

STRATÉGIÁK AZ EPEÚTI BEAVATKOZÁSOK FEJLESZTÉSÉRE

Ph.D. értekezés

Kovács Norbert, M.D.

Témavezető:

Ábrahám Szabolcs M.D., Ph.D.



Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori iskola vezetője: Kemény Lajos M.D., Ph.D., D.Sc.

Transzlációs Medicina Program

Program vezetője: Hegyi Péter, M.D., Ph.D., D.Sc.

Szeged, Magyarország

2024

Tudományometriai adatok

A disszertáció témájához kapcsolódó közlemények (közlemények száma: 2, kummulatív impakt faktor: 6.1):

- I. **Kovács, N.,** Németh, D., Földi, M., Nagy, B., Bunduc, S. *et al.* Selective intraoperative cholangiography should be considered over routine intraoperative cholangiography during cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy*, 2022, 36.10: 7126-7139. (D1, IF: 3.1)
- II. **Kovács, N.,** Pécsi, D., Sipos, Z., Farkas, N., Földi, M., *et al.* Suprapapillary Biliary Stents Have Longer Patency Times than Transpapillary Stents—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12.3: 898. (Q1, IF: 3)

RÖVIDÍTÉSEK LISTÁJA

ASGE - Amerikai Gasztrointesztinális Endoszkópos Társaság; BDI – Epeúti sérülés; CBD – Közös epevezeték; CI – Konfidencia intervallum; ERCP - Endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia; ESGE - Európai Gasztrointesztinális Endoszkópos Társaság; EST - Endoszkópos szfinkterotómia; GRADE - Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation; IOC - Intraoperatív kolangiográfia; IQR - Interkvartilis tartomány; LC – Laparoszkópos kolecisztektómia; MBDI - Major epeúti sérülés; MINORS - Methodological Index for Non-Randomized Studies; OR - Esélyhányados; PEP - ERCP utáni pankreatitisz; RCT - Randomizált kontrollált vizsgálat; RR – Relatív kockázat; ROBINS-I - Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions; SEMS - Öntáguló fém sztent; SO – Oddi szfinkter; SPS – Szuprapapilláris sztent; TPS – Transzpapilláris sztent; WMD - Súlyozott átlagos különbség

I. BEVEZETÉS

A. INTRAOPERATÍV KOLANGIOGRÁFIA

A laparoszkópos epehólyag eltávolítás (LC) az epekövek kezelésében „arany standard” eljárássá vált. Bár az LC előnyei nyilvánvalóak, rejtett kockázatokat is magában hordoz, amelyek közül az epeutak sérülése (BDI) a legnagyobb problémát jelenti. A BDI súlyos következményekkel járhat, növeli a posztoperatív halálozást, morbiditást, és csökkenti az életminőséget. Számos irányelv, meta-analízis foglalkozott a BDI megelőzésének

lehetőségeivel. Az egyik legfontosabb eljárás az intraoperatív kolangiográfia (IOC), amelyet gyakran alkalmaznak a BDI kockázatának csökkentésére.

Az IOC célja, hogy segítse a sebészeket az epeutakban található rendellenességek vagy elzáródások felismerésében. Az eljárás alkalmazásának szükséges mértéke azonban elvégnem egyértelműen meghatározott. Egyes szakértők rutinszerű, minden LC során történő elvégzését javasolják, míg mások csak bizonyos klinikai helyzetekben, például BDI gyanú, ismeretlen epüti anatómia vagy közös epevezeték (CBD) kövesség gyanúja esetén ajánlják.

Az IOC támogatói úgy vélik, hogy az eljárás rutinszerű alkalmazása csökkenti a BDI kockázatát azáltal, hogy tisztázza az epevezeték anatómiájával kapcsolatos bizonytalanságokat, valamint segít az intraoperatív BDI felismerésében és kezelésében, így csökkentve a műtét utáni szövődményeket. További érv a rutin alkalmazás mellett, hogy a korábban tünetmentes CBD kövek is észlelhetők. A kritikusok azonban rámutatnak, hogy a BDI előfordulása viszonylag ritka (0,3% - 0,5%), és a rutinszerű IOC felesleges beavatkozásokhoz vezethet, mivel az eljárás során azonosított tünetmentes kövek gyakran nem igényelnek kezelést. Ehelyett ők a „várjunk és figyeljünk” stratégiát részesítik előnyben, amely szerint csak akkor kezelik a köveket, ha tüneteket okoznak. Az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) során 4% és 15,9% között alakulhatnak ki szövődmények, például ERCP utáni pankreatitisz (PEP), kolangitisz, vérzés vagy perforáció, melyek közül a PEP a leggyakoribb. Egy harmadik nézőpont szerint az IOC rutinszerű alkalmazása nem szükséges, kivéve, ha CBD-köveket gyanítanak, vagy ha a beteg magas kockázatú a BDI szempontjából.

Célunk az volt, hogy áttekintsük az irodalmat, ami a rutinszerű, a szelektív, illetve az IOC alkalmazásának mellőzését tárgyalja kolecisztektómia során. Illetve, hogy összehasonlítsuk ezeket a beavatkozási stratégiákat különböző végpontok esetén, különös tekintettel a BDI megelőzésére és a CBD kövek következményeként kialakuló szövődményekre.

B. SZUPRAPAPILLÁRIS ÉS TRANSZPAPILLÁRIS SZTENT

Az endoszkópos epüti sztentbehelyezés egy minimál invazív beavatkozás, amelyet jóindulatú epüti szűkületekben alkalmaznak, valamint palliatív terápiaként az epüti elzáródást okozó rosszindulatú daganatok esetén. Az utóbbi esetben az eljárás célja a tünetek enyhítése és az életminőség javítása. Az endoszkópos sztentbehelyezés fő szempontja a sztent átjárhatóságának időtartama. Eddig még nem találtak olyan sztentet, amely permanens átjárhatóságot biztosítana. Számos tényező befolyásolhatja a sztent elzáródását, például a sztent átmérője, anyaga, a rajta lévő oldalsó nyílások jelenléte, a baktériumok megtapadása a sztent felületén, valamint a

élelemrostok felhalmozódása a sztent lumenében. Korábbi tanulmányok különböző szempontok alapján vizsgálták az endobiliáris sztentek hatékonyságát és funkcionális élettartamának meghosszabbítását. Egy állatmodelleken végzett kutatás során felmerült, hogy a stent pozíciója befolyásolhatja annak átjárhatóságát.

A hagyományos technika az epeúti sztentbehelyezésére a transzpapilláris stent (TPS) pozíciót jelenti. Ilyenkor a sztent áthalad a Vater-papillán és az Oddi-szfinkteren (SO), a distalis vége pedig a nyombélbe ér. Egy másik, kevésbé gyakori módszer, a szuprapapilláris sztent (SPS) behelyezése. Ilyenkor a sztent teljes terjedelmével az epeutakban található, distális vége az SO felett van, így megőrizve a Vater-papilla integritását. Az SPS ellen szóló fő érvek, hogy nagyobb lehet a migráció vagy elmozdulás kockázata, és a pozíciójából fakadó nehezebb eltávolíthatóság.

Célunk az volt, hogy összegyűjtsük az összes releváns publikációt, amelyek olyan betegeket vizsgálnak, akik ERCP segítségével SPS vagy TPS behelyezésen estek át, és megvizsgáljuk a behelyezett sztentek átjárhatóságának időtartalmát, valamint a behelyezéssel kapcsolatos intra- és posztprocedurális szövődeményeket a két csoportban.

II. MÓDSZEREK

A. INTRAOPERATÍV KOLANGIOGRÁFIA

A kutatásunkat a „Preferred Reporting in Systematic Reviews and Meta-analyses” (PRISMA) irányelvei szerint végeztük.

Keresési stratégia és beválogatási kritériumok

Szisztematikus irodalomkutatást végeztünk 2020. október 19-ig az Embase, MEDLINE (a PubMed-en keresztül), a Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), a Scopus és a Web of Science adatbázisokban.

A PICO modellt használtuk a beválogatási kritériumok meghatározására. Azok a cikkek kerültek beválogatásra, ahol a populáció (P) csak LC-n átesett betegeket vagy nyitott kolecisztektómián és LC-n átesett eseteket is tartalmazott, vegyesen. Három intervenció (I) és összehasonlító (C) csoportot állítottunk fel az elérhető irodalom alapján: IOC vs. nincs IOC, rutinszerű IOC vs. szelektív IOC, és szelektív IOC vs. nincs IOC. Az IOC és a rutinszerű IOC csoportban minden beteg kolangiográfián esett át a kolecisztektómia során. A szelektív IOC-t az alapján definiáltuk, hogy a betegeket előre meghatározott kritériumok alapján választották ki (pl. klinikai, laboratóriumi vagy képalkotó eredmények). Csak randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) és megfigyeléses vizsgálatok kerültek beválogatásra.

Végpontok

A csoportokat az elsődleges kimenetek alapján értékeltük, amelyek magukban foglalták a BDI-t és a visszamaradt epeúti kövek előfordulását (residual CBD stones). A másodlagos végpontok között szerepelt a major epeúti sérülés, (MBDI), újrafelvétel aránya (readmission rate), a laparoszkóposról nyitott műtetre való konverzió aránya (conversion to open surgery), az IOC sikerességének aránya (succes rate of IOC), a műtéti idő (operation time) (percben), és a kórházi tartózkodás hossza (length of hospital stay) (napokban). A BDI-t bármely műtéti sérülésként definiáltuk, amely az epeutakat érintette, míg a visszamaradt kövek olyan epekövek, amelyek az kolecisztektómia során nem kerültek észlelésre, de a posztoperatív időszakban felfedezésre kerültek.

Torzító hatások kockázatának felmérése és evidencia minősége

A torzító hatások kockázatának értékelését a ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions) segédlettel végeztük nem randomizált tanulmányok esetén, és a RoB 2 segédlettel RCT-k esetén. Az evidencia minőségének kiértékelése a Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) munkacsoport irányelvei szerint történtek. Minden összehasonlításnál külön GRADE táblázatokat készítettünk (rutinszerű vs. szelektív IOC és IOC vs. nem IOC), amelyekben összefoglaltuk ezek eredményét.

Statisztikai elemzés

Minden statisztikai elemzést StataIC (16. verzió) szoftverrel végeztünk. Meta-analízisek eredményét erdőgrafikonon (forest plot) ábráztuk. Folytonos változók esetén súlyozott átlagkülönbségeket (WMD), míg dichotóm változók esetén relatív kockázatokat (RR) számoltunk, 95%-os konfidencia intervallumokkal (CI). A statisztikailag szignifikáns különbséget 0,05-ösnél kisebb p-érték jelezte. A heterogenitást a Cochran Q teszttel és a Higgins I² mutatóval mértük. A 0,10-es p-érték szignifikáns heterogenitást jelzett.

B. SZUPRAPAPILLARÁRIS ÉS TRANSZPAPILLÁRIS SZTENT

Meta-analízisünket a PRISMA irányelveinek megfelelően végeztük.

Keresési stratégia és beválogatási kritériumok

Szisztematikus irodalomkutatást végeztünk 2020. december 20-ig a Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase és MEDLINE (a PubMed-en keresztül) elektronikus adatbázisainak használatával.

A tanulmányok beválogatását az előre meghatározott PICO modell alapján döntöttük el. Olyan tanulmányokat kerestünk, amelyek ERCP-vel végzett endobiliáris sztentbehelyezést vizsgáltak felnőtteknél, jó- vagy rosszindulatú epeúti telzáródás esetén (P). A stent pozíciójának transzpapillárisnak (I) vagy suprapapillárisnak (C) kellett lennie. A végpontok (O) közé tartozott a stent átjárhatóságának időtartama (stent patency), a migráció aránya, a kolangitisz, a pankreatitisz, a kolecisztitisz és egyéb sztentbehelyezéssel kapcsolatos szövődmények (pl. vérzés, perforáció). A végpontok definícióit a publikációkban bemutatottak szerint fogadtuk el. Az RCT-eket és a prospektív vagy retrospektív megfigyeléses vizsgálatokat tekintettük beválogathatóknak.

Torzító hatások kockázatának felmérése és evidencia minősége

A torzító hatások kockázatának felmérését nem randomizált tanulmányok esetében a ROBINS-I, az RCT-k esetében pedig a RoB 2 segédlettel végeztük. Az evidencia minőségét a GRADE munkacsoport irányelvei alapján értékeltük, eredményét minden végpont esetén GRADE táblázatokban foglaltuk össze.

Statisztikai elemzés

Minden statisztikai elemzést az R szoftveren keresztül végeztük. Dichotóm változók esetén esélyhányadost (OR) számoltunk, míg folytonos változók esetén súlyozott átlagkülönbséget (WMD) számítottunk, 95%-os CI-kal. A statisztikailag szignifikáns különbséget 0,05-ösnél kisebb p-érték jelezte. A meta-analízis eredményeit erdőgrafikonokon mutattuk be. A heterogenitást I^2 statisztikával értékeltük, a Cochrane Kézikönyv irányelvei szerint. A heterogenitást szignifikánsnak tekintettük, ha a p-érték $< 0,1$ volt.

III. EREDMÉNYEK

A. INTRAOPERATÍV KOLANGIOGRÁFIA

Keresés és szelekció

A szisztematikus irodalomkutatás során 19 863 cikket találtunk, melyek közül 38-at kvalitatív, 32-t pedig kvantitatív szintézisre találtunk alkalmasnak.

Elsődleges végpontok

1. Epeúti sérülés (BDI)

a. Rutinszerű IOC vs. szelektív IOC

Hat cikk alapján, amelyek 118.742 beteget vizsgáltak, a rutinszerű és a szelektív IOC között nem volt kimutatható különbség a BDI megelőzése terén (RR = 0,91, 95% CI 0,66; 1,24, $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,805$). Az elemzést csak LC-ra szűkítve sem találtunk védőhatást (RR = 0,78, 95%

CI 0,25; 2,41; I2 = 0,0%, p = 0,420). Ugyanezen összehasonlítás keretében további alcsoport elemzéseket végeztünk az MBDI-t vizsgálva. Nyílt és laparoscopos epehólyag eltávolítás esetén nem találtunk jelentős különbségeket a két csoport között (RR = 0,44, 95% CI 0,11; 1,84; I2 = 47,7%, p = 0,125). Hasonlóképpen, csak LC esetén sem észleltünk jelentős különbséget (RR = 0,39, 95% CI 0,05; 3,28; I2 = 7,9%, p = 0,297).

b. IOC vs. nincs IOC

A 14 cikk elemzése alapján, amelyek összesen 3.155.940 beteget foglaltak magukba, az IOC használata nem mutatott összefüggést a BDI csökkent kockázatával (RR = 1,03, 95% CI 0,77; 1,37; I2 = 96,5%, p = 0,000). Az LC-t vizsgáló tíz tanulmány elemzése sem talált szignifikáns különbséget a két stratégia között, összesen 706,336 beteget bevonva (RR = 1,19, 95% CI 0,79; 1,79, I2 = 82,4%, p = 0,000). Három további alcsoport elemzést végeztünk: az egyik csak prospektív tanulmányokkal (RR = 1,09, 95% CI 0,77; 1,54; I2 = 0,0%, p = 0,965), a másik MBDI-t vizsgáló tanulmányokkal (RR = 1,01, 95% CI 0,70; 1,45; I2 = 96,7%, p = 0,000), a harmadik csak MBDI-t és LC-t bevonó tanulmányokkal (RR = 1,09, 95% CI 0,35; 3,34; I2 = 74,8%, p = 0,003) foglalkozott. Egyik elemzés sem mutatott szignifikáns különbségeket a két csoport között.

2. Visszamaradt epeúti kövek kolecisztektómia után

Az IOC és nincs IOC csoportok összehasonlításához öt tanulmány szintézise történt, amelyek összesen 2,069 esetet tartalmaztak egyéves utánkövetési idővel. Nem találtunk szignifikáns különbséget (RR = 0,51, 95% CI 0,12; 2,11, I2 = 13,7%, p = 0,327) a két csoport között, ami a kolecisztektómiát követő visszamaradt epeúti köveket illeti.

Másodlagos végpontok

1. Rutinszerű vs. szelektív IOC

Négy tanulmány alapján, nem találtunk szignifikáns különbséget a rutinszerű és a szelektív IOC sikerességi aránya között (RR = 0,96, 95% CI 0,86; 1,06; I2 = 88,2%, p < 0,001). Az operáció idejét összehasonlító három tanulmányban sem volt statisztikailag szignifikáns különbség (WMD = 14,02, 95% CI -6,96; 35,00, I2 = 98,2%, p < 0,001). A fenti publikációk kizárólag LC-án átesett pácienseket vizsgáltak.

2. IOC vs. nem IOC

Három tanulmányban, összesen 10,735 beteggel, szignifikáns különbséget figyeltünk meg, az IOC csoport esetén alacsonyabb volt a nyitott operációra való konverzió kockázata a nincs IOC csoporthoz képest (RR = 0,64, 95% CI 0,51; 0,78, I2 = 0,4%, p = 0,336). Az operáció ideje

jelentősen hosszabb volt az IOC csoportban (WMD = 11,25 perc, 95% CI 6,57; 15,93; I2 = 95,9%, p = 0,000). Az újrafelvételi arány LC után, IOC-val és anélkül, 30 napos követési időszakban nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget (RR = 0,92, 95% CI 0,79; 1,06, I2 = 86,9%, p < 0,001). Hasonlóképpen, kórházi tartózkodás időtartama esetén sem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget (WMD = -0,03, 95% CI -0,26; 0,20; I2 = 98,3%, p < 0,001) a két csoport között. Az utóbbi eredmény nem változott, amikor csak a LC-t jelentő tanulmányokat vizsgáltunk (WMD = 0,04, 95% CI -0,12; 0,19; I2 = 90,0%, p < 0,001).

Torzító hatások kockázatának felmérése és evidencia minősége

A vizsgált cikkek többségében a torzító hatás kockázata súlyos fokú volt, főleg a nem kontrollált zavaró tényezők (confounding factor) jelenléte miatt. Minden elemzett végpont nagyon alacsony minőségű evidenciát mutatott. A vizsgálati módszer, a kontrollálatlan zavaró tényezők jelenléte, valamint a szignifikáns heterogenitás jelentősen befolyásolta az evidencia minőségét.

B. SZUPRAPAPILLÁRIS ÉS TRANSZPAPILLÁRIS SZTENT

Keresés és szelekció

A keresés során 3912 cikkből 13-at találtunk kvalitatív, 12-t pedig kvantitatív szintézisre alkalmasnak.

Sztent átjárhatósága

Tizenegy publikáció összesen 875 betegével végzett elemzés szerint az SPS hosszabb átjárhatósági időt biztosított (WMD = 50,23 nap, 95% CI: 8,56; 91,89; p = 0,018; I2 = 77%, p < 0,001). Ugyanezt az eredményt kaptuk, amikor, absztraktokat kizárva, csak a malignus indikációkra vonatkozó vizsgálatokra koncentráltunk (WMD = 62,30 nap, 95% CI: 4,39; 120,21; p = 0,035; I2 = 76,0%, p < 0,001). Öt tanulmány, amelyek összesen 597 beteget válogattak be, öntáguló fém sztentet (SEMS) használt. Ezeket vizsgálva, nem találtunk szignifikáns különbséget az SPS és TPS pozíciók között (WMD = 10,85 nap, 95% CI: -48,23; 69,94; p = 0,719; I2 = 79%, p < 0,001) SEMS esetén. Amikor ugyan ebben a sztent csoportban, kizárólag a rosszindulatú indikációkra koncentráltunk, hasonló eredményeket kaptunk, szignifikáns különbség nélkül (WMD = 3,98, 95% CI: -79,63; 87,59; p = 0,926; I2 = 74%, p = 0,009). A műanyag sztentek alcsoportjában hat publikációt vizsgáltunk, összesen 278 beteggel. Az SPS műanyag sztentek jelentősen hosszabb átjárhatósági időt mutattak a TPS-hez képest (WMD = 80,49 nap, 95% CI: 37,57; 123,40, p < 0,001; I2 = 63%, p = 0,019).

Sztent migráció

Hét cikk elemzése, amelyek összesen 376 beteget vizsgáltak, nem mutatott jelentős különbséget a stent migráció tekintetében a két technika között (OR: 0,67, 95% CI: 0,17; 2,72; $p = 0,577$; I2 = 58%, $p = 0,027$). Csak egy publikáció mutatott szignifikáns növekedést a stent migrációjában SPS elhelyezés esetén, míg minden más tanulmány nem mutatott jelentős különbséget ezen a téren. A műanyag sztentek elhelyezésére összpontosító alcsoport vizsgálat, amely négy publikációt és 163 beteget tartalmazott, szintén nem mutatott jelentős különbséget a két technika között (OR: 1,57, 95% CI: 0,25; 9,83; $p = 0,627$; I2 = 66%, $p = 0,032$).

Kolangitisz

Hat tanulmány adatai közül, amelyek összesen 598 beteget vizsgáltak, egyetlen publikáció eredménye utalt arra, hogy az SPS szignifikánsan csökkentené kolangitisz arányát a TPS-hez képest. Az összesített kolangitisz arány hasonlóságot mutatott a két vizsgált csoport között (OR: 0,52, 95% CI: 0,25; 1,09; $p = 0,082$; I2 = 16%, $p = 0,309$). Amikor kifejezetten a malignus etiológiára összpontosítottunk, jelentősen alacsonyabb volt a kolangitisz kockázata SPS esetén (OR: 0,34, 95% CI: 0,13; 0,93; $p = 0,036$; I2 = 24%, $p = 0,269$). A fém sztentek alcsoportjában nem volt különbség a kolangitisz arányában az SPS és TPS pozíciók között (OR: 0,85, 95% CI: 0,40; 1,81; $p = 0,665$; I2 = 0,0%, $p = 0,992$). Hasonlóképpen, amikor csak a rosszindulatú indikációkat vettük figyelembe, nem találtunk szignifikáns különbséget (OR = 0,84, 95% CI: 0,30; 2,34; $p = 0,753$; I2 = %, $p = 0,951$) a két csoport között.

Pankreatitisz

A pankreatitisz gyakoriságáról öt cikk adatai álltak rendelkezésre, összesen 426 beteggel. Elemzésünk szerint a pankreatitisz aránya nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között (OR: 0,38, 95% CI: 0,11; 1,28; $p = 0,120$; I2 = 0,0%, $p = 0,425$). Kizárva a csak absztrakt formájában megjelent vizsgálatokat, az eredmény nem mutatott változást (OR: 0,38, 95% CI: 0,08; 1,66; $p = 0,197$; I2 = 22%, $p = 0,277$). A fém stentek alcsoportjában a SPS jelentősen alacsonyabb pancreatitis arányt mutatott (OR: 0,16, 95% CI: 0,03; 0,95; $p = 0,043$; I2 = 0,0%, $p = 0,850$).

Kolecisztitisz

Három cikk, összesen 230 beteggel, vizsgálta a cholecystitis előfordulását fém sztentek esetén. Elemzésünk azt mutatta, hogy a kolecisztitisz aránya hasonló volt a két csoport között (OR: 1,41, 95% CI: 0,28; 7,15; $p = 0,677$; I2 = 0%, $p = 0,455$).

Torzító hatások kockázatának felmérése és evidencia minősége

A vizsgált cikkek többségében a torzító hatás kockázata súlyos és közepes fokú volt, főleg a nem kontrollált zavaró tényezők jelenléte és a torzítás miatt, amely felmerült a leközölt eredmények kiválasztásának módszertanában (bias in the selection of reported results).

A két beválogatott RCT esetében az összesített torzítási kockázat jelenléte aggályosnak (some concern) volt értékelve a zavaró tényezők jelenléte és a jelentett eredmények kiválasztásának (bias in the selection of reported results) módszertana miatt. Az vizsgált végpontok evidencia szintjét alacsonynak vagy nagyon alacsonynak minősítettük. Az evidencia minőségét jelentősen befolyásolták olyan tényezők, mint a vizsgálati módszer, a jelentős torzítási kockázat, a jelentős heterogenitás.

IV. MEGBESZÉLÉS

A tézisünkben új stratégiákat mutattunk be a biliáris intervenciók fejlesztésére. Reményeink szerint, a bemutatott eredmények hozzájárulnak ezen módszerek a mindennapi gyakorlatba való integrálásához, és további kutatásokat ösztönöznek.

A. INTRAOPERATÍV KOLANGIOGRÁFIA

Epeúti sérülés (BDI)

A szakértők többsége egyetért abban, hogy az IOC fontos az epeúti kövek felismerésében és a BDI megelőzésében. Ennek ellenére eltérő vélemények vannak arról, milyen gyakran kell alkalmazni az IOC-t a mindennapi gyakorlatban. Eredményeink szerint a rutin IOC nem jelentett egyértelmű előnyt a szelektív alkalmazáshoz képest a BDI megelőzésében. Emellett az IOC nem mutatott egyértelmű előnyt az eljárás elhagyásához képest, így a szelektív alkalmazása ésszerűbb lehet, mint annak teljes mellőzése. Úgy véljük, hogy a IOC alkalmazásának időzítése a legfontosabb kérdés: rutinszerűen kell-e végezni, vagy szelektíven, bizonyos indikációk alapján.

A különféle eredmények és vélemények mögött valószínűleg a kutatómódszertan, a betegek bevonásának módja, a potenciális torzítások és zavaró tényezők, valamint az alkalmazott statisztikai módszerek állnak. A nagy adatbázisokat használó tanulmányok indirekt definíciókra támaszkodtak a BDI meghatározásában, mivel pontos definíciójára ezek az adatbázisok nem alkalmasak, ez szintén befolyásolta az eredményeket.

Visszamaradt epeúti kövek kolecisztektómia után

Eredményeink alapján a rutin IOC nem csökkenti szignifikánsan az operáció után diagnosztizált reziduális CBD kövek számát. Az IOC hívei szerint az eljárás képes az addig tünetmentes CBD

köveket azonosítani és megelőzni azok szövődményeit kezelésük révén. Az ellenzők azonban úgy vélik, hogy ez szükségtelen beavatkozásokhoz vezethet. A jelenlegi irányelvek szerint az aszimptomatikus CBD kövek kezelésére az ERCP ajánlott, bár egyesek szerint nem minden esetben szükséges ezt elvégezni, mivel az ERCP is jelentős kockázatokkal jár.

Másodlagos végpontok

Nem találtunk szignifikáns különbségeket a rutin és szelektív IOC között az IOC sikeresség arányában és az operáció időtartamában. Jelentős eltérések mutatkoztak azonban az IOC és nem IOC csoportok között a nyitott műtétre való konverzió és az operáció időtartama tekintetében. Az IOC-t nem alkalmazó csoportban magasabb arányban végeztek konverziót nyitott műtétre. Adataink azt mutatják, hogy az IOC-val végzett LC esetén jelentősen hosszabb időt vett igénybe az operáció, közel 13 perccel. Ez az eredmény alátámasztja azok állítását, akik ellenzik az IOC-t, mondván, hogy az eljárás jelentősen megnöveli a LC időtartamát. Ugyanakkor egyes vélemények szerint a megnövekedett műtéti idő mérsékelhető, mivel a rutin IOC javítja a személyzet hatékonyságát. Az IOC és nem IOC csoportok között a kórházi újrafelvétel és kórházi tartózkodás ideje tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget.

A. SUPRAPAPILLARY AND TRANSPAPILLARY STENT

Sztent átjárhatóság

Feltételezések szerint az SPS pozíció növelheti a stent átjárhatóságának időtartamát, mivel megőrzi az SO integritását, így megelőzi a duodenobiliáris refluxot, csökkenti a sludge és biofilm kialakulását. Elemzésünk szignifikánsan hosszabb sztent átjárhatósági időt mutatott az SPS csoportban. A vizsgált tanulmányok többsége az SPS esetén mutatott hosszab átjárhatósági időt, csak egy tanulmány jelentette ennek ellentétét. Ez a jelenség az SPS csoportban megfigyelt magasabb sztentmigráció arányával magyarázható. A csak fém sztenteket tartalmazó alcsoport elemzése esetén nem volt jelentős különbség a két sztentelési módszer között. Ez az eredmény összhangban van azzal a korábbi feltételezéssel, hogy a SPS előnyeit a fém sztentek fizikai tulajdonságai semlegesíthetik, mivel akadályozhatják a törmelék lerakódását.

Sztentmigráció

Egy korai tanulmány szerint a sztentmigráció gyakrabban fordul elő SPS esetén, ezért a TPS-t javasolták helyette. Ez lehet az oka annak, hogy az SPS-t gyakran hajlamosabbnak tartják a diszlokációra. A vizsgálat során a sztentek disztális szárnyait eltávolították a betegek felénél, és a legtöbben hasnyálmirigyrákban szenvedtek, ami jelentős tengelyeltérést okozott, hozzájárulva a sztent migrációjához. Meglepő módon a legtöbb általunk vizsgált tanulmány

alacsonyabb SPS-migrációs arányokat mutatott, bár az eredmények statisztikailag nem voltak szignifikánsak.

Kolangitisz

Korábbi kutatások azt sugallják, hogy a TPS elősegítheti a reflux cholangitis kialakulását. Ezzel ellentétben az SPS pozíció csökkentheti a szövődmények arányát azáltal, hogy megőrzi az SO integritását, mint fiziológiai akadályt a baktériumok és törmelék refluxa ellen a CBD-ba. Eredményeink alapján nincs szignifikáns különbség a két eljárás között a kolangitisz előfordulásában. Azonban amikor csak a malignus indikációkra összpontosítottunk, szignifikánsan alacsonyabb kolangitisz arányt találtunk az SPS elhelyezés esetén. A fém sztentekre összpontosító alcsoport elemzésében nem találtunk szignifikáns különbséget.

Pankreatitisz

Elméletileg az SPS pozíció mérsékelheti a PEP előfordulását azáltal, hogy csökkenti a stresszt a duodenális papillán, így megelőzve a pankréásznedv kiválasztásának obstrukcióját a duodenumba. Bár nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a TPS és SPS között, az SPS csoportban tendencia mutatkozott az alacsonyabb PEP előfordulásra. Fontos megjegyezni, hogy szignifikánsan alacsonyabb PEP arányt találtunk a fém sztenteket kapott alcsoportban az SPS esetében.

ERŐSSÉGEK ÉS LIMITÁCIÓK

A. INTRAOPERATÍV KOLANGIOGRÁFIA

Kutatásunkat átfogó jellegével és a nagy számú beteg bevonásával emeljük ki. Fontos megjegyezni, hogy külön hangsúlyt fektettünk a rutin IOC és a szelektív IOC megközelítések vizsgálatára. Részletes elemzést végeztünk több alcsoportban is, beleértve a kizárólagos LC eseteket, az MBDI-t, valamint csak a prospektív tanulmányok elemzését, hogy növeljük az evidencia minőségét és részletesebb képet adjunk a témában.

A bevont tanulmányok többsége retrospektív kohorsz vizsgálat, amelyek nagy adatbázisokból származó adatokkal dolgoznak, ami torzításokat eredményezhet, továbbá a bevont publikációk nem kontrollálják teljesen a zavaró tényezőket. Ezen kívül az eredményeinket részben gyengíti a statisztikai heterogenitás, különösen bizonyos végpontok esetén. Emellett egyes esetekben az IOC-t diagnosztikai eszközként alkalmazták a BDI észlelésére, ami potenciálisan torzíthatja az eredményeket.

B. SZUPRAPAPILLÁRIS ÉS TRANSZPAPILLÁRIS SZTENT

Kutatásunk egy átfogó összegzést nyújt az SPS és TPS elhelyezésével kapcsolatos legfrissebb adatokból és tapasztalatokból. Több alcsoport elemzését is elvégeztük, hogy minél alaposabb és gyakorlatiasabb képet nyújtsunk. A módszertan átlátható és reprodukálható, a kutatást szigorú tudományos szabványok szerint végeztük.

A bevont tanulmányok többsége nem randomizált és nem prospektív, ezért az adatok és evidencia nem jó minőségűek. Továbbá, olyan tanulmányokat is bevontunk, amelyek csak absztrakt formájában jelentek meg tovább limitálva következtetéseinket. A legtöbb vizsgálatban zavaró tényezők is jelen voltak, és számos esetben magas torzítási kockázatot is megfigyeltünk. A bevont tanulmányokban eltérő etiológiájú epeúti elzáródásokkal rendelkező populációk szerepeltek. Az EST alkalmazása befolyásolhatta az SO természetes védőhatását a duodenobiliáris reflux-szal szemben. A közzétett tanulmányokban jelentős heterogenitás volt megfigyelhető a sztent átjárhatóság idejében és a migráció tekintetében.

V. KÖVETKEZTETÉSEK

A. INTRAOPERATÍV KOLANGIOGRÁFIA

Az IOC alkalmazása nem minden esetben indokolt, a szelektív alkalmazása ésszerű alternatívát jelenthet a rutinszerű eljárással szemben. A szelektív IOC-t olyan további intézkedésekkel kombinálva érdemes alkalmazni, mint a BDI megelőzésére szolgáló módszerek (pl. critical view of safety, fundus first megközelítés alkalmazása, többportos laparoskopos technika használata, alacsony küszöb nyitott cholecystectomiára való konverzióra). Ezen túlmenően figyelembe kell venni a perioperatív képalkotó módszereket (hasi ultrahang, endoszkópos ultrahang, MRCP) is az epekövek diagnózisára.

Jelenleg nincs standardizált indikációs rendszer a szelektív IOC alkalmazására. Fontos lenne egy olyan irányelv kidolgozása, amely figyelembe veszi a BDI különböző kockázati tényezőit (nem, életkor, sebészi tapasztalat, korábbi hasi műtétek, cholecystectomia indikációja, epeúti anatómia), és segíti a sebészeket az IOC szükségességének meghatározásában. Szükség van továbbá további magas színvonalú, prospektív tanulmányokra, amelyek alaposan vizsgálják a potenciális torzító hatásokat és zavaró tényezőket.

A. SZUPRAPAPILLÁRIS ÉS TRANSZPAPILLÁRIS SZTENT

Eredményeink alapján az SPS jobb alternatívát jelenthet a gyakrabban alkalmazott TPS-sel szemben. Az SPS hosszabb sztent átjárhatóságot és kevesebb szövödményt mutat bizonyos esetekben, noha a migráció aránya hasonló. Ezek az előnyök kevesebb kiegészítő beavatkozást

eredményezhetnek, javítva a betegek életminőségét és csökkentve az egészségügyi költségeket. A stent eltávolíthatóságával kapcsolatban ígéretes megközelítés lehet, ha vékony szálakat kötnek a műanyag vagy fém stentek végére, ami megkönnyítheti azok eltávolítását.

További magas színvonalú randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek annak bizonyítására, hogy az SPS valóban előnyös alternatíva a TPS-hez képest. A jövőbeli vizsgálatoknak fel kell tárniuk az SPS pozíció megvalósíthatóságát és hatását a jóindulatú és rosszindulatú etiológiák esetében egyaránt. Továbbá, olyan sztent karakterisztikák, mint a sztent anyaga, mérete és hossza, vagy az elhelyezési módszere (side-by-side, stent-in-stent) is kulcsfontosságú lehet, ezért ezek figyelembevétele javasolt. A jövőbeli RCT-k különböző aspektusokat is vizsgálhatnak, mint a behelyezés sikerességi aránya, a revízió sikerességi aránya, a stent eltávolíthatósága, a sztent átjárhatósági ideje, valamint a beavatkozást követő szövődmények aránya, az EST szükségessége és hatása, valamint a profilaktikus hasnyálmirigy sztent hatása. Költséghatékonysági elemzések értékes betekintést nyújtanának a jövőbeli klinikai irányelvek kidolgozásához.

VI. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK ÖSSZEFOGLALÁSA

A. INTRAOPERATÍV KOLANGIOGRÁFIA

1. Az rutinszerű IOC alkalmazásának szükségessége nem egyértelmű.
2. A szelektív IOC hasonló hatékonysággal bír, mint a rutin IOC a BDI megelőzésében. A szelektív IOC egy alternatíva lehet a rutinszerű alkalmazással szemben.
3. A BDI aránya hasonló az IOC és nem IOC csoportokban
4. A visszamaradt epeúti kövek aránya hasonló az IOC és nem IOC csoportokban.
5. Az IOC sikerességi aránya és az operáció ideje egyenlő volt a szelektív és rutin IOC csoportok között.
6. Az IOC-ot nem alkalmazó csoportban magasabb volt a nyílt műtetre való konverzió aránya.
7. Az IOC-t alkalmazó csoportban jelentősen hosszabb volt a műtéti idő.
8. További magas színvonalú prospektív tanulmányokra van szükség, amelyek kontrollálják a lehetséges torzításokat és zavaró tényezőket.
9. További magas színvonalú kutatások szükségesek a szelektív IOC alkalmazásának pontos irányelveinek kidolgozásához.

B. SZUPRAPAPILLÁRIS ÉS TRANSZPAPILLÁRIS SZTENT

1. Az SPS potenciálisan hosszabb sztent átjárhatóságot biztósíthat.
2. Az SPS és TPS hasonló sztentmigrációs arányokkal rendelkezhetnek.
3. Az SPS alacsonyabb cholangitis arányt eredményezhet rosszindulatú epeúti elzáródás esetén.
4. A fém SPS alacsonyabb pankreatitisz arányt eredményezhet a TPS-hez képest malignus etiológia esetén.
5. További RCT-k szükségesek a bizonyítékok minőségének javításához.