

AZ AKUT PANKREATITISZ BIZONYÍTÉKOKON ALAPULÓ ELLÁTÁSA

PhD Tézis

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: Prof. dr. Pintér Erika



Dr. Gódi Szilárd

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. sz.
Belgyógyászati Klinika

Témavezetők:

Dr. Vincze Áron, PhD, Med. habil

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. sz.
Belgyógyászati Klinika

Prof. dr. Hegyi Péter, PhD, DSc

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina
Intézet

Pécs, 2020

1. Tartalomjegyzék

1. Tartalomjegyzék	1
2. Rövidítésjegyzék	2
3. Bevezetés	3
3.1 Gyakoriság	3
3.2 Patomechanizmus és etiológia	3
3.3 Diagnosztikus kritériumok	4
3.4 Szövődmények, súlyosság és halálozás	5
3.5 Ellátás	7
3.6 A betegségfolyás meghatározói	9
4. Célkitűzések és hipotézisek	10
5. Módszerek	10
5.1 AP Regiszter.....	10
5.2 Nemzetközi kérdőíves felmérés	11
5.3 Szisztematikus áttekintő közlemény	12
6. Eredmények	12
6.1 Centralizált ellátás	12
6.2 Antibiotikum-használat	15
6.3 Metabolikus szindróma és akut pankreatitisz	18
7. Diskusszió	20
7.1 Célkitűzések és fő eredmények összefoglalása.....	20
7.2 Az eredmények interpretálása	20
7.3 Erősségek és gyengeségek	23
8. Következtetések és távlatok	23
9. Hivatkozások	24

2. Rövidítésjegyzék

ANC: akut nekrotikus folyadékgyülem	SIRS: szisztémás gyulladáso
ANOVA: egyutas varianciaanalízis	válaszreakció
ANP: akut nekrotizáló pankreatitist	SPINK1: Kazal-1 típusú szerin proteáz
AP: akut pankreatitisz	inhibitor
APA: American Pancreatic Association	TIMD: területileg illetékes belgyógyászati
APFC: akut peripankreatikus	osztály
folyadékgyülem	TPC: tercier pancreas-centrum
AUC: ROC görbe alatti területet	UH: hasi ultrahang
CECT: kontrasztanyag CT	WON: demarkált („walled-off”) nekrózis
CI: konfidencia intervallum	
CRP: C-reaktív protein	
ER: sürgősségi ellátóhely	
ERCP: endoszkópos retrográd kolangio- pankreatográfia	
EUH: endoszkópos ultrahang	
FNAB: finomtű-biopszia	
FVS: fehérvérsejtszám	
HDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein- koleszterin	
HPSG: Hungarian Pancreatic Study Group	
IAP: International Association of Pancreatology	
ICU: intenzív osztály	
IPN: felülfertőzött pancreas-nekrózis	
KKA: klinikai kutató-adminisztrátorok	
MODS: többszervi elégtelenség	
MR: magmágneses rezonancia	
OR: esélyhányados	
PC: pancreas-centrum	
PCT: prokalcitonin	
PRSS1: humán kationos tripszinogén	
RCT: randomizált kontrollált vizsgálat	
SD: sebészeti osztály	

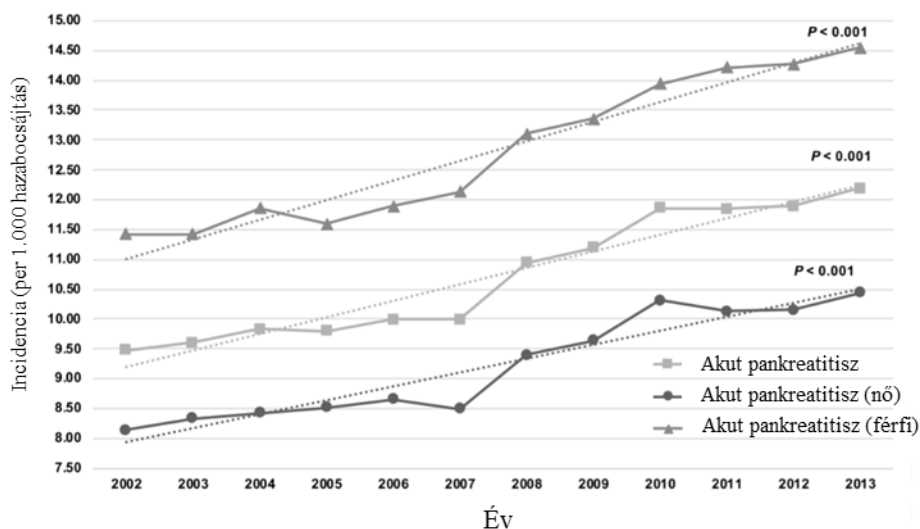
3. Bevezetés

A pankreatitisz a hasnyálmirigy gyulladákos megbetegedése, mely spektruma az akut pankreatitistól (AP) a korai krónikus pankreatitisen át a krónikus pankreatitiszig számos kórállapotot lefed (1). Az AP életet veszélyeztető kórállapot, a fejlett országokban a sürgősségi betegellátó osztályon való megjelenés és a kórházi felvétel leggyakoribb oka a gastroenterológiai betegségek közül (2).

3.1 Gyakoriság

Az AP gyakoriságát illetően a legátfogóbb kutatás egy 10 db, országosan reprezentatív kohorsz vizsgálatot összegző metaanalízis 2016-ból (3), mely szerint az AP nyers incidenciája 33,74 eset per 100.000 személy-év (95% konfidencia intervallum [CI]: 23,33-48,81 eset). Megfigyelések alapján az AP gyakorisága növekvő tendenciát mutat (1. ábra), melyet a diagnosztika jobb hozzáférhetőségével és/vagy az életmóddal összefüggésbe hozható szerzett rizikófaktorok gyakoribbá válásával magyaráznak (4).

A Központi Statisztikai Hivatal nem hivatalos jelentése szerint az AP magyarországi nyers incidenciája 50-55 eset per 100.000 személy-év körülire tehető.



1. ábra. Az akut pankreatitisz incidenciájának változása 2002 és 2013 között az USA-ban. A p-értékek az incidenciában statisztikailag szignifikáns emelkedését jelzik (szaggatott trendvonal). A módosított ábra forrása: „Temporal Trends in Incidence and Outcomes of Acute Pancreatitis in Hospitalized Patients in the United States From 2002 to 2013”, Brindise et al., 2019, *Pancreas*.

3.2 Patomechanizmus és etiológia

Az AP kialakulásában genetikai és szerzett (főleg környezeti) tényezők is közrejátszanak. A „több találat, több célpont” („multiple hits on multiple targets”) elmélet szerint a hatások kombinációja több celluláris/molekuláris célponton érvényesül, melynek eredménye az AP (5).

Az AP-re hajlamosító gének a pancreasban expresszázó proteázokat vagy azok szabályozó fehérjéit kódolják. Általánosságban, pl. a Kazal-1 típusú szerin proteáz inhibitor (SPINK1) vagy a humán kationos tripszinogén (PRSS1) esetén, a mutáció korai enzimaktivációt indukál, mely önmérsztéshez vezet a hasnyálmirigyben (6).

Az AP-re hajlamosító szerzett faktorok közül a biliáris rendszer patológiái az esetek 40-60%-áért felelősek. Ezen kórképek epés refluxot indukálnak a pancreas vezetékrendszerébe vagy gátolják a pankreásznedv kifolyását, így korai enzimaktivációt váltanak ki (7). Az alkohol a második leggyakoribb kiváltó tényező a nyugati világ országaiban, az esetek 25-30%-áért felelős. Közvetlenül vagy toxikus metabolitokon keresztül vezet direkt acináris és duktális sejtkárosodáshoz, korai enzimaktivációhoz (8). Az egyéb etiológiai faktorok közé tartozik a hipertrigliceridémia, gyógyszerhatás, iatrogén ártalmak (endoszkópos retrográd kolangio-pankreatográfia [ERCP], műtét), trauma, infekciók, hipoxia és iszkémia, hiperkalcémia és a hasnyálmirigy fejlődési rendellenességei. Az esetek 10-30%-ában ismert etiológiai tényezőt nem lehet azonosítani, ekkor idiopátiás AP-t diagnosztizálhatunk (9).

Bármely okból is következik be a korai proteáz-aktiváció, az enzimek az acináris és a duktális sejteket károsítják, mely aktiválja a sejthalál mechanizmusait. A sejtöredékek és a felszabaduló gyulladáshos mediátorok leukocita-aktivációt indukálnak, melyek nagy mennyiségű pro- és antiinflammatorikus citokint termelnek (így fenntartva és súlyosbítva a sejthalál és proteáz-aktiváció ördögi körét). Az elpusztuló acináris sejtekből amiláz és lipáz szabadul fel, melyek a keringésbe kerülnek. A gyulladáshos mediátorok felelősek a lokális immunválasz szisztémássá történő eskalációjáért (ez a szisztémás gyulladáshos válaszreakció [SIRS]). Számos citokin rendelkezik vazoaktív hatásokkal, a citokinvihar disztibutív vazoplégias sokkhoz és többszervi elégtelenséghez (MODS) vezet súlyos AP-ben (10).

3.3 Diagnosztikus kritériumok

A 2012-es módosított Atlanta Klasszifikáció szerint az AP diagnózisának felállításához a következő három kitétel közül legalább kettőnek kell teljesülnie („kettő a háromból” szabály) (11): **1)** AP-ra jellemző hasi fájdalom (akut, perzisztáló, súlyos, epigasztriális túlsúlyú, gyakran a hátba sugárzik); **2)** a szérum amiláz vagy lipáz aktivitás eléri vagy meghaladja a normál felső határérték háromszorosát; **3)** AP-re jellemző eltérések azonosíthatók képalkotó vizsgálatok (kontrasztanyagosh CT [CECT], magmágneses rezonancia [MR] vagy hasi ultrahang [UH]) során.

3.4 Szövődmények, súlyosság és halálozás

Az AP lefolyása az enyhe (majdnem tünetmentes) esetektől egészen a kritikus állapotú, intenzív osztályos ellátást igénylő esetekig terjedhet. A módosított Atlanta Klasszifikáció szerint a súlyosságot a lokális és szisztémás szövődmények alapján definiálhatjuk (11).

3.4.1 Lokális szövődmények

Pankreász-nekrózis és/vagy peripankreatikus nekrózis jelenléte alapján megkülönböztetünk akut intersticiális ödémás pankreatitist és akut nekrotizáló pankreatitist (ANP). A lokális komplikációk közé tartozik az akut peripankreatikus folyadékgyülem (APFC), az akut nekrotikus folyadékgyülem (ANC), a pankreatikus pszeudociszta és a fallal körülvett, demarkált („walled-off”) nekrózis (WON). A módosított Atlanta Klasszifikáció CECT, míg az Amerikai Radiológusok Szakmai Kollégiumának irányelve CECT vagy MR elvégzését javasolja a lokális szövődmények diagnózisának felállítására. A diagnózis ideje ideális esetben a panaszkezdettől számított 5-7. nap (11, 12). A lokális komplikációk gyakoriságára a diagnosztika nehézségei miatt csak becsléseink vannak. Egy közlemény szerint ANP az esetek 20-40%-ában, WON az esetek 1-9%-ában alakul ki (13); azonban egy, minden betegen az 5-7. napon, 1 hónap és 3 hónap után CECT-t végző, prospektív klinikai vizsgálat eredményei szerint az incidencia jóval magasabb (ANP: 81%, WON: 58,7%) (14). Egy másik vizsgálat az APFC és a pszeudociszta incidenciáját 42,7%-ra és 6,3%-ra tette (15). Ezen adatok óvatosan interpretálandók, mivel a lokális szövődmények kialakulása nagyban függ a vizsgált populációtól.

3.4.2 Szisztémás szövődmények

A szisztémás szövődmények a citokinvihar következményének tekinthetők. Ide sorolható az újonnan kifejlődő szervi elégtelenség (mely leggyakrabban légzési, vese- vagy szívelégtelenség) és a meglévő krónikus betegségek dekompenzációja során létrejött szervi elégtelenség is. Megkülönböztetünk tranziens (48 órán belül megszűnő) és perzisztens (48 órán túl is fennálló) szervi elégtelenséget. Amennyiben több, mint egy szerv, szervrendszer érintett, MODS-ról beszélhetünk. Szervi elégtelenség a betegek 5-15%-ában alakul ki (légzési elégtelenség: 9%, veseelégtelenség: 7%, szívelégtelenség: 4%) (16).

3.4.3 Fertőzéses szövödmények

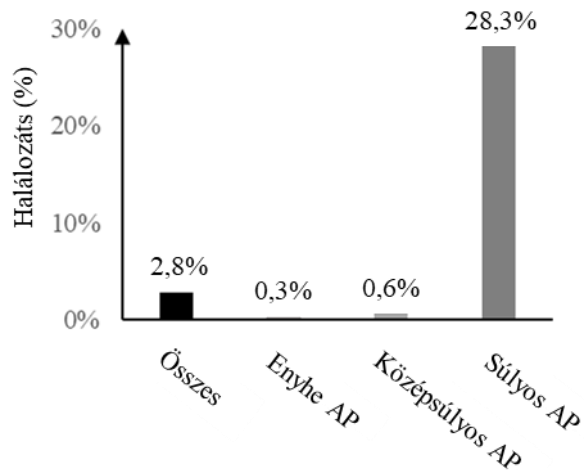
Eredet alapján megkülönböztetünk extrapancreatikus és pankreatikus infekciókat, melyek bármelyike sepszishez vezethet. Gyakori extrapancreatikus fertőzés az akut epevezeték gyulladás, a tüdőgyulladás, a katéter- és kanülfertőzések és a húgyúti fertőzések. A pankreatikus fertőzés leggyakoribb formája a felülfertőzött pancreas-nekrózis (IPN), melynek prognózisa rossz, mortalitása elérheti a 30%-ot (míg a steril nekrózis mortalitása „csak” 13%) (17). Az IPN diagnózisának biztos felállításához CT- vagy UH-vezérelt finomtű-biopszia (FNAB) szükséges a minta Gram szerinti festésével/tenyésztésével. A noninvazív diagnosztikai megközelítés egyre inkább előtérbe kerül (18).

3.4.4 Súlyosság és mortalitás

A módosított Atlanta Klasszifikáció a lokális és szisztémás szövödmények kialakulása és a szisztémás szövödmények fennállásának időtartama alapján definiálja a súlyossági csoportokat (11). Megkülönböztetünk enyhe, közepsúlyos és súlyos AP-t, melyek definícióját az 1. táblázat tartalmazza.

Az enyhe és a közepsúlyos AP mortalitása alacsony (<1%), míg súlyos esetekben megközelíti a 30%-ot (2. ábra) (19). Korábbi vizsgálatunk alapján az

összes eset 61,2%-a enyhe, míg a közepsúlyos és súlyos esetek aránya 30% és 8,8% (19). Ugyan az ellátás fejlesztése érdekében számos kutatás történt, az AP továbbra is életet veszélyeztető kórkép 1-5%-os halálozással (20, 21). A trend azonban ígéretes: az USA-ban a mortalitás 1,8%-ról 1,1%-ra csökkent 2003-2012 között (4).



2. ábra. Az akut pankreatitisz mortalitása súlyosság szerint stratifikálva. AP: akut pankreatitisz. A (módosított) ábra forrása: „Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis”, Pámiczky et al., 2016, *PloS One*.

1. táblázat. Az akut pankreatitisz súlyossága a módosított Atlanta Klasszifikáció szerint

Súlyosság	Kritériumok
Enyhe	Nincs szervi elégtelenség Nincs lokális szövödmény
Közepsúlyos	Tranziens szervi elégtelenség (48 órán belül megszűnik) és/vagy lokális vagy szisztémás szövödmény perzisztáló szervi elégtelenség nélkül
Súlyos	Perzisztáló szervi elégtelenség (48 órán túl perzisztál)

3.5 Ellátás

3.5.1 Bizonyítékokon alapuló irányelvek

A Nemzetközi Hasnyálmirigy Társaság („International Association of Pancreatology” [IAP]) és az Amerikai Hasnyálmirigy Társaság („American Pancreatic Association” [APA]) közös munkacsoportja közzétett egy bizonyítékokon alapuló irányelvet az AP ellátásáról 2013-ban (22). Ezt az irányelvet korszerűsítette, adaptálta és adta ki a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport („Hungarian Pancreatic Study Group” [HPSG]) 2015-ben (23). Az irányelvet készítő munkacsoport a GRADE rendszerét követve alkotta meg javaslatait. Eszerint minden javaslatot két jelzővel, a tudományos bizonyíték minőségével (nagyon alacsony, alacsony, mérsékelt, magas) és a javaslat erősségével (gyenge, erős) kell ellátni (24). Az IAP/APA mellett két vezető gasztroenterológiai társaság is közzétett bizonyítékokon alapuló irányelvet: az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium („American College of Gastroenterology”) 2013-ban (25) és a Japán Pancreas Társaság („Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery”) 2015-ben (26).

3.5.2 A klinikai ellátás alapjai

1. A diagnózist a „kettő a háromból” szabály szerint kell felállítani (ld. fent).
2. A beteget pankreatológiai vagy gasztroenterológiai centrumba kell utalni.
3. Az AP etiológiája alaposan kivizsgálandó.
4. A korai folyadékpótlás elengedhetetlen része a kezelésnek.
5. A szoros obszerváció és az időben történő intenzív osztályos ellátás a korai fázisban életet ment.
6. Profilaktikus antibiotikum- vagy probiotikum-használat nem javasolt.
7. Az elektrolitok és a gyulladási markerek változásait követni kell a korai fázisban.
8. Endoszkópos ultrahang (EUH) /MR kolangio-pankreatográfia / ERCP és korai cholecystectomy indikálása megfontolandó biliáris, míg plazmaferezis megfontolandó hipertrigliceridiémias etiológia mellett.
9. Enterális táplálás javasolt súlyos AP-ben.
10. Amennyiben invazív intervenció végrehajtása szükséges, lépcsőzetes („step-up”) megközelítés javasolt.
11. A lokális szövődmények hazabocsájtáskor és a kontrollvizetek alkalmával is vizsgálendók.
12. Az AP gyakran rekurrens, így az életmódváltás előnyös lehet.

3.5.3 Centralizált ellátás

Az ellátás minősége függ az ellátott esetek számától és a szaktudástól egyaránt. Ez inspirálta a specializált ellátóhelyek (centrumok) iránti igényt, melyek kialakítását centralizációnak nevezzük. Egy centrum összes esetszáma és az egy orvosra jutó

esetszáma egyaránt meghatározó. Egy tanulmány szerint a nyelőcső-, gyomor- és hasnyálmirigyák sebészeti ellátásának 30 napos túlélése minden ellátott esettel nőtt 3,4%-kal, 7,2%-kal és 4,1%-kal (27). Hasonlóan hatékonyak bizonyult a centralizált az ERCP minőségi indikátorai kapcsán (28, 29). A centralizáció kedvező hatásait AP-ben is vizsgálták már, azonban csak az IAP/APA irányelv igyekszik jellemezni a centrumot (GRADE 2C) (22):

„Az AP kezelése szempontjából kiemelt centrum definíció alapján az a nagy volumenű centrum, amely korszerű intenzív ellátásra alkalmas, beleértve a szervpótló kezelési lehetőségeket, valamint folyamatosan elérhető (heti hét napon) intervenciók radiológiai, intervenciók endoszkópos (EUH és ERCP) és sebész szakember, aki tapasztalattal rendelkezik a nekrotizáló pancreatitis kezelésének vonatkozásában.

3.5.4 Antibiotikum-használat

Az profilaktikus antibiotikum-használat hatékonyságát évtizedek óta vizsgálják, az elmúlt 50 évben számos randomizált kontrollált vizsgálatot (RCT) folytattak. Egy, a Cochrane Kollaboráció által 2017-ben publikált, 17 RCT-ből készült metaanalízisben profilaktikus antibiotikum-használat előnyeit nem sikerült igazolni rövidtávú (<3 hó) mortalitás (esélyhányados [OR]: 0,81, CI: 0,57-1,15), szervi elégtelenség, IAP és szepszis megelőzésében AP-ben, ANP-ben és súlyos AP-ben sem. Megjegyzendő, hogy elsősorban a vizsgálatok korlátjai miatt, a bizonyíték minősége nagyon alacsonynak bizonyult minden végpont tekintetében (30). A vezető pankreatológiai irányelvek elkészítése ugyan megelőzte ezen metaanalízis publikálását, javaslatuk döntően egybevágnak ezen eredményekkel: a profilaktikus antibiotikum-használat nem javasolt AP-ben általánosságban (mérsékelt minőségű bizonyíték), enyhe AP-ben (magas minőségű bizonyíték) vagy súlyos AP-ben (mérsékelt minőségű bizonyíték).

Az AP-s betegek 77,1%-a kapott antibiotikumot korábbi kutatásunk alapján. Ez az arány legalább duplája a pankreatikus és extrapancreatikus infekciók gyakorisága alapján vártak (mely kb. 30-35%). A túlzott antibiotikum-használatért leginkább a profilaktikusan adott antibiotikumok a felelősek (19), de azon betegek kiválasztása, akiknél hatékony lehet az antibiotikumok adása, nehéz. Számos, egyébként az infekciók indikátoránank tartott biomarker (pl. fehérvérsejtszám [FVS], akut fázis fehérjék, pl. citokinek, C-reaktív protein [CRP] és prokalcitonin [PCT]) vérszintje változhat a betegség természetes lefolyása során is (31); a steril és nem steril gyulladás elkülönítésére jelenleg nem ismert igazoltan megbízható, noninvazív biomarker.

3.6 A betegségfolyás meghatározói

Több, már felvételkor megállapítható tényezőt is kapcsolatban hoztak a kedvezőtlen betegségfolyás kialakulásával. Ilyenek pl. a társbetegségek és az idős életkor, melyek együttes hatását korábbi munkánkban vizsgáltunk. Az életkor növekedésével meredeken emelkedő mortalitás nagyrészéért a betegek társbetegségei, míg az AP súlyosságáért a társbetegségek és az életkor egyaránt felelősek. A vizsgált társbetegségek közül a pangásos szívelégtelenség, a perifériás verőérbetegség, a cerebrovaszkuláris betegség, a közepsúlyos/súlyos vese- és májbetegség és a metasztatikus daganatok emelték a halálozás kockázatát. Érdekes módon a diabétesz nem társult rosszabb prognózissal (32).

A citokinaszkád elindulása után az AP lefolyása, etiológiától függetlenül, hasonlónak válik. Míg a hipertrigliceridémia gyakrabban társul súlyosabb betegségfolyással (19, 33, 34), az alkoholos és a biliáris eredet korlátozott hatású súlyosság és a mortalitás szempontjából (19, 35, 36). Az életmódi tényezők közül az alkohol oki faktor (5), a dohányzás (önmagában vagy alkoholfogyasztással együtt) súlyosítja a betegségfolyást, emeli a rekurrencia kockázatát és elősegíti krónikus pankreatitisz kialakulását (5, 37, 38). Egy, összesen 9.997 esetet és 19 vizsgálatot feldolgozó metaanalízis eredményei szerint a $>25 \text{ kg/m}^2$ testtömegindexszel rendelkező (azaz túlsúlyos vagy elhízott) AP-s esetek a normál testtömegindexű beteghez hasonlítva háromszor nagyobb eséllyel váltak súlyossá (OR: 2,87, CI: 1,90-4,35) (39). Nem szabad azonban figyelmen kívül hagynunk, hogy az elhízás a metabolikus szindróma eleme (mely definiálásánál az öt elem közül legalább kettőnek jelen kell lenni, ld. 2. táblázat) (40), mellyel gyakran találkozunk AP-ben (18-62,8%) (41-43) és a kórképnek hatása lehet a betegségfolyásra.

2. táblázat. A metabolikus szindróma elemei

Komponens	Határérték
Emelkedett derékkörfogat	Régiófüggő, kaukázusi populációban ≥ 94 cm férfiakban and ≥ 80 cm nőkben
Emelkedett trigliceridszint (vagy ennek kezelésére kapott terápia)	$>1,7 \text{ mmol/L}$
Csökkent HDL-C (vagy ennek kezelésére kapott terápia)	$<1,0 \text{ mmol/L}$ férfiakban, $<1,3 \text{ mmol/L}$ nőkben
Emelkedett vérnyomás (vagy ennek kezelésére kapott terápia)	$\geq 130 \text{ Hgmm}$ szisztolés és/vagy $\geq 85 \text{ Hgmm}$ diasztolés
Emelkedett éhgyomri vércukorszint (vagy ennek kezelésére kapott terápia)	$>5,6 \text{ mmol/L}$

HDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein-koleszterin.

4. Célkitűzések és hipotézisek

1. Célunk volt **összehasonlítani a centralizált és noncentralizált ellátás hatékonyságát és költséghatékonyságát** AP-ben két magyar terciar centrum adatainak vizsgálata során. Feltételeztük, hogy a centralizált ellátás mutatói kedvezőbbek, mint a noncentralizált ellátásnál mérhető mutatók.
2. Célunk volt az **antibiotikum-használattal kapcsolatos irányelvek betartásának és az antibiotikumadás indikációinak vizsgálata** AP-ben. Korábbi kutatási adataink alapján feltételeztük, hogy az antibiotikum-használat túlzott Magyarországon és világszinten. Feltételeztük, hogy a CRP nem megbízható jelzője az infekcióknak AP-ben, míg ebben a PCT diagnosztikus pontossága jobb.
3. Célunk volt a **metabolikus szindróma betegségfolyásra gyakorolt hatásának vizsgálata** AP-ben különös hangsúlyt fektetve az egyes komponensek önálló és együttes hatásainak elemzésére. Mivel számos társbetegség, pl. az elhízás, hat a betegségfolyásra, feltételeztük, hogy a metabolikus szindróma egyes komponensei független rizikófaktorai a rosszabb prognózisnak, míg együttes jelenlétük tovább súlyosbítja a kimenetelt.

5. Módszerek

Hipotéziseinket három retrospektív kohorsz vizsgálatban teszteltük (44-46), melyekhez fő adatforrásként a Pankréász Regiszter AP-s eseteket rögzítő adatbázisát (AP Regiszter) használtuk. Emellett készítettünk egy nemzetközi kérdőíves felmérést és egy szisztematikus áttekintő közleményt (ld. alább).

5.1 AP Regiszter

5.1.1 Bevezetés és célkitűzések

A HPSG elkötelezett támogatója a hasnyálmirigy betegségeiben szenvedők ellátás-fejlesztésének, célja modern, bizonyítékokon alapuló ellátás biztosítása. A HPSG több, hasnyálmirigy-betegséggel foglalkozó betegregisztret alapított (további információért ld. a <https://tm-centre.org/hu/> oldalt), melyek egyike az 2011-ben alapított AP Regiszter. A regiszter olyan multicentrikus obszervációs vizsgálat, mely részletes, prospektív adatgyűjtést folytat, azonban a tudományos kérdések előre nincsenek meghatározva.

5.1.2 Betegbeválogatás

Bármely AP-t ellátó centrum csatlakozhat a regiszterhez a helyi etikai engedélyeztetés után. Az AP módosított Atlanta Kritériumok szerinti diagnózisát követően minden betegnek felajánljuk a vizsgálatban való részvétel lehetőségét.

5.1.3 Adatgyűjtés és -validálás

Az adatokat a beteg kezelőorvosa, a nővérek és a klinikai kutató-adminisztrátorok (KKA) gyűjtik a kórházi dokumentáció részeként vagy papíralapú esetriportokba. Minden adat online regiszterfelületen keresztül a Transzlációs Medicina Centrum magyarországi titkosított szerverére kerül feltöltésre.

Az adatminőség biztosítása érdekében négylépcsős minőségellenőrző rendszert fejlesztettünk ki: 1) KKA a beválogató centrumból, 2) erre kijelölt orvos a beválogató centrumból, 3) KKA a regisztervezető centrumból, 4) regisztervezető orvos.

5.1.4 Statisztikai analízis

A célváltozók kijelölését követően deskriptív elemzés készült. Kategórikus egyváltozós komparatív analízisekben OR-eket számoltunk CI-vel és/vagy χ^2 -, Z- vagy Fisher-egzakt tesztet használtunk (a p-értékeket Bonferroni szerint korrigáltuk szükség esetén). Folytonos változók egyváltozós komparatív analízise során kétmintás t-próbát, Welch vagy Mann-Whitney tesztet használtunk az adatsor eloszlásától és varianciájától függően. Ha több csoportot hasonlítottunk össze, egyutas varianciaanalízist (ANOVA) végeztünk posthoc Tukey tesztel vagy Kruskal-Wallis tesztet végeztünk posthoc Mann-Whitney tesztel (a p-értékeket Holm szerint korrigáltuk). Többváltozós analízisekben logisztikus regressziót végeztünk illesztett OR számolásával. A diagnosztikus pontosság vizsgálatára ROC-analízist végeztünk, itt görbe alatti területet (AUC) számoltunk.

5.1.6 Etikai engedély

Az AP Regiszter működését a magyar Tudományos és Kutatásetikai Bizottság engedélyezte (22254-1/2012/EKU).

5.2 Nemzetközi kérdőíves felmérés

Kérdőíves felmérésünk során az antibiotikum-használat nemzetközi trendjeit igyekeztünk felmérni. 2017 novemberében felkértük az IAP tagjait a felmérésben való részvételre. A felmérésben a következő adatokat gyűjtöttük: nem, AP etiológia, mortalitás, súlyosság és az antibiotikum-használat részletei.

5.3 Szisztematikus áttekintő közlemény

5.3.1 Bevezetés és célkitűzés

A szisztematikus áttekintő közlemények célja hiteles információk szolgáltatása könnyen és gyorsan feldolgozható formában. Sikerük titka a teljes reprodukálhatóság, melyet a Cochrane Kollaboráció által fejlesztett standard és transzparens módszertan alkalmazása biztosít. Szisztematikus áttekintő közleményünkben az AP-ben történő antibiotikum-használat stratégiáiról igyekeztünk minden elérhető információt begyűjteni.

5.3.2 Adatforrások és beválogatási kritériumok

Három tudományos adatbázisban (MEDLINE, Embase és CENTRAL) végeztünk szisztematikus irodalomkeresést 2018 júliusával bezárólag. A legjobb minőségű bizonyíték biztosítása érdekében csak RCT-eket kerestünk.

5.3.3 Szelekció, adatgyűjtés és torzításértékelés

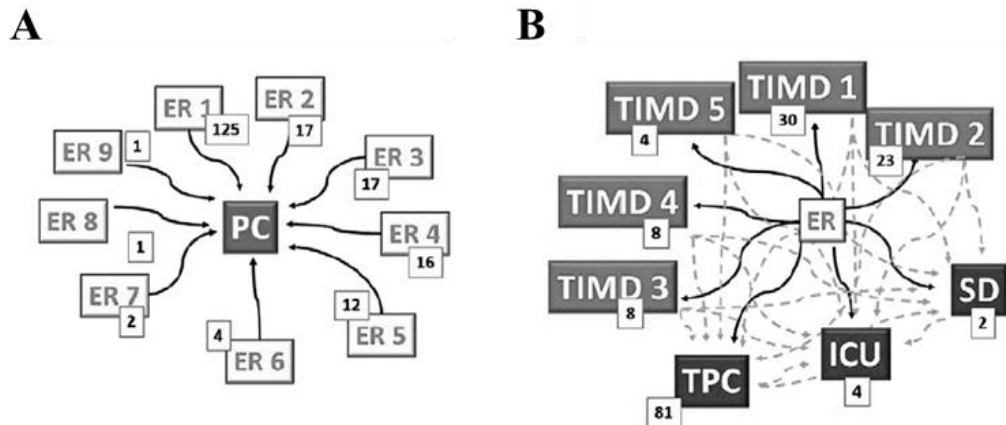
A duplikátumok eltávolítását követően standard, háromlépéses (cím, absztrakt, majd teljes közlemény alapján történő) szelekciót végeztünk. A megfelelő közleményekből kigyűjtöttük az adatokat egy előszerkesztett adattáblába. A szelekciót és az adatgyűjtést két vizsgáló végezte egymástól függetlenül, az esetleges eltéréseket egy harmadik fél tisztázta. Mivel kérdésünk általában nem egyezett az RCT-k elsődleges célkitűzésével, a torzításértékelést nem tudtuk kivitelezni az RCT-k értékeléséhez kifejlesztett standard rendszer használatával.

6. Eredmények

6.1 Centralizált ellátás

6.1.1 A vizsgált populáció jellemzői

2016 január 1. és december 31. között 195 beteget kezeltek a centralizált ellátási modellben, míg 160 beteget kezeltek a noncentralizált modellben (3. ábra). A centralizált modellben kilenc sürgősségi osztály utalta a betegeket a pancreas-centrumba, míg a nem centralizált modellben a sürgősségi osztályok a területileg illetékes belgyógyászati osztályokra, a tercier pancreas-centrumba, a sebészeti osztályra vagy közvetlenül az intenzív osztályra utalták betegeiket.



3. ábra. Centralizált (A) és noncentralizált (B) ellátási modellek akut pankreatitiszben. A folytonos vonallal ellátott nyilak a reguláris, míg a szaggatott vonallal ellátott nyilak az alkalmoszerű betegutakat jelzik. A négyzetekben a betegek száma látható. ER: sürgősségi ellátóhely, ICU: intenzív osztály, PC: pancreas-centrum, SD: sebészeti osztály, TIMD: területileg illetékes belgyógyászati osztály, TPC: terciér pancreas-centrum. Az ábra a szerző saját munkája.

A vizsgált populációk jellemzőit a 3. táblázat foglalja össze. A két csoport között nem volt statisztikailag igazolható különbség életkorban és nemben. A leggyakoribb etiológia a biliáris volt mindkét modellben.

6.1.2 Súlyosság, mortalitás, szövődmények és a kórházi tartózkodás hossza

A mortalitás szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a centralizált modellben (1,0 vs. 6,3%; $p=0,007$), hasonló különbséget figyeltünk meg az AP súlyossága esetén is (7,1% vs. 11,9%; $p=0,310$) (4. ábra). A modelleket összehasonlítva nem találtunk különbséget sem a lokális, sem a szisztémás szövődmények gyakoriságában (4. táblázat).

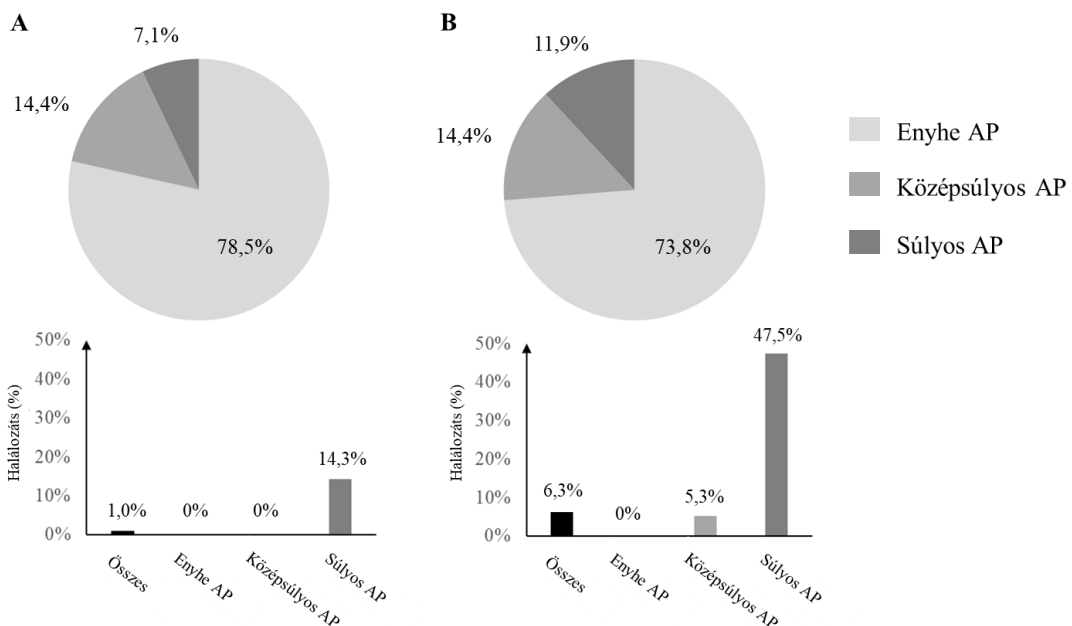
A kórházi tartózkodás hossza szignifikánsan rövidebb volt a centralizált modellben (medián 6 nap [Q₁-Q₃: 5-9 nap] vs. 8 nap [Q₁-Q₃: 6-11 nap]; $p=0,020$).

6.1.3 Antibiotikum-használat és intervenciók

Az ERCP, a nekrozektómia és a képkalkotó-vezérelt nekrozis-drenázs gyakorisága nem különbözött a csoportok között. A centralizált modellben szignifikánsan gyakrabban alkalmaztak enterális táplálást, míg összességében az antibiotikum-használat szignifikánsan alacsonyabb volt ($p<0,001$ mindkét összehasonlításra). Súlyosság szerinti bontásban az antibiotikum-használat 35,3% ($n=54$), 64,3% ($n=18$) és 92,9% ($n=13$) volt enyhe, közepes és súlyos AP mellett a centralizált modellben, míg 70,3% ($n=83$), 91,3% ($n=21$) és 100,0% ($n=19$) volt a noncentralizált modellben. Ezen arányokat összehasonlítva enyhe és közepes AP-ben szignifikánsan alacsonyabb volt az antibiotikum-használat a centralizált modellben ($p<0,05$ mindkét összehasonlításra), míg súlyos AP esetén nem találtunk különbséget ($p=0,424$).

3. táblázat. A vizsgált populáció jellemzői

	Centralizált modell (n=195)	Noncentralizált modell (n=160)
Életkor (átlag±SD, év)	57,0±17,2	57,3±16,5
Nem (férfiak aránya, %)	56	57
Etiológia (%)		
Biliáris	42,1	33,3
Alkohol	15,4	8,3
Hipertrigliceridémia	2,1	6,4
Alkohol + hipertrigliceridémia	4,1	7,7
Kombinált	8,2	5,8
Poszt-ERCP	3,1	3,2
Egyéb	7,2	15,4
Idiopátiás	17,9	19,9



ERCP: endoszkópos retrográd cholangio-pankreatográfia; SD: standard deviáció.

4. ábra. Súlyosság és mortalitás centralizált és noncentralizált modellekben. A tortadiagramm a súlyosság megoszlását, az oszlopdiagram az összes és súlyosság szerint stratifikált mortalitást mutatja. A súlyosságot a módosított Atlanta Klasszifikáció alapján értékeltük. AP: akut pankreatitisz. Az ábra a szerző saját munkája.

4. táblázat. Szövődmények

	Centralizált modell (N ⁰ , %)	Noncentralizált modell (N ⁰ , %)	p-érték
Nincs szövődmény	150 (76,8)	118 (73,8)	0,337
Lokális szövődmény	43 (22,1)	35 (21,8)	0,872
Szisztémás szövődmény	21 (10,5)	27 (16,9)	0,177

6.1.4 Az ellátás költségei

Az egy főre jutó átlagos ellátási költség 964 Euró volt a centralizált modellben, míg 1.285 Euró volt a noncentralizált modellben, mely kb. 25%-os különbségnek felel meg. Ezen számítások a gyógyszerek és egyéb forgóeszközök, vizsgálatok és beavatkozások

költségét foglalják magukba, nem tartalmazzák a személyzeti és egyéb kórházi tartózkodással kapcsolatos költségeket.

6.2 Antibiotikum-használat

6.2.1 Szisztematikus áttekintő közlemény

Szisztematikus áttekintő közleményünk célja olyan RCT-k azonosítása volt, melyek a biomarker-vezérelt antibiotikum-használatot vizsgálták. Emellett kíváncsiak voltunk, vajon az RCT-k hogyan definiálták a valószínűsíthető és az igazolt pankreatikus infekciókat. Az azonosított közlemények közül egy a PCT-vezérelt, míg 22 a profilaktikus antibiotikum-használat hatékonyságát vizsgálta.

A PCT-vezérelt antibiotikum-használatot vizsgáló RCT egy kétkaros vizsgálat, melyek populációja a súlyos AP volt. Míg a biomarker-vezérelt stratégia hasonló hatékonyságot mutatott, költséghatékonysága szignifikánsan jobb volt a standard kezeléshez viszonyítva (24.401 ± 2.631 vs. 27.813 ± 2.529 USA dollár; $p < 0,001$) (47).

A 22 profilaktikus antibiotikum-használat hatékonyságát vizsgáló RCT-ben a használt infekció-definíciók nagyon heterogénnek bizonyultak, általában laboratóriumi és klinikai tényezőkön (önállóan vagy kombináltan) alapultak. Öt vizsgálat esetében a CRP, két vizsgálat esetében a FVS, két vizsgálat esetében a láz, három vizsgálat esetében a SIRS/szervi elégtelenség/szepszis, míg két vizsgálat esetében a CECT-n látható légbuborékok szerepeltek a definícióban. Csak két vizsgálat vette figyelembe a markerek szintjének változását (pl. ismételt emelkedés a kezdeti csökkenés után).

Összességében tehát nincs bizonyítékokon alapuló konszenzus a pankreatikus fertőzések definiálásáról és a biomarker-vezérelt antibiotikum-használatról AP-ben.

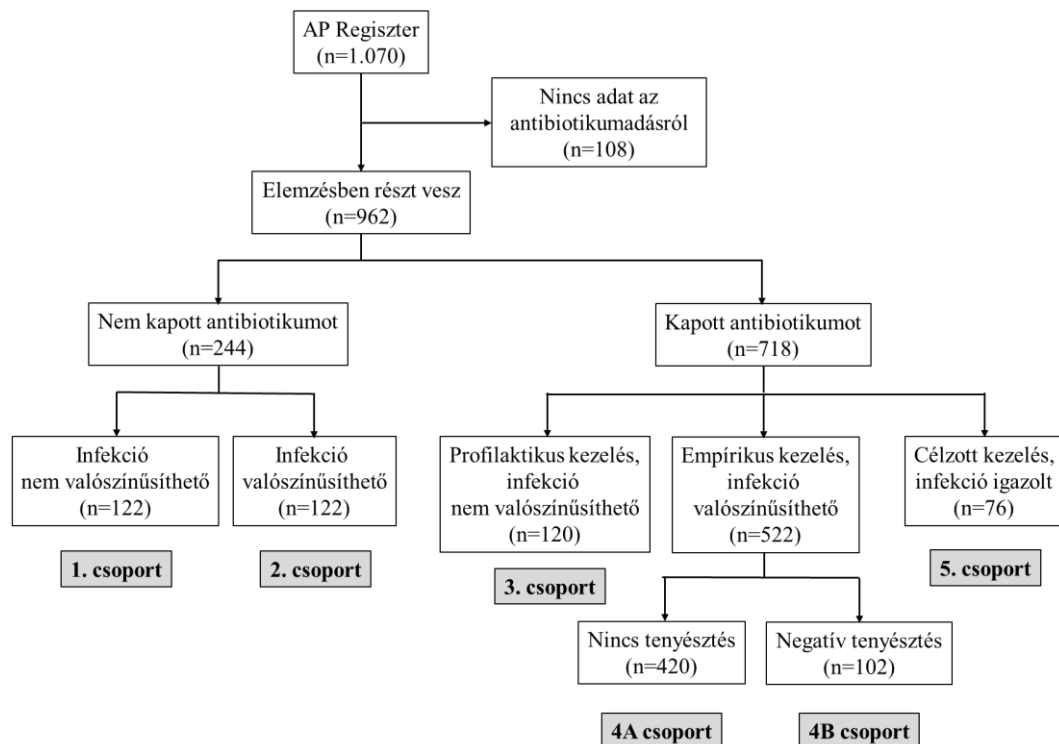
6.2.2 Nemzetközi kérdőíves felmérés

Felmérésünkben 23 ország 9.869 esetének adatait gyűjtöttük össze. Az adatok alapján globálisan jellemző a túlzott antibiotikum-használat. Az antibiotikumadás aránya meghaladja a 80%-ot Ázsiában (kínai és tajvani adatok alapján), eléri a 80%-ot Kelet-Európában (Magyarországon 74,7%), míg csak kb. 60% Nyugat-Európában.

6.2.3 AP Regiszter

6.2.3.1 A vizsgálat populáció jellemzői

Az AP Regiszterben rögzített 1.070 esetből 962 eset adatait elemeztük. Az antibiotikum-használat és az infekció biztossága alapján csoportokat képeztünk (5. ábra).



5. ábra. A vizsgálati csoportok. Az 1. és 2. csoport nem kapott, a 3-5. csoportok kapott antibiotikumot. Amennyiben csak klinikai jelek támogatták az infekciót, az infekció valószínűsíthető megnevezést alkalmaztuk. Indikáció alapján profilaktikus (3. csoport, infekció nem valószínűsíthető), empirikus (4. csoport, infekció valószínűsíthető, de mikrobiológiai megerősítés nincs) és célzott (5. csoport, mikrobiológiailag igazolt infekció) antibiotikumadást különböztettünk meg. A 4. csoportot tovább osztottuk negatív mikrobiológiai tenyésztéssel nem rendelkező (4A) és ezzel rendelkező (4B) alcsoportokra. Az ábra a szerző saját munkája.

Halálos kimenetel 1,8%, súlyos AP 5,5% gyakorisággal fordult elő. A három vezető etiológia a biliáris (42,1%), az idiopátiás (21,5%) és az alkoholos (18,8%) volt.

6.2.3.2 Mortalitás, súlyosság és a kórházi tartózkodás hossza

Az antibiotikumot kapó betegek (3-5. csoport) halálozása 2,2%, míg az antibiotikumot nem kapó betegek (1. és 2. csoport) halálozása 0,8% volt; a halálozásban a két csoport között szignifikáns különbség nem volt. Enyhe, közepes és súlyos AP 62,4%-ban, 30,6%-ban és 7,0%-ban alakult ki az antibiotikumot kapó, míg 79,9%-ban, 18,9%-ban és 1,2%-ban az antibiotikumot nem kapó csoportokban ($p < 0,001$). Az antibiotikumot kapók között a kórházi tartózkodás szignifikánsan hosszabb volt a nem kezelt csoporthoz viszonyítva ($13,4 \pm 0,5$ nap vs. $8,3 \pm 0,3$ nap; $p < 0,001$).

A mortalitásra, súlyosságra és a kórházi tartózkodás hosszára vonatkozó adatokat az 5. táblázat foglalja össze. Az 5. csoportban volt a legmagasabbnak a mortalitás és a súlyos AP aránya, míg ebben a csoportban volt a leghosszabb a kórházi tartózkodás. A pozitív mikrobiológiai lelettel rendelkezőknél (5. csoport) szignifikánsan gyakrabban alakult ki súlyos AP, mint a negatív a lelettel rendelkezőknél (4B csoport) ($p = 0,028$), azonban mortalitásban a statisztikailag szignifikáns különbség nem volt. A 4B csoportban

gyakrabban alakult ki súlyos AP, mint a 4A csoportban ($p=0,007$). Az 1. és 2. csoportban (melyek nem kaptak antibiotikumot) nem különböztek a klinikai végpontok.

5. táblázat. Mortalitás, súlyosság és a kórházi tartózkodás hossza csoportonként

Csoport	Mortalitás (%)	Súlyosság (%)	Kórházi tartózkodás (nap)
Nem kapott antibiotikumot			
1. csoport	0,8	0,8	8,3±0,4
2. csoport	0,8	1,6	8,2±0,4
Kapott antibiotikumot			
3. csoport	0,8	5,8	12,3±1,1
4A csoport	1,4	2,4	10,7±0,3
4B csoport	3,9	10,8	18,6±1,5
5. csoport	6,6	28,9	22,9±1,6

A csoportok definícióját ld. az 5. ábrán.

6.2.3.3 Az antibiotikum-használat részletei

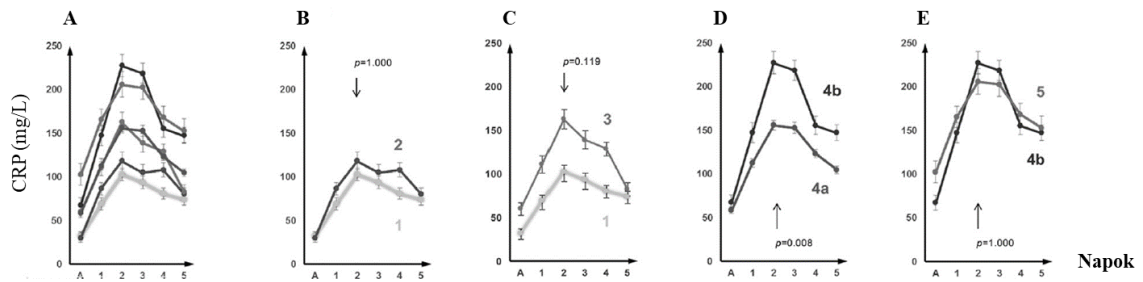
A terápia az esetek 74%-ában az első, 11%-ában a második kórházi napon indult, mely arányok hasonlóak voltak minden csoportban. Az esetek 52%-a egyféle hatóanyagot, míg a többi eset kombinált antibiotikus kezelést kapott. Az esetek 75%-ában nem volt antibiotikum váltás, míg a többi esetben legalább egyszer módosították az antibiotikus terápián (21%-ban egyszer, 4%-ban kétszer).

6.2.3.4 A biomarkerek és az antibiotikum-használat összefüggése

Az antibiotikumot kapó betegek (3-5. csoport) szignifikánsan magasabb amiláz, lipáz, CRP szinttel és FVS-el rendelkeztek az antibiotikumot nem kapó betegekhez hasonlítva (1. és 2. csoport). Ezen paraméterek nem különböztek a mikrobiológiailag igazolt és negatív mikrobiológiai lelettel rendelkező csoport között szignifikánsan (5 vs. 4B csoport). A profilaktikus antibiotikumot kapó csoport (3. csoport) szignifikánsan magasabb amiláz, lipáz, CRP szinttel és FVS-el rendelkezett az antibiotikumot nem kapó, infekcióra nem gyanús csoporthoz hasonlítva (1. csoport).

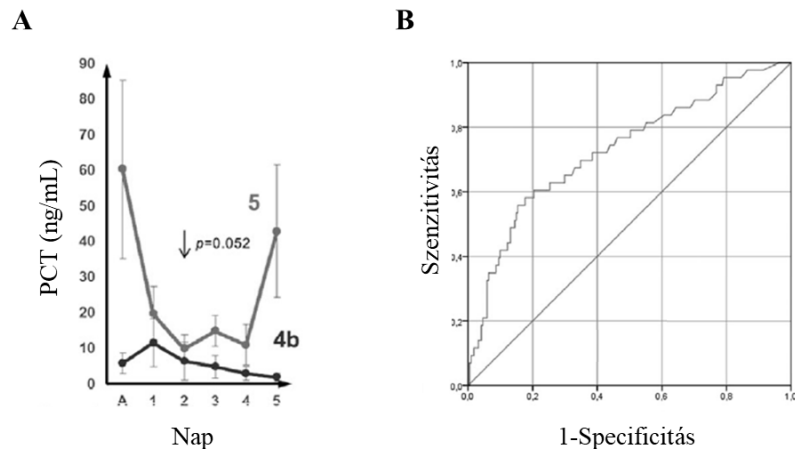
6.2.3.5 A biomarkerek változásai a betegség lefolyása során

A 6. ábra a CRP szint és FVS változásait mutatja a kórházi ápolás során. A CRP esetében a 4A vs. 4B Csoportok között volt egyedül szignifikáns különbség (6D ábra). A 4B vs. 5. csoport összehasonlításakor az utóbbi csoportban magasabb volt a PCT szint, azonban itt a p -érték csak a statisztikai szignifikancia határát érte el ($p=0,052$) (7. ábra).



6. ábra. A biomarkerek változása a hospitalizáció során. (A) Minden csoport (illusztratív ábra), (B) 1. vs. 2. csoport, (c) 1. vs. 3. csoport, (D) 4A vs. 4B csoport) és (E) 4B vs. 5. csoport. A p-értékek a görbék összehasonlítására vonatkoznak. Az ábrán szereplő számok az adott csoportok számát mutatják, a csoportok definíciójáért ld. az 5. ábrát. A horizontális tengelyen a hospitalizációs napok száma szerepel, ahol az „A” a felvételi napot jelöli. CRP: C-reaktív protein. A (módosított) ábra forrása: „Antibiotic Therapy in Acute Pancreatitis: From Global Overuse to Evidence Based Recommendations”, Párniczky et al., 2019, *Pancreatology*.

A biomarkerek infekciót valószínűsítő képességét tekintve az AUC alacsonynak bizonyult CRP (AUC=0,729) és FVS esetén (AUC=0,454), míg elfogadhatónak PCT esetén (AUC=0,729) (7. ábra).



7. ábra. Prokalcitonin és infekciók akut pankreatitiszben. (A) A prokalcitonin szint változásának összehasonlítása a 4B és 5. csoportokban, a p-érték a görbék összehasonlítására vonatkozik. (B) A prokalcitonin infekció vs. nincs infekció diszkriminatív képességének vizsgálata, a görbe alatti terület 0,729, mely elégséges diszkriminatív képességre utal. PCT: prokalcitonin. A (módosított) ábra forrása: „Antibiotic Therapy in Acute Pancreatitis: From Global Overuse to Evidence Based Recommendations”, Párniczky et al., 2019, *Pancreatology*.

6.3 Metabolikus szindróma és akut pankreatitisz

6.3.1 A vizsgált populáció jellemzői

Az AP Regiszterben rögzített 1.435 esetből 1.257 eset adatait elemeztük. Az adatminőséget tekintve a hipertónia és az elhízás (testtömegindex \geq 30 kg/m²) minden esetben, a diabétesz mellitusz 1.127 esetben, a zsírsanyagcsere zavar 1.036 esetben volt értékelhető. A felsorolt paraméterek mindegyikéről 906 esetben volt információnk. A metabolikus szindróma elemei gyakoriak voltak a vizsgálati populációban (elhízás: 29,5%, hipertónia: 60,0%, hiperlipidémia: 33,6% és diabétesz mellitusz: 16,4%).

6.3.2 A metabolikus szindrómai elemeinek összefüggése a klinikai kimenetellel

Az egyes elemek és a klinikai kimenetel asszociációját a 6. táblázat mutatja be. Elhízás és hipertónia esetén szignifikánsan gyakoribb volt a súlyos AP (OR: 2,15, CI: 1,31-3,54 és OR: 2,39, CI: 1,30-4,38), a szisztémás szövődmények (OR: 1,99, CI: 1,30-3,05 és OR: 2,83, CI: 1,64-4,88) és hosszabb volt a kórházi tartózkodás (12,1 nap vs. 10,4 nap; $p=0,008$ és 11,8 nap vs. 10,5 nap; $p=0,020$). A hiperlipidémia mellett gyakrabban alakultak ki lokális szövődmények (OR: 1,55, CI: 1,17-2,05). A cukorbetegség nem társult kedvezőtlen betegséglefolyással.

6. táblázat. Klinikai kimenetel

	Összes	Elhízás		Hipertónia		Hiperlipidémia		Diabétesz mellitusz	
		Nem	Igen	Nem	Igen	Nem	Igen	Nem	Igen
Esetszám	1.257	886	371	451	676	687	349	1.051	206
Súlyosság (%)									
Enyhe	69,6	69,9	69,0	70,1	69,5	73,5	64,2	69,7	68,9
Középsúlyos	25,1	26,1	22,6	26,8	23,4	22,1	29,5	24,9	25,7
Súlyos	5,3	4,1	8,4	3,1	7,1	4,4	6,3	5,3	5,3
Mortalitás	2,4	2,1	3,0	1,3	3,1	2,3	1,4	2,5	1,9
Kórházi tartózkodás (átlag±SD, nap)	10,9 ±9,3	10,4 ±8,6	12,1 ±10,6	10,5 ±7,9	11,8 ±10,1	10,5 ±9	11,4 ±10,3	10,7 ±9	11,8± 10,6
Szövődmények (%)									
Lokális	29,0	28,6	30,2	29,5	28,3	25,3	34,7	29,1	28,6
Folyadékgyülem	25,0	24,7	26,7	23,9	25,3	22,1	29,8	24,9	27,2
Pseudociszta	7,6	7,8	7,3	6,9	9,3	6,0	10,6	7,6	7,8
Nekrózis	8,0	7,1	10,2	7,8	8,0	8,2	8,9	8,3	6,8
Diabétesz mellitusz	3,8	3,5	4,6	2,7	4,1	3,6	5,2	4,6	N/A
Szisztémás	7,6	6,0	11,3	3,8	10,1	6,6	9,5	7,0	10,2
Légzési elégtelenség	4,6	3,5	7,3	2,0	6,1	4,5	4,9	4,1	7,3
Szívelégtelenség	1,8	1,4	3,0	0,7	2,5	1,9	2,0	1,9	1,5
Veseelégtelenség	2,7	1,4	5,9	0,7	4,1	2,2	4,6	2,8	2,4

*statistikailag szignifikáns különbség az állapottal rendelkezők és nem rendelkezők között egyváltozós analízisben. N/A: nem értelmezhető, SD: standard deviáció.

Az egyes elemek független hatását korrall és nemmel illesztett logisztikus regresszió segítségével vizsgáltuk. Eredményeink alapján az elhízás a veseelégtelenség (OR: 2,98, CI: 1,33-6,66); a hipertónia a súlyos AP (OR: 3,41, CI: 1,39-8,37), a szisztémás szövődmények (OR: 2,64, CI: 1,27-5,51) és a veseelégtelenség (OR: 7,46, CI: 1,61-34,49); a hiperlipidémia pedig a lokális szövődmények (OR: 1,51, CI: 1,10-2,07) és az újonnan diagnosztizált diabétesz mellitusz (OR: 2,55, CI: 1,26-5,19) szignifikáns prediktora. Az analízisben a diabétesz mellitusz nem befolyásolta a klinikai kimenetelt. A kedvezőtlen kimenetel valószínűsége a metabolikus szindróma több elemének egyidejű fennállása esetén emelkedett (két elem: 9,5%, három elem: 24,1% és négy elem: 66,7%).

7. Diszkusszió

7.1 Célkitűzések és fő eredmények összefoglalása

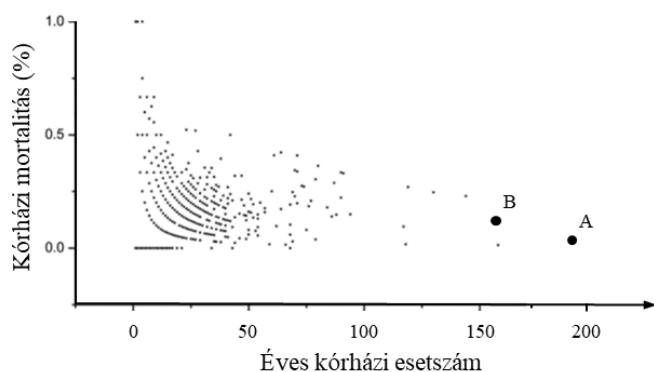
Disszertációmban három kohorsz vizsgálat segítségével mutattam be az AP bizonyítékokon alapuló ellátásának különböző aspektusait. Célunk volt a centralizált ellátás hatékonyságának, az antibiotikum-használat jellemzőinek és a metabolikus szindróma elemeinek vizsgálata. Az első tanulmányunk eredményei alapján a centralizált ellátás, a noncentralizált ellátással összehasonlítva, hatékonyabb a klinikai kimenetel, a minőségindikátorok és az ellátás költségei szempontjából AP-ben (44). A második tanulmányunk eredményei alapján a korai CRP emelkedés nem jelzi az infekciókat AP-ben, míg a PCT ebben a vonatkozásban sokkal ígéretesebb biomarker (45). A harmadik tanulmányunk eredményei alapján a metabolikus szindróma egyes elemei kedvezőtlenebb kimenetel független prediktorai (46).

7.2 Az eredmények interpretálása

7.2.1 Centralizált ellátás

Irodalomkutatásunk alapján AP-ben öt közlemény vizsgálta az esetszám és a klinikai kimenetel összefüggéseit (48-52). A mi tanulmányunkban 195 esetet specializált ellátóhelyen kezeltek a centralizált ellátásmodellben, míg csak 81 esetet kezeltek terciar pancreas-centrumban a noncentralizált ellátásmodellben (a többi esetet kisebb egységekben [≤ 30 esetszám] látták el, ld. 3. ábra). A nemzetközi adatokhoz hasonlítva magas esetszámú ellátóhelynek tekinthetjük a centralizált modellünket, míg közepes-alacsony esetszámú ellátóhelyek működtek közre a noncentralizált modellben.

Négy közleményben mortalitás szempontjából kedvezőbbnek találták a magasabb kórházi esetszámot az (példaként ld. a 8. ábrát) (48-50, 52), míg egy közlemény nem talált ilyen összefüggést (51). A kórházi tartózkodás hossza minden vizsgálatban egyértelműen csökkent az esetszám növekedésével (48-51). Az ellátás költségei egy vizsgálatban



8. ábra. A kórházi esetszám és a kórházi mortalitás közötti összefüggés. Magasabb kórházi esetszám mellett alacsonyabb kórházi mortalitás tapasztalható. Vizsgálatunkban a kórházi mortalitás 1% volt a centralizált (n=195, „A” pont az ábrán) és 6,3% volt a noncentralizált ellátásmodellben (n=160, „B” pont az ábrán). Fontos megjegyezni, hogy a noncentralizált modellben csak 81 beteg került terciar pancreas-centrumba. Az ábra forrása: „The effect of hospital volume on patient outcomes in severe acute pancreatitis”, Shen et al., 2012, BMC

alacsonyabbak voltak nagyobb esetszám mellett (50), azonban egy másik vizsgálat nem igazolt ilyen összefüggést (51). Fontos azonban megjegyezni, hogy a mi vizsgálatunk nem követlenül a kórházi esetszám alapján alkotta meg a vizsgálati csoportokat, a centralizált ellátásnál tapasztalt magasabb esetszám csak egy komponense a centralizáció kedvező hatásának. Itt kiemelendő a szorosabb irányelvkövetés (azaz a bizonyítékokon alapuló ellátás biztosítása, ld. az alacsonyabb antibiotikum-használatot és a magasabb arányú enterális táplálást a centralizált modellben), amely vizsgálati elrendezés egyedülállóvá teszi tanulmányunkat.

A specializált ellátóhelyek (centrumok) hatékonysága mellett számos érv szól:

- 1) Több eset ellátásával nagyobb gyakorlatra tesz szert az ellátó személyzet.
- 2) Könnyebb a hozzáférés a legkorszerűbb eszközökhöz és szolgáltatásokhoz, pl. multidiszciplináris konzultációhoz.
- 3) Az irányelvek követése szigorúbb, így a bizonyítékokon alapuló ellátás gyakoribb, a kezelőorvos motiváltabb az irányelvek változásainak követésében.
- 4) A specializált ellátóhelyek jelentősebben hozzájárulnak a kutatáshoz, mely további finansziális és infrastrukturális lehetőségeket biztosít és segíti az bizonyítékokon alapuló ellátás fenntartását (53).

Ezen érvek teljes összhangban vannak a bizonyítékokon alapuló gyógyászat döntéshozatalra vonatkozó alapelveivel, mely szerint a kutatásból származó bizonyítékokat ki kell egészíteni az egyéni tapasztalattal és figyelembe kell venni a beteg preferenciáját is az optimális döntés meghozásakor.

7.2.2 Antibiotikum-használat

1975-ben új fejezetet nyitott a pankreatológiában az első két profilaktikus antibiotikum-használatot tesztelő randomizált vizsgálat (54, 55). Habár ma a profilaktikus antibiotikum-használatot nem találjuk hatékonynak (30), nincs pontosan definiálva azon betegcsoport, akiknél előnyös lehet az antibiotikumadás.

Előzetes eredményeinkkel összhangban (19) jelen vizsgálatunkban is magas volt a magyarországi antibiotikumadás aránya (74,7%). Figyelembe véve a megerősített és a valószínűsíthető infekciók arányát, az antibiotikum-használat közel duplája a vártnak. A nyugati országokhoz hasonlítva Magyarország messze több antibiotikumot használt, nálunk az antibiotikum-fogyás egyes ázsiai országokéhoz mérhető. Amennyiben az antibiotikum-használatot az irányelvkövetés egyik indikátorának tekintjük, Magyarország rosszul teljesít. Eredményesen csökkentheti a túlzott antibiotikum-

használatot rendszeres kórházon belüli auditek tartása és a centralizálás, amint azt a centralizált ellátásmodell vizsgáló közleményünk is bizonyítja (44).

A túlzott antibiotikum-használat hosszútávú következményként terjedhet az antibiotikum-rezisztencia, ezáltal nemcsak AP-ben, hanem más kórképekben is csökkenhet az infekciók kezelésében elérhető terápiás lehetőségek száma (56). A helytelen antibiotikum-használat multifaktoriális eredetű, azonban az AP-ban kialakuló SIRS, mely a steril gyulladás következményeként emelkedett CRP szinttel és FVS-el, időként akár lázzal is társulhat, hasonlít az infekciókban kialakuló állapothoz és félrevezetheti a kezelőorvost.

Az antibiotikum-adás indikációinak pontosabb definiálásában nagy segítséget nyújthatnak a biomarkerek, így az ezirányú kutatás fellendült. Új és újonnan felmerülő biomarkerek egyaránt fontos szerepet játszhatnak, melyek alkalmazásának elsődleges célja az IPN és a steril nekrozissal járó ANP elkülönítése (ld. Quenot et al. összefoglaló közleménye (57)). Ebben, irodalmi adatok alapján, az AUC 76-86% között változik CRP esetén, míg meghaladhatja a 90%-ot PCT esetén. Egy 7 vizsgálatot összegző metaanalízis eredménye alapján a PCT szenzitivitása 80%, specificitása 91% volt (AUC=0.91) (58). Ezzel szemben vizsgálatunkban a felvételi PCT AUC-je 72,9% volt (7B ábra), míg a felvételi CRP ennél jelentősen gyengébb diszkriminatív teljesítményre volt csak képes.

A biomarker-vezérelte antibiotikumadás vonzó cél. Az ezzel foglalkozó egyetlen vizsgálat a PCT-vezérelte antibiotikum-használattal foglalkozott, azonban a korlátozott esetszám miatt a kemény végpontokra kifejtett hatékonyságot megbízhatóan nem tudta felmérni, így ez a vizsgálat leginkább hipotézis-generáló vizsgálatként értékelendő (47). További kutatás szükséges az eredmények validálásához.

7.2.3 Metabolikus szindróma

A Központi Statisztikai Hivatal szerint a magyar lakosság 40,3%-a normál, 35,8%-a 25-30 kg/m² és 19,7%-a >30 kg/m² testtömegindexszel rendelkezett 2017-ben. Ezzel szemben vizsgálatunkban az elhízás prevalenciája majdnem 30% volt. Több teória is igyekszik magyarázatot nyújtani az elhízás kórlefolyást súlyosbító hatásaira. A legelfogadottabb szerint a tömeges peripankreatikus zsírszövet sebezhető a nekrozissal szemben, mely során telítetlen zsírsavak, citokinek, kemokinek és más biológiailag aktív molekulák szabadulnak fel, így hozzájárulva a szisztémás hatások kialakulásához (ld. Khatua et al. összefoglaló közleménye (59)).

Irodalmi adatokkal egybehangzóan (41-43) a mi vizsgálatunkban is megmutatkozott a metabolikus szindróma és a kedvezőtlen kimenetel közötti kapcsolat. A szindróma egyes elemeinek hatását tekintve azonban nagy az irodalmi heterogenitás. Ez valószínűleg annak köszönhető, hogy az egyes elemek gyakran társulnak más prognosztikus faktorokkal is, melyek befolyásolhatják az AP lefolyását. Ezekkel a faktorokkal, a tisztább hatás mérhetővé tétele érdekében, többváltozós modellekben illesztést kell végrehajtani, azonban az egyes közlemények általában más-más faktorokkal korrigálnak. Az eltérő stratégia eltérő eredményekhez vezethet. Következésképpen az egyes közlemények adatai nem (vagy nehezen) összevethetők egymással.

7.3 Erősségek és gyengeségek

Az AP Regiszter adatgyűjtése multicentrikus, azonban a regiszterbe feltöltött beteganyag nem tekinthető biztosan reprezentatívnak az egész országra (az évente országosan diagnosztizált 5.000-5.500 esetből 500-600 eset kerül be a regiszterbe). Azon centrumok, melyek nem engedhetik meg KKA felvételét lehetséges, hogy az enyhe eseteket (melyek rövidebb kórházi tartózkodással, így kevesebb B úrlappal járnak) gyakrabban töltik fel. Ennek következtében beteganyagunkban a súlyos AP és a mortalitás alulreprezentált lehet.

Az irányelvek követésére való törekvés különbözhet az egyes centrumokban, mely a diagnosztikus és terápiás megközelítést is érintheti, befolyásolhatja a klinikai kimenetelt. Az intervenciókhoz való hozzáférés is eltérhet a centrumokban, emiatt a lépcsőzetes („step-up”) megközelítés nem mindenhol alkalmazható (60). A lokális komplikációk aránya valószínűleg alulbecsült, a tranziens és permanens szervi elégtelenség elkülönítése sokszor nehéz, mely érintheti a súlyosság klasszifikálását is.

Az esetszám magas (>1.000 eset), mely részletes analízist teszt lehetővé ritkább állapotok vizsgálatára is. Az adatminőség klinikai kimenetelre és bizonyos alapvető paraméterekre közel 100%, azonban néhány ritkább paraméter nincs szisztematikusan dokumentálva. A hiányzó adatok korlátozzák a logisztikus regresszió használatát mivel így egyes faktorokra illesztés nem végezhető el, vagy a hiányzó adatok pótlására imputáció szükséges.

8. Következtetések és távlatok

1. AP-ben a centralizált ellátásmodell, a noncentralizált modellhez hasonlítva, előnyösebb mortalitás, súlyosság és minőségindikátorok, pl. antibiotikum-

használat vagy az enterális táplálás aránya szempontjából, negyedével alacsonyabb ellátási költség mellett. További kutatás szükséges annak felderítéséhez, vajon a centralizált ellátás melyik eleme felelős annak eredményességéért és annak definiálására, hogy mekkora az a minimum éves betegszám, amely mellett a modell kedvező hatásai érvényesülnek.

- 2. Világszerte és Magyarországon is a túlzott antibiotikum-használat jellemző. A korai antibiotikum adásának indikálására az emelkedett CRP nem alkalmas, mivel nem feltétlen jelez infekciót, miközben ebből a célból a PCT elfogadható diszkriminatív teljesítménnyel rendelkezik.** További kutatás szükséges annak megállapítására, vajon a biomarkerek időbeli változása (pl. a hirtelen emelkedő, vagy tartósan magas CRP), alkalmas-e az antibiotikum terápia indikálására. Szintén szükséges más akut fázis válaszreakcióban résztvevő biomarkerek vizsgálata is.
- 3. A metabolikus szindróma elemei a klinikai kimenetel prediktorai AP-ben. A hipertónia a súlyosság, szisztémás komplikációk és a veseelégtelenség prediktora, az elhízás a veseelégtelenség prediktora, míg a hiperlipidémia a lokális szövődmények és az újkeletű diabétesz mellitusz prediktora. Több elem egyidejű fennállása rosszabb várható klinikai kimenetelt eredményez.** További kutatás szükséges az egyes elemek egymásra hatásának vizsgálatához, illetve annak teszteléséhez, hogy a prognosztikus pontrendszerek pontosságát javítja-e a metabolikus szindróma vagy egyes elemei beépítése.

9. Hivatkozások

- Whitcomb DC, Shimosogawa T, Chari ST, et al. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2018.
- Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156:254-72.e11.
- Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:45-55.
- Brindise E, Elkhatib I, Kuruvilla A, et al. Temporal Trends in Incidence and Outcomes of Acute Pancreatitis in Hospitalized Patients in the United States From 2002 to 2013. *Pancreas*. 2019;48:169-75.
- Sahin-Tóth M, Hegyi P. Smoking and Drinking Synergize in Pancreatitis: Multiple Hits on Multiple Targets. *Gastroenterology*. 2017;153:1479-81.

6. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013;144:1292-302.
7. Alexakis N, Lombard M, Raraty M, et al. When is pancreatitis considered to be of biliary origin and what are the implications for management? *Pancreatology*. 2007;7:131-41.
8. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1816-26.
9. Del Vecchio Blanco G, Gesuale C, Varanese M, et al. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. *Clin J Gastroenterol*. 2019;12:511-24.
10. Mayerle J, Sandler M, Hegyi E, et al. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156:1951-68.e1.
11. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-11.
12. Porter KK, Zaheer A, Kamel IR, et al. ACR Appropriateness Criteria; Acute Pancreatitis. *Journal of the American College of Radiology*. 2019;16:S316-S30.
13. Rana SS. An overview of walled-off pancreatic necrosis for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13:331-43.
14. Manrai M, Kochhar R, Gupta V, et al. Outcome of Acute Pancreatic and Peripancreatic Collections Occurring in Patients With Acute Pancreatitis. *Ann Surg*. 2018;267:357-63.
15. Cui ML, Kim KH, Kim HG, et al. Incidence, risk factors and clinical course of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1055-62.
16. Dombrowsky T, Kristensen M, Rysgaard S, et al. Risk factors for and impact of respiratory failure on mortality in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2016;16:756-60.
17. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, et al. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16:698-707.
18. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas*. 2012;41:1176-94.
19. Párniczky A, Kui B, Szentesi A, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PLoS One*. 2016;11:e0165309.
20. Zhu Y, Pan X, Zeng H, et al. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period. *Pancreas*. 2017;46:504-9.
21. Devani K, Charilaou P, Radadiya D, et al. Acute pancreatitis: Trends in outcomes and the role of acute kidney injury in mortality- A propensity-matched analysis. *Pancreatology*. 2018;18:870-7.
22. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13:e1-15.
23. Hritz I, Czako L, Dubravcsik Z, et al. Acute pancreatitis. Evidence-based practice guidelines, prepared by the Hungarian Pancreatic Study Group. *Orv Hetil*. 2015;156:244-61.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336:924-6.
25. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1400-15; 16.

26. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22:405-32.
27. Mamidanna R, Ni Z, Anderson O, et al. Surgeon Volume and Cancer Esophagectomy, Gastrectomy, and Pancreatectomy: A Population-based Study in England. *Ann Surg.* 2016;263:727-32.
28. Kapral C, Duller C, Wewalka F, et al. Case volume and outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a nationwide Austrian benchmarking project. *Endoscopy.* 2008;40:625-30.
29. Varadarajulu S, Kilgore ML, Wilcox CM, et al. Relationship among hospital ERCP volume, length of stay, and technical outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:338-47.
30. Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:Cd011384.
31. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52:273-83.
32. Szakács Z, Gede N, Pécsi D, et al. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis II.: A Cohort-Analysis of 1203 Prospectively Collected Cases. *Front Physiol.* 2018;9:1776.
33. He WH, Zhu Y, Zhu Y, et al. Comparison of severity and clinical outcomes between hypertriglyceridemic pancreatitis and acute pancreatitis due to other causes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016;96:2569-72.
34. Mosztabacher D, Hanák L, Farkas N, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatology.* 2020;20:608-16.
35. Samanta J, Dhaka N, Gupta P, et al. Comparative study of the outcome between alcohol and gallstone pancreatitis in a high-volume tertiary care center. *JGH Open.* 2019;3:338-43.
36. Kotán R, Pósnán J, Sápý P, et al. Analysis of clinical course of severe acute biliary and non biliary pancreatitis: a comparative study. *Orv Hetil.* 2010;151:265-8.
37. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;149:1490-500.e1.
38. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaaars JC, et al. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:738-46.
39. Dobszai D, Mátrai P, Gyöngyi Z, et al. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25:729-43.
40. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640-5.
41. Mikolasevic I, Milic S, Orlic L, et al. Metabolic syndrome and acute pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2016;32:79-83.
42. Sawalhi S, Al-Maramhy H, Abdelrahman AI, et al. Does the presence of obesity and/or metabolic syndrome affect the course of acute pancreatitis?: A prospective study. *Pancreas.* 2014;43:565-70.

43. Niknam R, Moradi J, Jahanshahi KA, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Its Components with Severity of Acute Pancreatitis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:1289-96.
44. Gódi S, Eröss B, Gyömbér Z, et al. Centralized care for acute pancreatitis significantly improves outcomes. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27:151-7.
45. Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology.* 2019;19:488-99.
46. Szentesi A, Párniczky A, Vincze Á, et al. Multiple Hits in Acute Pancreatitis: Components of Metabolic Syndrome Synergize Each Other's Deteriorating Effects. *Front Physiol.* 2019;10:1202.
47. Qu R, Ji Y, Ling Y, et al. Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis. A randomized prospective single-center controlled trial. *Saudi Med J.* 2012;33:382-7.
48. Murata A, Matsuda S, Mayumi T, et al. Effect of hospital volume on clinical outcome in patients with acute pancreatitis, based on a national administrative database. *Pancreas.* 2011;40:1018-23.
49. Shen HN, Lu CL, Li CY. The effect of hospital volume on patient outcomes in severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:112.
50. Singla A, Simons J, Li Y, et al. Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009;137:1995-2001.
51. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Impact of hospital volume on outcomes in acute pancreatitis: a study using a nationwide administrative database. *J Gastroenterol.* 2014;49:148-55.
52. Kamal A, Sinha A, Hutfless SM, et al. Hospital admission volume does not impact the in-hospital mortality of acute pancreatitis. 2017;19:21-8.
53. Hegyi P, Petersen OH, Holgate S, et al. Academia Europaea Position Paper on Translational Medicine: The Cycle Model for Translating Scientific Results into Community Benefits. *J Clin Med.* 2020;9.
54. Craig RM, Dordal E, Myles L. Letter: The use of ampicillin in acute pancreatitis. *Ann Intern Med.* 1975;83:831-2.
55. Howes R, Zuidema GD, Cameron JL. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Res.* 1975;18:197-200.
56. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:1057-98.
57. Quenot JP, Luyt CE, Roche N, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensive Care.* 2013;3:21.
58. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, et al. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery.* 2009;146:72-81.
59. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology.* 2017;33:374-82.
60. Szakó L, Mátrai P, Hegyi P, et al. Endoscopic and surgical drainage for pancreatic fluid collections are better than percutaneous drainage: Meta-analysis. *Pancreatology.* 2020;20:132-41.