keresztül indítják el a betegséget, mely az acinus sejtekben a tripszinogén korai aktivációját, míg a duktális sejtekben a folyadék és HCO_3^- szekréció károsodását okozza. Egyéb kórélettani lépések is bekövetkeznek, mint a mitokondriális elégtelenség, az endoplazmás retikulum (ER) stressz, a kóros csomagolatlan protein válasz (UPR=unfolded protein response), vagy a reaktív oxigén gyökök (ROS) fokozott termelődése. Ezek végül acinus sejt nekrózishoz, helyi és szisztémás gyulladásos válaszreakcióhoz vezetnek.

Tekintettel arra, hogy a kórkép súlyos egészségkárosodáshoz, vagy akár halálhoz is vezethet, illetve specifikus gyógyszeres kezelés nem áll rendelkezésre, a háttérben álló molekuláris mechanizmusok jobb megismerése intenzív kutatások tárgya.

Amerikai oposszum modell segítségével kimutatták, hogy a hasnyálmirigy-vezeték lekötése epesavak jelenléte nélkül is kiválthat nekrotizáló AP-t. Humán vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a hasnyálmirigy-vezeték átmeneti elzáródása AP-hez vezethet.

Az eddig megismert patofiziológiai folyamatokat állatkísérletes modellekben, többnyire rágcsálókban igazolták. Tudjuk, hogy a pancreatitis rágcsálóban és emberben különbözik, ennek ellenére az állatmodellekben feltárt mechanizmusokat ex vivo kísérletekben a humán pancreas sejtekben is ki lehetett mutatni.

3.1. Fontosabb patofiziológiai molekuláris események

Az alkohol, CCK, vagy epesavak hatására az acinus sejtek endoplazmás retikulumából (ER) az inozitol-trifoszfát receptorok közvetítésével Ca^{2+} szabadul fel. A Wirsung vezetékben észlelt intraduktális nyomásemelkedés hatására aktiválódó PIEZO1 mechanoreceptor is elindíthatja a folyamatot. Az ER-ben lecsökkent Ca^{2+} szint aktiválja az ORAI1-et (Ca^{2+}-felszabadulás aktiválta Ca^{2+} csatorna protein 1), így az extracelluláris térből Ca^{2+} áramlik az ER-be és a sejtbe. Az intracelluláris Ca^{2+} szint emelkedése a mitokondriumokban levő MPTP (mitokondriális tranzíciós permeabilitási pórusok) megnyílását, ezáltal azok működési zavarát okozza, mivel az ATP termeléshez szükséges membránpotenciál megszűnik. Az ATP szint csökkenése miatt az ATP függő, a fiziológiás Ca^{2+} szint fenntartásában nélkülözhetetlen Ca^{2+} csatornák (SERCA=szarkoplazmatikus retikulum Ca^{2+} csatorna és PMCA=plazma membrán Ca^{2+} csatorna), működése károsodik, így a sejt nem tudja kiüríteni a felhalmozódó Ca^{2+}-ot. A

patológiás mértékű Ca^{2+} szintnek egyéb citotoxikus hatású következményei is vannak, mint a korai tripszinogén aktiváció, a károsodott autofágia, illetve a calcineurin és az NF-κB aktiválása révén a proinflammatorikus citokinek termelődése. Mindezek az acinus sejt nekrózisát, illetve a gyulladásos folyamat fokozódását okozzák.

A PD-ben megemelkedett intraduktális nyomás a duktális sejtek szekrécióját gátolja az 5-HT_3 receptorok által, ami savasodáshoz vezet. Az intraduktális acidifikáció aktiválja a tranziens receptor potenciál vanilloid 1-et (TRPV1) és pancreatitishez vezet.

A post-ERCP és a biliáris pancreatitisre egyaránt igen jellemzők a PIEZO1, calcineurin és TRPV1 mediálta mechanizmusok

4. AZ ERCP-T KÖVETŐ ÉS AZ AKUT BILIÁRIS PANCREATITIS KLINIKAI VONATKOZÁSAI

4.1. Az ERCP-t követő hasnyálmirigy gyulladás (post-ERCP pancreatitis (PEP))

Az ERCP az akut pancreatitis egyik ismert etológiai tényezője, és a PEP az ERCP vizsgálat egyik leggyakoribb, egyben potenciálisan legsúlyosabb szövődménye. Incidenciája általánosságban 9,7%, a mortalitása 0,7%, illetve magas kockázatú betegek esetén ugyanezek a mutatók sorrendben 14,7% és 0,2%.

Kialakulásának mechanizmusa nem teljesen ismert, de számos tényező szerepét feltételezik. A kanülálási manőver során a Vater papillát és olykor a pancreas vezetéket (PD) érő mechanikai hatás, a kontrasztanyagos feltöltés során észlelhető kémiai és hidrosztatikus hatás, a papillotomia (EST) miatti termikus effektus, továbbá enzimatikus és akár mikrobiológiai inzultus szerepe is felmerült. A patomechanizmus egyik fontos eleme az intraduktális nyomás emelkedése a PD-ben.

5.1.1. Definíció, súlyossági besorolás

A Cotton-féle ajánlás alapján a PEP-t úgy definiáljuk, mint az ERCP-t követően újonnan kialakuló, vagy súlyosbodó hasi fájdalom, aminél az ERCP után legalább 24 órával mért szérum amiláz vagy lipáz szint a normálérték felső határát legalább háromszorosan meghaladja, és kórházi felvételt, vagy a tervezett kezelés meghosszabbítását igényli. Három súlyossági kategóriát különböztet meg. Enyhe a PEP, ha a hospitalizáció, vagy a kezelés meghosszabbítása 2-3 napig tart, középsúlyos, ha 4-10 napig, végül súlyos, ha több mint 10 napig, vagy szövődmény alakul ki, illetve intervencióra vagy műtétre van szükség. Az elmúlt 30 évben ez a beosztás volt a legáltalánosabban használt klasszifikációs rendszer, kutatásainkban is ezt alkalmaztuk.

5.1.2. A PEP kockázati tényezői

Jelentős ismeretanyag gyűlt össze a rizikótényezőkről és a preventív módszerekről. A kockázati tényezőket az ESGE 2010-es ajánlása alapján foglaltuk össze (1. táblázat). Legalább 1 biztos, vagy legalább 2 valószínű rizikófaktor megléte esetén, a beteg magas kockázatúnak tekinthető PEP kialakulása szempontjából.

1. táblázat: A post-ERCP pancreatitis kockázati tényezői

Kockázati tényezők	Esélyhányados	Kockázati tényezők	Esélyhányados
BETEGFÜGGŐ RIZIKÓ FAKTOROK		**BEAVATKOZÁS-FÜGGŐ RIZIKÓ FAKTOROK**	
Biztos rizikófaktorok		***Biztos rizikófaktorok***	
- gyanított OSD	4.09	- precut sphincterotomia	2.71
- női nem	2.23	- pancreas vezeték töltése	2.2
- előző pancreatitis	2.46		
Valószínű rizikófaktorok		***Valószínű rizikófaktorok***	
- fiatalabb életkor	1.09-2.87	- >5 kanülálási kísérlet	2.40 - 3.41
- nem tág epeutak	no data	- pancreaticus EST	3.07
- CP hiánya	1.87	- papilla ballondilatációja	4.51
- normál szérum bilirubin	1.89	- sikertelen epeúti clearance	3.35

CP=krónikus pancreatitis, EST=endoszkópos sphincterotomia, OSD= Oddi-sphincter dyskinesis,

5.1.3. A PEP megelőzési lehetőségei

A profilaktikus lehetőségek az ERCP indikációjának helyes megválasztásától, az alacsonyabb PEP kockázatátok jelentő kanülálási technikákon át az aktív profilaxisig terjednek.

Az aktív profilaxisban elsősorban a rektálisan adott nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NASID) kúp és a PPS érdemel említést, bár újabban a nagy volumenű hidrálás és a szublingvális nitrát is bekerült az ajánlásokba. Kontraindikáció hiányában minden betegnél 100 mg indomethacin, vagy diclofenac tartalmú NSAID kúpot kell alkalmazni fél órával az ERCP előtt, vagy közvetlenül utána (a legújabb ajánlás a vizsgálat előtti alkalmazást javasolja) (14). Ennek révén a PEP kockázata 60%-ra csökken a placebóhoz képest (OR 0,60), a number needed-to-treat (NNT) pedig 20. Magas kockázatú betegek esetében viszont PPS-el csökkenthető a pancreatitis kialakulásának a kockázata kb. 40%-ra. Szignifikánsan csökkenti mind az enyhe-középsúlyos, mind a súlyos PEP esélyét (RR 0,45, illetve 0,26, sorrendben) és ez a hatás mind a magas kockázatú, mind pedig a válogatás nélküli betegcsoportban érvényes (RR 0,41, illetve 0,23, sorrendben), az NNT 8.

5.2. Akut biliáris pancreatitis (ABP)

Az epekő oki szerepét AP-ben először Opie írta le 1901-ben. A “közös csatorna elmélet” szerint a Vater papillába beszorult epekő elzárja mind az epe-, mind a Wirsung-vezetéket és így epereflux jön létre a pancreas felé, ami a hasnyálmirigy-enzimek intraduktális aktivációjához, következményes AP-hez vezet. Viszont már évtizedek óta ismert, hogy az epekő impaktáció többnyire csak átmeneti.

A PD obstrukció, az intrapancreaticus nyomás emelkedése, a PD diszrupciója és az acináris hiperstimuláció fontos szerepet játszanak a patogenezisben. Ezen felül a hasnyálmirigy egyéni vulnerabilitása, a gyulladásos válaszreakciók egyéni különbözőségei, illetve az Oddi-sphincter pancreaticus szegmentjének az oedemája vagy spazmusa magyarázhatják, hogy egyesekben az epekövek passzálódása ABP-t, másokban csak átmeneti epekólikát és/vagy májfunkciós enzimemelkedést okoznak

4.2.1. ERCP szerepe ABP-ben

Az ERCP módszerének kidolgozása, majd a terápiás alkalmazásának bevezetése és bővülése új távlatokat nyitott a pancreatobiliáris betegségek minimál invazív kezelése terén. Az első ERCP vizsgálatokat és Vater papilla kanülálásokat az 1960-as évek végén végezték, majd az első papillotomiát, illetve az első epeúti sztenteléseket az 1970-es években végezték.

ABP-ben való alkalmazásának első időszaka az 1980-as évek elejétől a 2000-es évek elejéig terjed. Állatkísérletes és humán adatok alátámasztották, hogy minél tovább áll fenn az epeúti elzáródás, annál valószínűbb, hogy az AP súlyos lefolyású lesz. Negyvennyolc órán túl fennálló obstrukció esetén a betegek közel 85%-ában súlyos, nekrotizáló lefolyást detektáltak.

Az első 3 randomizált kontrollált tanulmány (RCT) a várhatóan súlyos lefolyású ABP-ben a korai ERCP (72 órán belül) előnyös voltát igazolták a konzervatív kezeléssel szemben, ugyanis kevesebb szövődmény alakult ki és a kórházi kezelés is rövidebb volt. Kettőt ezek közül kritzáltak, mivel az egyikben egy vitatott módszert alkalmaztak a súlyosság becslésére és az acut cholangitises betegeket nem zárták ki, a másikat pedig csak absztrakt formában publikátlák.

Egy német tanulmányban arra keresték a választ, hogy ha nincs perzisztáló epeúti obstrukció, akkor is előnyös-e az ERCP-t elvégezni, ezért az icterusos betegeket kizárták. Az endoszkópos intervenció nem eredményezett kevesebb szövődményt, sőt az intervenciós csoportban magasabb volt a légzési elégtelenség aránya, ezért a vizsgálatot idő előtt leállították. A vizsgálatot később kritika érte, ugyanis a centrumonként bevont betegszám alacsony volt, így megkérdőjelezték a megfelelő endoszkópos gyakorlatot. Egy argentín munkacsoport azt

vizsgálta, hogy akut cholangitis nélküli, de epeúti elzáródással járó AP esetekben előnyös-e az ERCP. A szövődmények tekintetében nem volt különbség a konzervatív kezeléshez képest.

Az ezredforduló környékén megjelent metaanalízisek is ellentmondó eredményeket hoztak. Amerikai munkacsoport azt a következtetést vonta le, hogy a korai ERCP, EST előnyösebb lefolyást eredményez a konzervatív kezeléshez viszonyítva, de később, a Petrov és munkatársai azt mutatták kis, hogy akut cholangitis nélküli ABP esetekben, a súlyosságtól függetlenül, az ERCP nem eredményez előnyösebb lefolyást..

A 2010-es évek elején nemzetközi összefogással készített ajánlás alapján ABP-ben az ERCP "egyértelműen javasolt", ha együttesen akut cholangitis is fennáll és "valószínűleg javasolt", ha közös epevezeték obstrukció van jelen

De a vita mégsem szűnt meg. A Holland Hasnyálmirigy Munkacsoport (DPSG) végzett intenzív kutatásokat a témában. Az egyik multicentrikus RCT-jükben kimutatták, hogy súlyos ABP-ben, akiknél cholestasis állt fenn, de nem volt cholangitis, a korai ERCP előnyösebb kimenetelt jelentett a konzervatív kezeléshez képest. Viszont a közelmúltban publikált multicentrikus RCT-jükben hasonló betegpopulációban (cholangitis nélküli, de cholestasissal járó súlyos ABP) nem találtak különbséget a korai ERCP és szisztematikus EST, valamint a konzervatív kezelés között a major szövődmények és mortalitás tekintetében. Egy friss metaanalízis szerint a korai ERCP cholangitis nélküli ABP-ben sem a szövődményarányt, sem a mortalitást nem csökkenti a konzervatív kezeléshez képest. Ezzel szinte egyidőben jelent meg az az amerikai tanulmány, amely több mint 150.000 cholangitis nélküli ABP beteg adatainak elemzése alapján a mortalitás 43%-os szignifikáns csökkenését igazolta az ERCP csoportban.

Az ERCP szükségességét övező vitát több tényező is magyarázhatja, például az egységes definíciók és kritériumok hiánya (pl. biliáris eredet definíciója), vagy a korai tanulmányok a várható súlyosságra és nem az epeút obstrukcióra koncentráltak, vagy az ERCP időzítése nem egységes, vagy az ERCP okozta ártalmak és azok megelőzési módjai kevéssé voltak ismertek, továbbá az endoszkópos intervenció az epeúti elzáródást igyekszik megoldani, azonban nem befolyásolja a PD obstrukciót és az intrapancreaticus nyomásemelkedést.

5. A JELEN KUTATÁSI TÉMÁT MEGELŐZŐ RELEVÁNS EREDMÉNYEK

5.1. PEP beteganyagon leírt eredmények

A korábbiakban bemutattuk, hogy PEP kialakulása szempontjából magas kockázatú betegcsoportban PPS használatát javasolja az irodalom. Madácsy és munkatársai a PPS alkalmazásának egy új módját közölték magas PEP kockázatú betegpopulációban. Olyan, Oddi-sphincter dyskinesisben (OSD) szenvedő betegeknél, ahol az epeúti kanülálás nehéz volt

és több alkalommal a PD-be jutott a vezetődrót, a standard kanülálási módszerek további erőltetése helyett PPS implantációt végeztek első lépésben, majd tűkéses precut fistulotomia után komplettálták az epeúti beavatkozást. A PPS alkalmazása mellett nem alakult ki PEP, míg a másik csoportban enyhe, középsúlyos és súlyos eset is volt.

Egy másik úttörő koncepciót is leírtak a PPS használattal kapcsolatosan. ERCP-n átesett betegek közül, akiknél primeren PPS implantáció nem történt, várhatóan súlyos lefolyású PEP lépett fel. A 8-20 órával később, második ülésben elvégzett endoszkópia során PPS implantáció történt. A hasi fájdalom azonnal enyhült és végül pancreatitises szövődmény nem alakult ki, minden esetben enyhe lefolyású maradt a PEP. A módszert “rescue ERCP”-nek nevezték el. Néhány évvel később amerikai szerzők azt is leírták, hogy ez a módszer olyan esetekben is előnyös, amikor az eredeti ERCP során PPS beültetése történik, de az idő előtt, túl korán csúszik ki, vagy záródik el. A már zajló PEP korai fázisában alkalmazott PPS-el, a PD-ben uralkodó nyomás csökkentésével megelőzhető volt a folyamat további progressziója.

6.2. Az intrapancreaticus nyomás csökkentése ABP-ben

Az alapkutatásban megismert eredmények rávilágítanak arra, hogy bár a PEP és az ABP ugyan komplex patomechanizmusú kórképek, azonban az intraduktális nyomásemelkedés, továbbá a PIEZO1, calcineurin és TRPV1 mediálta mechanizmusok mindkettőben fontos szerepet játszanak. Láttuk, hogy a PPS alkalmazása igen hatékony a PEP megelőzésében, illetve kezdődő PEP esetén. A sok hasonlóságot mutató patogenetikai lépések alapján felmerülhet a gondolat, hogy alkalmazásuk ABP esetén is hatékony lehet.

Erről először magyar szerzők számoltak be. ABP betegekben, akiknél az epeúti kanülálás sikertelen vagy kontraindikált volt, “áthidaló megoldásként” csak PPS implantáció történt. Az epeúti obstrukció megoldása második ülésben történt meg. A PPS csoportban szignifikánsan kevesebb volt a pancreatitises szövődmény, illetve a mortalitás is kedvezőbben alakult.

6.3. A PPS típusokkal kapcsolatos eddigi ismeretek

Profilaktikus céllal, illetve ABP-ben elvileg ép Wirsung vezetékbe történik az ún. kis átmérőjű, 3-5 Fr-es PPS behelyezése. Egy metaanalízis alapján elmondható, hogy az 5 Fr-es sztent jobb, mint a 3 Fr-es, mivel a behelyezése technikailag egyszerűbb és sikeresebb. Egy japán RCT-ben a PEP előfordulása szignifikánsan ritkább volt a rövid, 3 cm-es sztent esetén, mint az 5 cm-esnél. A sztentelés időtartamára vonatkozóan csak szakértői vélemény áll rendelkezésre. Minimum 12-24 óráig, de maximum 5-10 napig legyenek bent.

A vékony, rövid sztentek között is különböző kialakításúak érhetők el, úgymint egyenes sztentek, amelyeknek a duonenum felőli végén látható egy becsúszást megakadályozó külső fül, de a belső végén vagy van fül, vagy nincs. A belső fül megakadályozza a PPS idő előtti kicsúszását. Gyakran hagyják el olyan megfontolásból, hogy a PPS magától csússzon ki és ne igényeljen egy újabb endoszkópos vizsgálatot az eltávolítása. Bizonyos sztentek esetén a külső fület is elhagyják, a becsúszást a külső vég pigtail-szerű kialakításával gátolják (ez az ún. Freeman típusú sztent).

6. NULLHIPOTÉZIS

Ismert tény, hogy a PPS használata jelentősen csökkenti a PEP előfordulásának esélyét, de néhány betegnél mégis kialakul ez a szövődmény, ezért azt vizsgáltuk, hogy a PPS miként hat az egyes, ismert kockázati tényezőkre.

Ismert az is, hogy PEP profilaxisban a kis átmérőjű, rövid, belső fül nélküli sztenteket használják leggyakrabban, azonban a típusok tekintetében nincs egységes ajánlás, ezért vizsgáltuk a különböző kialakítású sztenteket hatékonyság és szövődmények szempontjából.

Ismert tény, hogy aktív PEP profilaxisban az NSAID kúpok és a PPS-ek a legáltalánosabban használt módszerek, de nem tudjuk, hogy a súlyos egészségkárosodással járó középsúlyos-súlyos PEP kivédése esetében van-e közöttük különbség, ezért vizsgálati célul tűztük ki ezt is.

Ismert tény, hogy a PEP és az ABP patomechanizmusában számos közös lépés van. Tekintettel arra, hogy a PPS az intraduktális nyomásemelkedést prompt megszünteti, ezért azt vizsgáltuk, hogy a PPS-ek hatékonyak-e nem csak PEP, hanem ABP esetében is.

7. CÉLKITŰZÉS

7.1. PEP prevencióban

Prospekíven gyűjtött, PEP prevenció céljából PPS implantáción átesett magas kockázatú betegek adatait tartalmazó adatbázisunk elemzése, 1) egyrészt célpontba állítva a PPS használata ellenére kialakuló pancreatitist, 2) másrészt a sztenttípusok és a sztenttel kapcsolatos szövődmények elemzése, 3) harmadrészt a PPS és az NSAID kúp preventív hatásainak összehasonlítása a középsúlyos-súlyos PEP vonatkozásában.

8.2. ABP-ben

A PPS alkalmazásának vizsgálata ABP-ben, 1) egyrészt nem randomizált módon olyan esetekben, amikor az ERCP és az epeúti kanülálás technikailag nehéz és fennállnak a PEP

beavatkozásfüggő rizikófaktorai, 2) másrészt később randomizált módon is, az erre vonatkozó klinikai vizsgálat kidolgozásával.

8. MÓDSZEREK

8.1. PEP prevencióban végzett kutatásaink

8.1.1. PPS használata ellenére kialakuló PEP, sztentekkel kapcsolatos szövődmények, sztenttípusok

2009 végén egy prospektív adatbázist indítottunk, melyben a PEP megelőzése céljából PPS behelyezésben részesített, korábban EST-n át nem esett, intakt papillával bíró, magas PEP kockázatú betegek adatait gyűjtöttük össze meghatározott paraméterek alapján. A PEP definícióját és súlyossági besorolását a Cotton-féle kritériumok szerint végeztük.

Sztentelésre 5 Fr, 3-5 cm-es PPS-eket használtunk. A PPS-eket legkésőbb 1 héten belül gyomortükrözés során hurokkal vagy idegentestfogóval megragadva rutinszerűen eltávolítottuk, feltéve, ha addig spontán nem távoztak, és amennyiben a beteg az előjegyzett vizsgálatra megjelent. A betegeket legalább az ERCP másnapjáig hospitalizáltuk. Az ERCP utáni 8–12 órában koplalás mellett minden beteg parenterális folyadékpótlást (2000–3000 ml Ringer-laktát infúziót) kapott. NSAID kúpot ebben a beteganyagban nem alkalmaztunk. Szükség esetén fájdalomcsillapítót és görcsoldót kaptak, valamint a vizsgálat után 6–8 (aznap este), valamint 16–24 órával (másnap reggel) vérképet és szérum amiláz-szintet néztünk. A hospitalizációt a tünetmentességig vagy a PEP lezajlásáig tartottuk fenn, a szövődményes eseteket pedig 3 hónap múlva ambulanter kontrolláltuk. A PEP ellátását a szakmai szabályok szerint végeztük.

A sztentekkel kapcsolatban fellépő szövődményeket regisztráltuk, az irodalomban fellelhetőkre is figyelmet fordítva (korai kicsúszás, proximális migráció, PD-perforáció, duktális és parenhimális eltérések, sztentfragmentáció a PD-n belül, a PPS kivétele által indukált acut pancreatitis). A sztentelt betegek adatait összehasonlítottuk a 2000-2004 közötti adatbázisunkban szereplő, hasonlóan magas kockázatú olyan ERCP-s betegpopulációnk adataival, ahol PPS alkalmazása nem történt, ez ugyanis abban az időben nem volt a rutin-ERCP része.

A szokásos statisztikai módszereket (átlag, standard eltérés, kétmintás t-próba, khi-négyzet-próba, Fisher-teszt) és adatbányászati módszereket, illetve random forest analízist alkalmaztunk az adatok elemzéséhez. A $p<0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. Annak elemzésére, hogy melyik prediktornak van nagyobb szerepe a PEP kialakulására, egy független

statisztikus az adatbányászat módszerét (data mininig) és random forrest analízist végzett SPSS 19.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) programmal.

9.1.2. PPS és NSAID kúp összehasonlítása

Tekintettel arra, hogy a klinikai gyakorlatban elsősorban a súlyos PEP-nek lehet hosszútávon is kedvezőtlen hatása a betegre, ennek megelőzése, illetve enyhébb formába való eltolása jelentőséggel bír. A két leggyakrabban alkalmazott profiltaktikus módszert hasonlítottuk össze ebből a szempontból network metaanalízis formájában. Az ismert adatbázisokban (PubMed, EMBASE, Cochrane Central Library) két szakember egymástól függetlenül végzett keresést a módszerek bevezetésétől 2021. január 2-ig. A releváns cikkek, metaanalízisek és irányelvek publikációs jegyzékét is átnéztük további találatok után kutatva. Csak felnőtt populáción végzett, placebo kontrollált, teljes terjedelemben elérhető, NSAID kúp vagy PPS PEP megelőzését vizsgáló publikációkat válogattunk ki. A közös komparátor a placebo volt. Kimenetelként pedig csak a Cotton-féle besorolás alapján definiált középsúlyos és súlyos PEP-et értékeltük, mivel az elmúlt 30 évben ez volt a legszélesebb körben használt és elfogadott, egyedüliként kifejezetten a PEP-re kifejlesztett, szakértői konszenzuson alapuló klasszifikációs rendszer. Az előre lefektetett protokollt a PROSPERO rendszerben regisztráltuk (CRD42020183641). Az elemzést a PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) és a network metaanalízisekre vonatkozó kiterjesztésének ajánlásait követve végeztük. A keresési kifejezések a következők voltak: “NSAID”, “non-steroidal anti-inflammatory drug”, “indomethacin”, “diclofenac”, “prophylactic pancreatic stent”, “preventive pancreatic stent”, “PPS” és“ post-ERCP pancreatitis”. Hiányos adatokat tartalmazó tanulmányokat kizártunk, a szerzőktől utólagosan nem kértünk be további eredményeket.

Az előre lefektetett adatbázisunkba rögzítettük az adatokat. A vizsgálatokban a betegpopulációkat különböző kifejezésekkel definiálták, melyek közül a magas kockázatú csoportot külön, az “alacsony”, “átlagos” vagy “kevert” kifejezésekkel illetett csoportokat pedig egyben elemeztük, átlagos kockázatúnak tekintve őket.

Az elemzést biostatisztikus végezte random effekt modellel, Monte-Carlo módszert alkalmazva, illetve a beavatkozásokat sorrendbe is állítottuk a SUCRA (surface under cumulative ranking) görbék eredménye alapján. A forest plotokat összefoglalva league táblázatban prezentáltuk. Az elemzéshez az R (V. 3.5.2) package gemtc-t (V. 0.8e2) használtuk, a Markov Chain Monte Carlo engine JAGS-al (V. 3.4.0), package netmeta-val (V. 1.1e0), és STATA 16.0-al (StataCorp LLC) együtt.

8.2. ABP-ben végzett kutatásaink

8.2.1. Nem-randomizált tanulmány

Két nagyforgalmú magyarországi központban 2009-ben prospektív, nem-randomizált vizsgálatot indítottunk. Olyan ABP betegeket válogattunk be, akiknél ERCP-re volt szükség.

Az AP súlyosságának a becslésére a Glasgow súlyossági indexet használtuk. Minden beteget hospitalizáltunk. Az ERCP-t a panaszok kezdetétől számított 72 órán belül elvégeztük. Indikációjának az epeúti obstrukció és cholangitis klinikai és laboratóriumi és/vagy radiológiai jeleivel járó ABP-t tekintettük. A vizsgálat során EST-t és epeúti kőextractiot végeztünk minden betegnél, illetve a betegek egy csoportjánál ezen felül még PPS implantáció is történt, akkor, ha papillába ékelt epekő miatt súlyos papillaoedema állt fenn, vezetődrót vagy kontrasztanyag többször (>5) jutott a PD-be, nehéz volt az epeúti kanülálás (>5 sikertelen kanülálási kísérlet, >10 perc kanülálási idő), vagy tűkéses precut papillotomiára volt szükség. Minden PPS-t 10 napon belül eltávolítottunk gastroscopia során.

Minden beteg hasonló gyógyszeres terápiában részesült, beleértve az agresszív folyadékpótlást, analgetikumokat, spazmolitikumokat és szükség esetén nasojejunális táplálást is. Antibiotikumokat profilaktikusan nem, csak terápiás célzattal indítottunk. A felvételt követő 3-5. napon hasi CT-t végeztünk a pancreatitis esetleges szövődményeinek igazolására. Azokat a betegeket, akik jól és gyorsan javultak, az első hét végén emittáltuk. Ambuláns kontrollra 4 hét múlva kértük vissza őket, illetve akiknél szövődményes volt az ABP, az első 3 hónapban havonta kontrolláltuk. Laparoscopos cholecystectomiát az ABP után 6 héttel végeztünk.

A végső kimenetel elemzésénél figyelembe vettük a 90 napon belüli halálozást és az összesített pancreatitises szövődményrátát, beleértve az alábbi komplikációkat is: sokszervi elégtelenség szindróma, szeptikus sokk, fertőzött pancreas nekrózis vagy tályog, sebészi beavatkozás szükségessége, és nagy (>6 cm) pancreas pseudocysta.

A statisztikai elemzésekhez a Mann-Whitney U-próbát és a Fischer-egzakt tesztet használtuk.

8.2.2. Randomizált tanulmány

A nem-randomizált vizsgálatunk eredményei alapján egy prospektív, randomizált, multicentrikus, intervenciós tanulmány szerveztünk a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoporttal (HPSG) közösen. A tanulmány alapötletét megvitattuk, elfogadtuk és 2013. október 7-én a résztvevők egy részvételi szándék-nyilatkozatot is aláírtak.

A vizsgálat célja az ERCP igényes ABP esetekben összehasonlítani a standard endoszkópos kezelést (EST és epeúti kőextractio) a standard kezelésen felül végzett PPS

behelyezéssel, függetlenül az AP várható súlyosságától. A vizsgálati protokollt az összes részt vevő elfogadta, majd a Magyar Központi Kutatásetikai Bizottsághoz is benyújtottuk, akik 2014. október 13-án jóváhagyták (ETT-TUKEB ref.: 030174/2014/OTIG). A vizsgálati protokollt egyrészt egy nemzetközi vizsgálati regiszterbe (International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN) Register) is bejelentettük (trial ID: ISRCTN13517695), másrészt a vizsgálati protokollt nemzetközi peer review folyóiratban is publikáltuk. A protokollt, csatlakozási kérelmet, etikai engedélyt, beteg beleegyező nyilatkozatot és a vizsgálattal kapcsolatos egyéb dokumentumokat a honlapon is elérhetővé tettünk (https://tm-centre.org/hu/vizsgalatok/prepast-hu/, https://pancreas.hu/en/studies/prepast). A csatlakozási szándékokat a szervező- és intézőbizottság értékeli és hagyja jóvá, ha a csatlakozni szándékozó centrumban a PPS behelyezésben megfelelő gyakorlattal bírnak. Kidolgoztuk a vizsgálati adatlapot (CRF, case report form), illetve ennek az online elérhető elektronikus változatát is (eCRF) (http://opr2.pancreas.hu/opr/forms/PREPAST), amihez a vizsgálatban részt vevők egyedi hozzáférést kapnak.

Statisztikai cég bevonásával elkészítettük az előzetes elemszámbecslést, valamint a randomizációs listákat is. Végül 4 centrum bevonásával 2017-ben elindítottuk a vizsgálatot.

9. EREDMÉNYEK

9.1. PEP prevencióban végzett kutatásaink

9.1.1. PPS használata ellenére kialakuló PEP, sztentekkel kapcsolatos szövődmények, sztenttípusok

Két, nagy forgalmú megyei kórházban 2009 és 2014 között végzett vizsgálatok adatait tartalmazza az adatbázis. Minden ERCP-t a vizsgálatban részt vevő 4 tapasztalt endoszkópos (>200 évenkénti ERCP szám és ≥10 éves ERCP-s rutin) egyike végezte. Az ERCP vizsgálat indikációi az elzáródásos sárgaság, képalkotó vizsgálattal igazolt choledocholithiasis, 1-es típusú OSD, akut cholangitis, benignus vagy malignus epeúti szűkületek voltak. Az ABP-s eseteket kizártuk.

PEP előfordulása a különböző vizsgálati csoportokban:

Magas PEP-kockázatú betegben 2462 ERCP vizsgálatból 317 esetben kíséreltünk meg PPS implantációt (12,9%). Közülük 209 volt nő (65,9%) és az átlagéletkor 61,2 ± 16,5 év volt.

Összesen 288 esetben volt sikeres a sztentelés (90,9%, “sikeres sztent” csoport), de 29 esetben sikertelen maradt (9,1%, “sikertelen sztent” csoport). A korábbi évekből származó retrospektív kohorszba 121 hasonlóan magas kockázatú beteg tartozott, akiknél nem történt

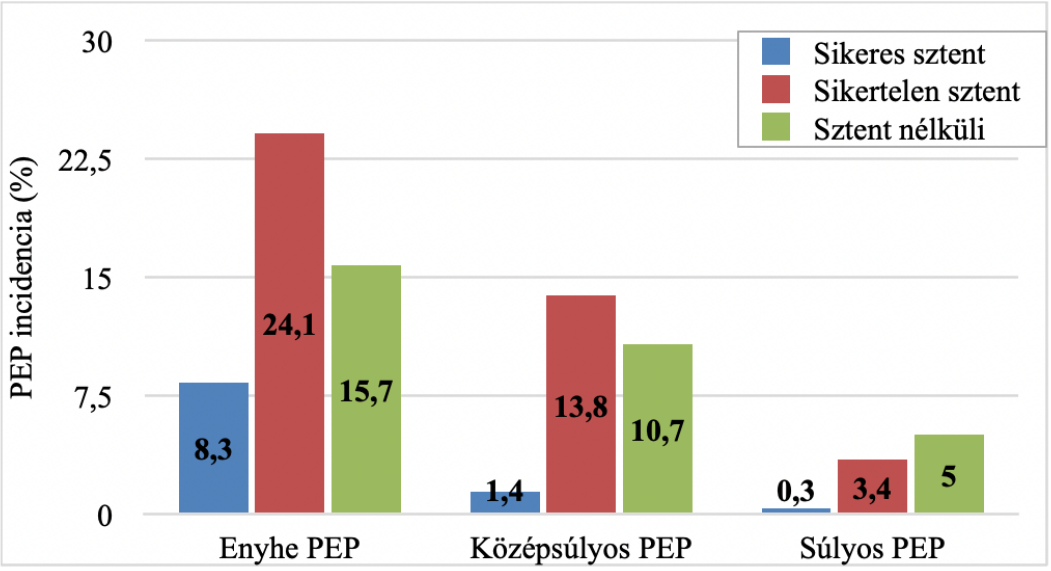
PPS behelyezés ("sztent nélküli" csoport). A vizsgálati csoportok között a PEP kockázatban nem volt különbség

PEP kialakulását észleltük 29 betegnél (10%) a „sikeres sztent", 12 betegnél (41,3%) a „sikertelen sztent" és 38 betegnél (31,4%) a „sztent nélküli" csoportban. A „sikeres sztent" csoportban szignifikánsan kevesebb PEP volt, mint a másik két csoportban ($p<0,005$), míg az utóbbi kettő közötti különbség nem volt szignifikáns ($p=0,3$).

A PEP súlyosságát illetően megfigyelhető, hogy mivel a PEP előfordulása is alacsonyabb, a különböző súlyossági csoportokba tartozó pancreatitisek incidenciája is kisebb a „sikeres sztent" csoportban, mint a másik két csoportban (2. táblázat, 1. ábra).

A PEP súlyossági formáinak megoszlását vizsgálva látható, hogy a "sikeres sztent" csoportban szignifikánsan alacsonyabb (minden esetben $p<0,05$) a középsúlyos és súlyos PEP aránya, szemben a „sikertelen sztent" és a „sztent nélküli" csoporttal. Az utóbbi két csoportban előforduló, különböző súlyosságú PEP-ek közötti különbségek nem szignifikánsak (ld. 2. táblázat).

1. ábra: A PEP különböző súlyossági formáinak incidenciája



2. táblázat: A különböző súlyosságú PEP betegek száma, aránya a csoporton belüli összes PEP %-ában és az egyes csoportok közötti szignifikancia értékek

Vizsgálati csoportok (db)	**Enyhe PEP**	**Középsúlyos PEP**	**Súlyos PEP**
Sikeres sztent (n=288)	24	4	1
Sikertelen sztent (n=29)	7	4	1
Sztent nélküli (n=121)	19	13	6
PEP megoszlása a csoporton belül (%)			
Sikeres sztent (PEP=29, 10,0%)	82,8	13,8	3,4
Sikertelen sztent (PEP=12, 41,3%)	58,3	33,3	8,4
Sztent nélküli (PEP=38, 31,4%)	50	34,2	15,8
Szignifikancia (*p*)			
Sikeres vs. sikertelen	***0,006***	***<0,005***	***0,044***
Sikeres vs. sztent nélküli	***0,026***	***<0,005***	***<0,005***
Sikertelen vs. sztent nélküli	0,284	0,644	0,731

PEP=post-ERCP pancreatitis; Megjegyzés: a szignifikáns különbségek vastag és dőlt betűvel szedve

Sztentelés mellett kialakuló PEP:

A “sikeres sztent” csoport adatait tovább elemeztük, megnéztük, hogy van-e különbség azon két alcsoport között, ahol PEP kialakult (“van PEP” csoport), illetve ahol nem (“nincs PEP” csoport). Abban az alcsoportban, ahol PEP kialakult, szignifikánsabb több betegfüggő kockázati tényezővel rendelkeztek a betegek (ld. 8. táblázat).

3. táblázat: A rizikótényezők összesített száma a “sikeres sztent” csoportban

	van PEP (n=29)	**nincs PEP (n=259)**	***p***
Kor (év)	57,5 ± 17,2	61,4 ± 16,4	0,23
Rizikófaktorok összesített száma	5,62 ± 1,47	4,77 ± 1,44	**0,0029**
Betegfüggő rizikófaktorok száma	3,76 ± 1,43	3,16 ± 1,23	**0,015**
Beavatkozás-függő rizikófaktorok száma	1,86 ± 0,88	1,61 ± 0,98	0,19

Az adatok az egyes vizsgálati csoportok átlagát mutatják a szórással (átlagérték± szórás),
Megjegyzés: A szignifikáns *p* értékeket vastag betűvel szedtük

Az egyes kockázati tényezők előfordulását is összehasonlítottuk a “van PEP” és “nincs PEP” alcsoportokban. Az OSD kivételével ezek előfordulási arányában nem volt szignifikáns különbség. Elemeztük az egyes kockázati tényezőket adatbányászati statisztikai metódus

segítségével, forest elemzés módszerével, annak megállapítására, hogy melyik tényező a legfontosabb a PPS implantáció ellenére kialakuló PEP szempontjából. Az elemzés szerint a betegfüggő rizikófaktorok összege, illetve az egyes kockázati tényezők közül az OSD volt a legfontosabb.

Sikertelen sztentelésre hajlamosító tényezők:

A "sikertelen sztent" csoport adatait tovább elemeztük. Szignifikánsabb több beavatkozás-függő rizikótényező volt jelen náluk, mint a "sikeres sztent" csoportban (4. táblázat).

4. táblázat: A rizikótényezők összesített számának átlagai

Magas kockázatú betegeink (n=317)	**sikeres sztent (n=288)**	**sikertelen sztent (n=29)**	***p***
Kor (év)	60,9 ± 16,5	64,2 ± 16,9	0,32
Rizikófaktorok összesített száma	4,86 ± 1,47	5,38 ± 1,15	0,06
Betegfüggő rizikófaktorok száma	3,22 ± 1,27	3,34 ± 1,23	0,61
Beavatkozás-függő rizikófaktorok száma	1,64 ± 0,97	2,03 ± 0,80	**0,035**

Az adatok az egyes vizsgálati csoportok átlagát mutatják a szórással (átlagérték ± szórás),
Megjegyzés: A szignifikáns *p* értékeket vastag betűvel szedtük

PPS használat szövődményei:

A sztentek használata során korai kicsúszást és proximalis sztentmigrációt észleltünk, de egyéb, az irodalomban publikált szövődmény saját anyagunkban nem fordult elő.

Magas kockázatú betegek esetében minimum 24 órán át kell a PPS-nek a helyén maradnia. A 288, sikeresen sztentelt beteg közül összesen 5-nél láttunk korai kicsúszást (1,74%), melyre a késői kezdetű akut PEP hívta fel a figyelmet. Minden ilyen beteg az ERCP-t követő első 8–12 órában panaszmentes volt, majd később PEP alakult ki és a PPS nem volt a helyén ellenőrzéskor. Az ötből 2 sztent belső fül nélküli volt, a másik 3 viszont Freeman típusú volt (ez utóbbiaknál hajlamosító tényező jelen volt: 1 postpapillotomiás vérzés, 2 papilla ballonos tágítása).

Proximális sztentmigráció esetén a sztent felcsúszik a Wirsung-vezetékbe, és a külső vége sem látható az orificiumban. Anyagunkban 3 betegben észleltünk ilyen szövődményt (1,04%). Mindhárom esetben kettős belső és kettős külső füllel rendelkező, egyenes PPS-ekről volt szó, melyek ráadásul 2 esetben egy hónapon túl voltak bent, mivel a betegek nem jelentek meg a PPS-extrakcióra előjegyzett vizsgálatukon. A harmadik beteg OSD-ben szenvedett. A 3-

ból 2 betegnél pancreaticus EST-t követően sikeresen eltávolítottuk a migrált sztenteket, de egy betegnél többszörös, sikertelen eltávolítási kísérlet után végül disztális pancreasreszekcióra került sor.

A különböző sztenttípusok összehasonlító elemzésekor azt észleltük, hogy hatékonyságuk nem különbözik szignifikánsan, de korai kicsúszás a belső fül nélküli, proximalis migráció pedig a kettős belső füllel rendelkező sztenteknél fordult elő elsősorban, bár az előfordulásuk igen ritka volt.

9.1.2. PPS és NSAID kúp összehasonlítása

Network metaanalízisben hasonlítottuk össze a NSAID kúp és a PPS hatását a középsúlyos-súlyos PEP megelőzésében. Összesen 4296 beteg adatait tartalmazó 11 RCT volt az NSAID kúp csoportban, míg 1239 beteg adatait feldolgozó 10 RCT a PPS csoportban, ahol a Cotton-féle konszenzus ajánlás alapján volt definiálva és stratifikálva a PEP és külön elemezve a magas és az átlagos kockázatú betegpopuláció. Az elemzésbe vont RCT-k kimenetelét táblázatban összesítettük (ld. 5. táblázat a következő oldalon).

Az NSAID tanulmányok közül átlagos kockázatú betegcsoportot 7 RCT vizsgált, összesen 2593 beteggel, míg magas kockázatú betegeket 5 RCT tartalmazott összesen 1703 beteggel.

A PPS tanulmányok közül mindössze 2 RCT történt átlagos kockázatú betegcsoportban, 265 beteggel, viszont 8 RCT vizsgálta a magas kockázatú betegcsoport 974 betegét. A PPS behelyezés ezekben tudatosan történt, 88-100%-os sikerarránnyal.

A network metaanalízis eredménye szerint mind az átlagos, mind a magas kockázatú betegcsoportban a középsúlyos-súlyos PEP rizikóját egyedül a PPS csökkenti szignifikánsan a placebóhoz képest. Az NSAID kúp a placebóhoz képest és a PPS az NSAID kúphoz képest egyértelmű trendet mutatott, de a különbség nem volt szignifikáns (6. táblázat, ld. 23.oldal)

5. táblázat: A network metaanalízisben szereplő tanulmányok kimenetele

Szerző	Kont-roll (n=)	PEP a kontrol csoportban				Beavat-kozás (n=)	PEP a terápiás csoportban			
		Össz.	Enyhe	Kp.	Súlyos		Össz.	Enyhe	Kp.	Súlyos
Átlagos kockázatú betegcsoport (NSAID vizsgálatok)										
Sotoudehmanesh	221	15	10	-	-	221	7	7	0	0
Döbrönte 1	98	11	10	0	1	130	11	9	0	2
Otsuka	53	10	7	3	0	51	2	2	0	0
Katsinelos	260	27	19	6	2	255	12	10	2	0
Döbrönte 2	318	22	18	0	4	347	20	16	0	4
Patai	269	37	33	3	1	270	18	15	2	1
Ucar	50	7	3	4	0	50	1	1	0	0
ÖSSZESEN	***1269***	***129***	***100***	***16***	***8***	***1324***	***71***	***60***	***4***	***7***
Magas kockázatú betegcsoport (NSAID vizsgálatok)										
Elmunzer	307	52	25	24	3	295	27	14	10	3
Katsinelos (subgroup)	203	25	18	5	2	188	11	9	2	0
Andrade-Dávila	84	17	14	3	0	82	4	3	1	0
Lua	75	4	4	0	0	69	7	4	3	0
Patil	200	23	14	5	4	200	6	6	0	0
ÖSSZESEN	***869***	***121***	***75***	***37***	***9***	***834***	***55***	***36***	***16***	***3***
NSAID ÖSSZESEN	**2138**	**250**	**175**	**53**	**17**	**2158**	**126**	**96**	**20**	**10**
Átlagos kockázatú betegcsoport (PPS vizsgálatok)										
Sofuni	103	14	8	6	0	98	3	2	1	0
Tsuchiya	32	4	2	1	1	32	1	1	0	0
ÖSSZESEN	***135***	***18***	***10***	***7***	***1***	***130***	***4***	***3***	***1***	***0***
Magas kockázatú betegcsoport (PPS vizsgálatok)										
Tarnasky	39	10	5	5	0	41	1	0	1	0
Fazel	36	10	5	2	3	38	2	2	0	0
Harewood	8	3	3	0	0	10	0	0	0	0
Ito	35	8	8	0	0	35	1	1	0	0
Sofuni	204	31	22	8	1	203	16	12	4	0
Kawaguchi	60	8	8	0	0	60	1	1	0	0
Lee	51	15	12	2	1	50	6	5	1	0
Cha	58	8	3	2	3	46	2	2	0	0
ÖSSZESEN	***491***	***93***	***66***	***19***	***8***	***483***	***29***	***23***	***6***	***0***
PPS ÖSSZESEN	**626**	**111**	**76**	**26**	**9**	**613**	**33**	**26**	**7**	**0**

6. táblázat: A különböző preventív módszerek összehasonlítása

ÁTLAGOS KOCKÁZATÚ CSOPORT		
PPS		
RR: 0,12; [95% CI: 0,0033-1,2]	**NSAID**	
RR: 0,070; [95% CI: 0,0020-0,58]	RR : 0,58; [95% CI: 0,22-1,3]	**Placebo**
MAGAS KOCKÁZATÚ CSOPORT		
PPS		
RR: 0,32; [95% CI: 0,037-1,5]	**NSAID**	
RR: 0,19; [95% CI: 0,043-0,54]	RR : 0,57; [95% CI: 0,17-2,5]	**Placebo**

RR=relatív rizikó, PPS=preventív pancreas sztent, NSAID=nem-szteroid gyulladáscsökkentő, CI=konfidencia tartomány, a szignifikáns értékeket vastag betűvel szedtük

Ugyancsak figyelemre méltó, hogy a PPS tanulmányokban, sem az átlagos, sem a magas kockázatú betegcsoportban nem fordult elő egyetlen súlyos PEP sem a sztentelt csoportban, viszont az NSAID csoportban igen (átlagos kockázatú csoport: 7/71, magas kockázatú csoport: 3/55) (ld. 5. táblázat).

A kumulatív rangsor-görbék alatti terület, azaz a SUCRA eredménye alapján a PPS implantáció végzett az első helyen a legnagyobb valószínűséggel mindkét betegcsoportban (átlagos kockázatú csoport: PPS 98%, NSAID 48%, placebo 4%; magas kockázatú csoport: PPS 96%, NSAID 45%, placebo 8%), mint a legeredményesebb preventív módszer.

9.2. ABP-ben végzett kutatásaink

9.2.1. Nem-randomizált tanulmány

Összesen 187 ABP beteget referáltak ERCP vizsgálatra 2009. január 1 és 2010. július 1 között a vizsgálatban részt vevő 2 centrumban, de 46 beteget ki kellett zárni (3 beteg 85 év feletti, 8 megelőző gyomor- vagy pancreatobiliaris műtét, 2 felvételkor pancreas tályog, 10 májcirrhosis, 5-nek az INR-je >1,8, 8 beteg volt 72 óránál régebbi panaszokkal, 4 betegben sikertelen volt az epeút kanülálás, 2 esetben pedig a choledochus clearance, és 4 beteget zártunk ki sikertelen PPS implantáció miatt).

Végül 141 beteg adatait elemeztük (100 nő, 41 férfi, átlagéletkor 62,4 ± 15,1 év), akik közül 71-ben került sor PPS behelyezésre (PD sztent csoport), 70 beteg pedig standard endoszkópos ellátást kapott (kontroll csoport).

A két csoport között a demográfiai adatokban (kor, nem), az ERCP-ig eltelt időben, Glasgow indexben, hospitalizációs időben nem volt szignifikáns különbség. Ugyancsak

összevethető volt a két csoport a májfunkciós értékeket, fehérvérsejt számot, hemoglobin szintet, a maximális amiláz és CRP értékeket tekintve, szignifikáns különbség nélkül. Epeúti köveket az esetek 70%-ában találtunk.

A PPS behelyezése 94,7%-ban volt sikeres (75-ből 71 betegben). A megkísérelt, de sikertelenül sztentelt betegekben nem alakult ki súlyos szövődmény az ABP lezajlása során. Minor vérzést észleltünk a két csoportban 1-1 esetben, melyek azonban endoszkóposan uralhatók voltak.

Az ABP kimenetele:

A PD sztent csoportban 9,86%-ban alakult ki valamilyen ABP komplikáció (7/71 beteg; intenzív osztályos áthelyezést igénylő MODS: 1, szepszis: 2, nagy méretű pseudocysta: további 3 beteg, sebészi necrosectomia: 1 beteg). Halálozást ebben a csoportban nem észleltünk.

A kontroll csoportban 31,43%-ban lépett fel szövődmény (22/70 beteg; intenzív osztályos áthelyezést igénylő MODS: 4 beteg, szepszis: 4 beteg, nagy méretű pseudocysta: 10 beteg, sebészi necrosectomia: 1 beteg). Három beteg hunyt el, közülük 2 az ABP korai fázisában uralhatatlan MODS, a harmadik beteg 21 nap után szeptikus sokk következtében. A halálozás így 4,28% volt (3/70 beteg).

Az összesített szövődményráta szignifikánsan alacsonyabb volt a PD sztent csoportban (9,86 vs. 31,43%, $p<0,002$). A mortalitási mutató az alacsony esetszám miatt nem volt szignifikáns, de egyértelmű trend mutatkozott a kontroll csoport kárára (0 vs. 4,28%).

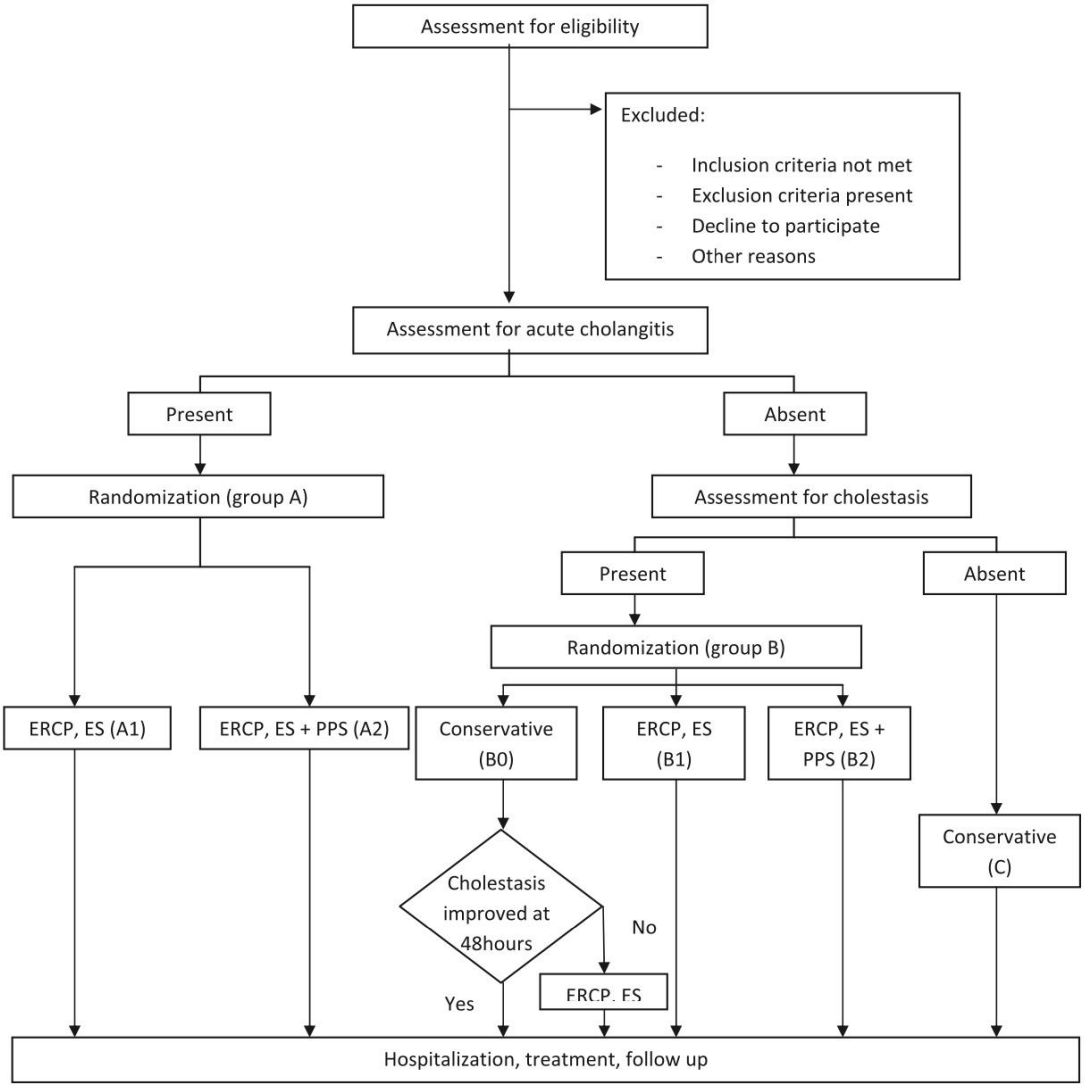
9.2.2. Randomizált tanulmány

A nem-randomizált vizsgálatunkban a PPS csoport kimenetele sokkal kedvezőbben alakult a standard endoszkópos kezeléshez képest, így azt feltételeztük, hogy a PPS nem csak az ERCP kedvezőtlen hatásait védi ki, hanem előnyösen hathat az ABP lefolyására is. Egy randomizált, kontrollált tanulmányt dolgoztunk ki, ami a Prepast study (PREventive PAncreatic STents in the management of acute biliary pancreatitis) elnevezést kapta.

Két fő csoportot képezünk az időben érkező ABP betegekből. Az első (A) csoportba kerültek azok, akiknél az ABP-n felül akut cholangitis is igazolható. Náluk, a korábban említett nemzetközi irányelvek alapján, indokolt a sürgős ERCP elvégzése. Őket a két terápiás metódus szerint 1:1 arányban randomizáljuk (standard kezelés, azaz EST és kőextractio: A1, standard kezelés+PPS: A2). Amennyiben cholangitis nem áll fenn, akkor a cholestasis jeleit keressük (ERCP “valószínűleg indikált” az irányelv szerint). Náluk (B), összesen 3 alcsoportba történik a randomizáció 1:1:1 arányban (standard kezelés: B1, standard kezelés+PPS: B2, konzervatív

kezelés: B0). Ha nincs jelen cholestasis sem (C), akkor a betegek nem kerülnek be a vizsgálatba (2. ábra).

13. ábra: Betegrandomizációs folwchart a Prepast tanulmányban



A vizsgálat primer <u>végpontja</u> a szövődményes lefolyású esetek aránya az egyes terápiás csoportokban (standard endoszkópos kezelés: A1+B1, illetve a standard kezelésen felül elvégzett PPS implantáció: A2+B2). A szövődményes lefolyást egy összetett végpont jelenti (középsúlyos és súlyos AP, bármely szisztémás és lokális szövődmény, illetve halálozás). Vizsgálatspecifikus másodlagos végpontok részben az ABP kimenetelével, részben az endoszkópos terápiával kapcsolatosak.

A betegek 5 számból és 1 betűből álló randomizációs számot kapnak, amiből az első két szám a centrum azonosító, a betű a beteg terápiás csoportját jelöli, végül az utolsó 3 szám pedig ezen belül a betegspecifikus randomizációs szám (pl. 01-A-001).

A betegek számára egységes kezelési elveket határoztunk meg, beleértve a kezdeti, cél orientált folyadékterápiát krisztalloid oldattal (preferáltan Ringer-laktáttal), a felvételt követő második napon eldöntendő orális táplálás újraindításával, vagy nasojejunalis táplálás megkezdésével, illetve a preventív célú antibiotikum adás mellőzésével. A panaszok kezdetétől számított 72-96 óra múlva a gyanítottan súlyos, vagy szövődményes lefolyású esetekben kontrasztos hasi CT-t kérünk. Minden egyéb terápiás döntést a kezelőorvosra bízunk. Ha a betegek klinikailag tünetmentessé válnak és tolerálják az orális táplálást, emittálhatók, majd 3 hónap múlva ambuláns kontrollra kell jönniük. Azok a betegek, akiknél súlyos ABP alakul ki és nasojejunális táplálásra szorulnak, stabil állapot esetén szintén otthonukba bocsáthatók, de őket 2 hetente kell kontrollálni addig, amíg klinikai döntés nem születik arról, hogy a kialakult folyadékgyülemmel mi történjen (pl. drenázs, műtét). Az intervenció után 3 hónappal ők is ambuláns kontrollra jönnek.

A korábbi, nem-randomizált vizsgálat eredményeiből kiindulva, 5%-os beteg kiesési aránnyal számolva kalkuláltuk a várható elemszámot, ami így 230-nak adódott (115 mindkét, azaz a kontroll és a sztentes csoportban is). Az interim biztonsági analízist 50%-os betegbevonási aránynál tervezzük, amelyet most értünk el, mivel mostanáig 141 beteget vontak be a centrumok, akik közül 22 került a konzervatív (B0) karra, így 119 eset került az elemezni tervezett intervenciós csoportok valamelyikébe (A1, A2, B1, B2).

10. MEGBESZÉLÉS

10.1. PEP prevencióban végzett kutatásaink

Tudományos munkánk első felében a PPS-ek PEP-re gyakorolt hatásait vizsgáltuk. Igazoltuk a PPS-ek előnyös hatását magas kockázatú betegekben a nem sztentelt, illetve a sikertelenül sztentelt csoporttal szemben. Azonban nem csak a PEP incidencia csökkenése volt megfigyelhető, hanem az is, hogy a sztentelt csoportban szignifikánsan kevesebb volt a középsúlyos és súlyos pancreatitis aránya a másik két csoporthoz képest, azaz a PPS használat ezt a szövődményt az enyhébb lefolyású esetek felé tolja el.

Az irodalomban elsőként írtuk le, hogy a preventíven sztentelt betegekben az egyes rizikófaktorok ugyanolyan valószínűséggel vannak jelen abban a csoportban, akikben PEP alakult ki, mint akikben nem és ez alól csak az OSD volt kivétel. Ez alapján megállapítottuk, hogy a PPS implantáció (az OSD kivételével) a különböző rizikófaktorok hatását kivédi.

Megállapítottuk továbbá, hogy azon betegekben, akikben a PPS ellenére PEP alakult ki, szignifikánsan több betegfüggő rizikófaktor volt jelen, mint akikben nem volt PEP, viszont a beavatkozás-függő rizikófaktorok számában nem volt szignifikáns különbség. Úgy tűnik, hogy a beteg által hordozott rizikó nagyobb súllyal esik latba, ezért javasoljuk, hogy a PEP rizikót már az ERCP előtt nagyon pontosan mérjük fel.

Ha viszont a PPS behelyezést megkíséreltük, ám az sikertelen maradt, akkor azoknál, akiknél PEP alakult ki, szignifikánsabb több beavatkozás-függő rizikófaktor volt jelen, míg a betegfüggő rizikófaktorok száma nem különbözött azokétól, akikben nem volt PEP. Másszóval a komplexebb, nehezebb vizsgálatok esetében nagyobb eséllyel számíthatunk arra, hogy a PPS implantáció sikertelen marad. A saját gyakorlatunkban nehéz kanülálás esetén, amennyiben a vezetődrót a PD-be jut, azt nem távolítjuk el, hanem vagy PPS implantációval, vagy kettős vezetős technikával folytatjuk az ERCP-t, különösen, ha a beteg magas PEP kockázattal (is) rendelkezik. Sikertelen sztentelés kifejezetten magas PEP rizikóval jár. Freeman és munkatársai 66,7%-nak írták le ezt a kockázatot, bár az ő anyagukban mindössze 3 beteg adatai alapján vonták le ezt a következtetést. Adatbázisunkban közel tízszer ennyi, összesen 29 sikertelenül sztentelt beteg adatait elemezve a PEP incidenciát 41,3%-nak találtuk, ami nem különbözött szignifikánsan a “sztent nélküli” magas kockázatú betegcsoportunk adatától (31,4%). Elmondhatjuk, hogy megfelelő gyakorlat birtokában nem kell félni a PPS behelyezéstől, viszont arra vonatkozóan, hogy mennyire lehet/kell erőltetni a sztentelést, irodalmi adat nem áll rendelkezésre.

A PPS használatának szövődményeit is tanulmányoztuk. Saját anyagunkban csak korai kicsúszást és proximális migrációt észleltünk, azt is ritkán, nagyjából az esetek 1%-ában. A korai kicsúszásra (vagy elzáródásra) a késői kezdetű PEP hívja fel a figyelmet. Belső fül nélküli sztentek idő előtti kicsúszása, vagy ERCP-s szövődmény (pl. post-papillotomiás vérzés) következtében kimozduló PPS hajlamosíthat ilyenre. Egy megismételt PPS implantáció, az ún. rescue ERCP ezekben a betegekben hatásos lehet. A proximális migráció, bár nem gyakori szövődmény, a beteg szempontjából kedvezőtlenebb, mint az idő előtti kicsúszás, mivel a PD-be felcsúszott sztentek eltávolítása kihívást jelent, illetve olykor sikertelen is lehet. Az irodalom szerint az OSD, a hosszú (>7 cm) és/vagy a kettős belső füllel bíró stentek hajlamosítanak rá, míg a külső pigtail (vagy részleges pigtail) vég prevetnív hatású. Saját anyagunkban kizárólag kettős belső füllel bíró egyenes sztentek mellett észleltünk ilyet. A Freeman típusú sztenteknél nem volt ilyen komplikációnk, így tapasztalatink alapján ez tűnik a legbiztonságosabban használhatónak.

Munkánk következő részében összehasonlítottuk a NSAID kúp és a PPS profilaktikus hatását középsúlyos-súlyos PEP kivédésben. Egy beteg számára, ha súlyos PEP alakul ki, az súlyos szövődményekkel járhat, vagy akár halálhoz is vezethet. Eredményeink alapján egyedül a PPS mellett alacsonyabb szignifikánsan a középsúlyos-súlyos PEP előfordulása a placebóhoz képest, a NSAID kúp mellett nem. A két preventív módszer összehasonlításában is a PPS jelenti az előnyösebb prophylaxist a SUCRA elemések alapján. Ezek az eredmények mind az átlagos, mind a magas kockázatú betegcsoportban érvényesek. Az is külön figyelmet érdemel, hogy az elemzésünkben szereplő RCT-k közül egyetlen egyben sem észleltek súlyos PEP kialakulását a PPS csoportban, viszont a rektális NSAID csoportban igen.

10.2. ABP-ben végzett kutatásaink

Az ERCP vizsgálat szükségessége és előnye az ABP-s betegekben évtizedeken keresztül vita tárgya volt. Az endoszkópos beavatkozásnak korán, a panaszok kezdetétől számított 48-72 órán belül meg kell történnie, mivel a gyulladásos kaszkád által indított szervi elégtelenség ezután ilyen úton már nem befolyásolható. Az ERCP vizsgálat elvégzésére elég szűk időintervallum áll rendelkezésre. mivel átlagban 9-15 óra telik el a panaszok kezdetétől a hospitalizációig. Azt is figyelembe kell venni, hogy az AP várható súlyosságát kezdetben nem lehet pontosan jósolni, mivel a használatos súlyossági indexekben használt paraméterekhez, vagy a súlyos gyulladás CT jeleinek kialakulásához 2-3 nap kell.

Az ERCP vizsgálat ABP-re gyakorolt hatásának vizsgálatakor nem hanyagolható el az a tény sem, hogy maga az endoszkópos beavatkozás is indíthat AP-t, vagy fokozhatja annak súlyosságát. Ilyen értelemben egy ABP-s beteg magas kockázatúnak tekinthető. Ráadásul az ABP-ben végzett ERCP vizsgálatok technikailag is nehezebbek, mint például akut cholangitisben. Bár az ABP patomechanizmusa még napjainkban sem teljesen tisztázott, de a PD obstrukció, az emelkedett intrapancreaticus nyomás és a korai, intraduktálisan bekövetkező enzimaktiváció is a feltételezett kóroki lépések között vannak, így elméleti alapon az elzáródás megszüntetése, a PD-ben uralkodó nyomás csökkentése, illetve a pancreasnedv elvezetése a PEP prevencióhoz hasonlóan PPS-sel javíthat az ABP kimenetelén.

Munkánk első részében azon ABP betegek esetén végeztünk PPS implantációt, akiknél az epeúti kanülálás nehéznek bizonyult. Azt feltételeztük, hogy a nehéz kanülálásnak ezt a negatív hatását ellensúlyozni tudjuk a PPS behelyezésével a PEP megelőzéséhez analóg módon. A vizsgálatunk eredményei kedvezőek voltak, mivel a sztentelt csoport eredményei lényegesen jobbak voltak, szignifikánsan kevesebb szövődménnyel és ugyan nem szignifikánsan, de alacsonyabb mortalitással jártak, mint a standardnak tekintett EST és epeúti kőextractio. Ezek

alapján az irodalomban először nem csak azt tudtuk igazolni, hogy a PPS implantáció az ABP-s beteganyagban biztonságos és hatékony, de azt is, hogy a nehéz kanülálás okozta kedvezőtlen hatás is kivédhető ezáltal. Továbbmenve, mivel az eredmények még a standard endoszkópos beavatkozáshoz képest is jobbak voltak, feltételezhető, hogy nem csak az ERCP során végzett manipuláció ártalmas hatását védi ki, hanem az intrapancreatikus nyomás csökkentésével, illetve a pancreas nedv elfolyásának biztosításával az ABP-ben észlelt gyulladásos kaszkádot is előnyös irányba mozdítja és az ABP progresszióját megállítja.

Az igen kedvező eredmények miatt kidolgoztuk a randomizált Prepast vizsgálatot. A HPSG égisze alatt ez volt az elsőként kidolgozott randomizált, kontrollált tanulmány. A vizsgálatban az ABP korai szakában elvégzett ERCP hatásait vizsgáljuk, összehasonlítjuk a standard endoszkópos kezelés (EST és epeúti kőextractio) és a standard kezelésen felül elvégzett PPS implantáció hatásait az AP kimenetelére. Reményeink szerint bizonyítani tudjuk a PPS implantáció előnyös hatását az ABP-s beteganyagban, de legalább a beavatkozás biztonságosságát. Fontos megjegyezni, hogy a PPS implantációnak a korai szakban kell történnie. Egy finn vizsgálatban több infekciós szövődményt észleltek a késői fázisban, már kialakult nekrózisban végzett PD sztentelés során. Tanulmányunkkal várhatóan további eredményeket szolgáltatunk, vagy tisztázni tudjuk majd a PPS implantáció időzítését.

11. KÖVETKEZTETÉSEK

PPS-el kapcsolatos vizsgálatainkat két fő részre oszthatjuk, egyrészt a PPS-ek PEP prevencióban betöltött szerepére, másrészt a PPS-ek használatára ABP-ben.

A munkánk első részében igazoltuk, hogy a PPS használata csökkenti a magas kockázatú betegcsoportban a PEP incidenciát, ezen felül pedig, ha mégis kialakul PEP, kedvezőbb, enyhébb lefolyású lesz, mint amikor sztentelés nem történik. Bemutattuk azt is, hogy a PPS kivédi csaknem az összes ismert rizikófaktor káros hatását, az OSD kivételével. PPS használata mellett PEP kialakulására akkor kell számítani, ha az egyénnek több betegfüggő rizikótényezője van, míg abban az esetben, ha nehezebb a vizsgálat, azaz több a beavatkozás-függő rizikófaktor, akkor a PPS implantáció sikertelenségére lehet számítani. A sztentek közül az egy belső füllel és külső pigtail véggel rendelkező PPS tűnik a legbiztonságosabban használhatónak. A network metaanalízisünk eredményei pedig azt mutatják, hogy mind az átlagos, mind a magas kockázatú betegcsoportban a PPS jobban kivédi a középsúlyos-súlyos PEP kialakulását, mint az NSAID kúp, vagy a placebo.

A munkánk második részében bemutattuk, hogy az ABP korai szakában (72 órán belül) végzett PD sztentelés biztonságos, sőt kedvezőbb kimenetelt biztosít, mint amikor az ERCP

során sztentelés nem történik. Feltételezzük, hogy ezt az előnyös hatást nem csak a nehéz kanülálás eseteiben, hanem randomizált módon is igazolni lehet. A vizsgálat folyamatban van, az interim elemzés eredményei a közeljövőben várhatók.

12. ÖSSZEFOGLALÁS / ÚJ EREDMÉNYEK

1. Prospektíven gyűjtött, PEP megelőzése érdekében PPS implantáción átesett magas PEP kockázatú betegeket tartalmazó adatbázisunk elemzése során igazoltuk, hogy a PPS alkalmazása a korábban leírt és ismert kockázati tényezők által hordozott PEP rizikót szignifikánsan csökkenti. Az irodalomban elsőként mutattuk be, hogy a PPS, az OSD kivételével, kivédi az ismert PEP kockázati tényezők ártó hatását.
2. Adataink alátámasztják, hogy a PPS használata mellett a magas kockázatú betegekben szignifikánsan kisebb a PEP kialakulásának az esélye, illetve ha kialakul, akkor enyhébb formában zajlik, mint a sikertelenül, vagy egyáltalán nem sztentelt betegekben.
3. Bemutattuk, hogy a sikertelenül sztentelt magas kockázatú betegekben ugyan szignifikánsan több PEP alakul ki, mint a sikeresen sztentelteknél, azonban ez az incidencia nem szignifikánsan magasabb a nem sztentelt esetekhez képest.
4. Demonstráltuk, hogy azok a betegek, akiknél a PPS implantáció ellenére PEP alakult ki, szignifikánsan több egyéni rizikófaktorral rendelkeznek, mint akiknél nem alakult ki PEP; illetve azt is, hogy azon betegek esetén, akiknél a PPS behelyezés sikertelen, szignifikánsan több beavatkozás-függő rizikófaktor van jelen (komplexebb az ERCP), mint a sikeresen sztentelt esetekben.
5. Az irodalomban először publikáltuk nagyobb esteszérián, hogy ha az első ERCP során nem történt PPS behelyezés, és a betegnél súlyos PEP tünetei jelentkeznek, akkor a 8-20 óra múlva végzett “rescue” ERCP során berakott PPS megelőzi a súlyos PEP komplikációkat.
6. Network metaanalízissel összehasonlítottuk a két legáltalánosabban elterjedt PEP profilaktikus módszer, a NSAID kúp és a PPS középsúlyos és súlyos PEP-et megelőző hatását, ennek alapján a PPS bizonyult hatékonyabb megelőzési módszernek mind az átlagos, mind a magas kockázatú betegcsoportban.
7. Ugyancsak új megállapításunk, hogy a tanulmányokban sem az átlagos, sem a magas kockázatú betegcsoportban nem fordult elő egyetlen súlyos PEP sem a sztentelt csoportban, viszont a NSAID kúp csoportban volt néhány eset.
8. Prospektív adatbázisunk alapján az általunk használt különböző típusú PPS-ek profilaktikus hatékonysága nem különbözött, azonban a sztenttel összefüggő

szövődmények szempontjából az egy belső füllel és külső pigtail véggel bíró típus tűnik a legoptimálisabbnak.

9. Az irodalomban először publikáltuk a PPS-ek kedvező hatását a komplikációkra és a betegség lefolyására olyan ABP-s beteganyagban, ahol az endoszkópos beavatkozás (EST és epeúti kőextractio) nehéznek bizonyult.
10. Ezek alapján az irodalomban először nem csak azt tudtuk igazolni, hogy a PPS implantáció az ABP-s beteganyagban biztonságos és hatékony, de azt is, hogy a nehéz kanülálás okozta kedvezőtlen hatás is kivédhető ezáltal.
11. Ezen eredményeink alapján a Prepast RCT protokollját is kidolgoztuk, amely a PPS hatékonyságát vizsgálja ERCP és EST mellett korai ABP-ben, mely a nemzetközi irodalomban is az első ebben a témában. A vizsgálat folyamatban van, az interim analízis eredményei a közeljövőben várhatóak.

15. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton is szeretnék köszönetet mondani mindazon egykori és jelenlegi munkatársamnak, kollégámnak, szerzőtársamnak, ismerősömnek, barátomnak, akik elkísértek ezen az úton, és az olykor mégannyira aprónak tűnő tanácsukkal, szóbeli és tevőleges segítségükkel, kritikájukkal, megjegyzéseikkel járultak hozzá ahhoz a munkához, ami alapján ez a dolgozat elkészült. Név szerinti felsorolásukra nem tudok vállalkozni, nehogy véletlenül kimaradjon valaki, de annyit megemlítek, hogy olyanokra is gondolok, akikben esetleg fel sem merült, hogy valaha segítségemre voltak.

Akiket viszont mindenképpen szeretnék kiemelni, azok olyan elismert és nagyrabecsült szakemberek, akik felkeltették és fenntartották a tudományos érdeklődésemet. Szeretném megköszönni Mihály András Professzor Úrnak, hogy még egyetemi hallgató koromban segített megtenni az első lépeseket, illetve Velősy Borbála Tanárnőnek, hogy a klinikumban végzett munkám alatt sem hagyta lankadni érdeklődésemet. Külön köszönöm Szepes Attila Tanár Úrnak, hogy amellett, hogy a főnökömnek és barátomnak tudhattam, érdeklődésemet a pancreatobiliaris betegségek felé terelte. Természetesen kimondhatatlan hálával tartozom Madácsy László Professzor Úrnak, aki a pancreas sztentek világába vezetett be és az egész tudományos munkám alapjait fektette le, végül mentorom és témavezetőm is lett. Hritz István barátommal pedig rengeteg órát töltöttünk munkával, ötleteléssel a munkacsoportunk által végzett kutatások során. Madácsy Tamara a célegyenesben látott el nélkülözhetetlen tanácsaival és rövid határidővel végzett javításaival az alapkutatási fejezet terén.

Külön köszönettel tartozom családomnak. Nélkülük nem készülhetett volna el ez a dolgozat. Örök hálával tartozom szüleimnek, Simon Ágnesnek és Dubravcsik Istvánnak, akik végig egyengették és segítették az utamat. Nagyszüleimnek is, közülük Dr. Simon Józsefet név szerint is említem, akit még 100 évesen is a tudományos munkám előrehaladása érdekelte.

Azonban a legnagyobb fizikai és lelki támaszt, segítséget, megértést és ösztönzést feleségemtől, Pintér Edinától, illetve gyermekeimtől, Adéltól és Bálinttól kaptam. Nélkülük elképzelhetetlen lenne az életem és biztosan máshol tartanék és más lennék.