

A szakadék áthidalása: A kutatási eredmények integrálása a hasnyálmirigy-gyulladás és a cisztás fibrózis kezelésének klinikai gyakorlatába

Ph.D. Tézis

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Vezető: Prof. Dr. Pintér Erika

Transzlációs Medicina Program vezető: Prof. Dr. Hegyi Péter



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS



Dr. Nagy Rita

*Transzlációs Medicina Intézet, Általános Orvosi Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs;
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest*

Témavezetők:

Prof. Dr. Hegyi Péter

*Transzlációs Medicina Intézet, Általános Orvosi Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs;
Transzlációs Medicina Központ, Semmelweis Egyetem, Budapest, Magyarország*

Dr. Párniczky Andrea Ph.D

PhD Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet

2023

1. Ph.D. profil

1.1. Vízió

A lehető legbiztonságosabb és hatékonyabb klinikai betegellátás nyújtása a jelenlegi ismereteink alapján.

1.2. Küldetés

Célunk felhívni a figyelmet az aktuális ajánlások vagy betegellátás hiányosságaira egyes betegségeknél (például akut pankreatitisz és cisztás fibrózis esetében).

1.3. Specifikus célok

E célok eléréséhez számos megközelítést alkalmaztunk. Legfőbbképp, elemzést végeztünk az akut pankreatitiszes betegek adataiból, hogy hangsúlyozzuk:

1. módszerek az rekurrancia megelőzésére: akár az epeúti, akár az alkoholos akut pankreatitisz esetében
2. hazabocsátási ajánlás hiányzik az akut pankreatitisz ellátásában
3. hazabocsátási protokollt követve az ápolási idő lerövidülhet
4. az HPSG-protokoll specifikus elemzésével bizonyítást nyert, hogy biztonságos és rövidebb ápolási időt eredményez
5. a cisztás fibrózisban szenvedő betegpopuláció esetében a normáltól magasabb BMI érték kedvező kimenetekkel asszociált.

1.4. Tudománymetriai adatok

Közlemények száma:	13 (3 elsőszerzős)
Kummulatív IF:	127,4
Átlagos IF/ közlemény:	9,1
Ranking (Sci Mago)	D1: 8, Q1: 6
Number of publications related to the subject of the thesis	3 (3 elsőszerzős)
D1: 2, Q1: 1, Q2: -, Q3: -, Q4:	
Citációk száma (Google Scholar)	89
Rita Nagy - Google Tudós	
Független citációk száma (MTMT)	58
Nagy Rita (Gyermekgyógyászat) (MTMT)	
H-index:	5

1.5. Közlemények listája

- Első szerzőközlemény

1. **Nagy R**, Ocskay K, Váradi A, Párniczky A, Hegyi P. In-Hospital Patient Education Markedly Reduces Alcohol Consumption after Alcohol-Induced Acute Pankreatitis. **Nutrients**. 2022 May 20;14(10):2131. doi: 10.3390/nu14102131.
2. **Nagy R**, Gede N, Ocskay K, Dobai BM, Abada A, Vereczkei Z, Pázmány P, Kató D, Hegyi P, Párniczky A. Association of Body Mass Index With Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Netw Open**. 2022 Mar 1;5(3):e220740. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.0740.
3. **Nagy R**, Harangi F, Tárnok A, Vincze Á, Ocskay K, Párniczky A, Hegyi P. Revisiting the evidence-based management of paediatric pancreatitis. **Pancreatology**. 2021 Aug;21(5):1011-1013. doi: 10.1016/j.pan.2021.06.008.

- Társszerzős közlemény

1. Czapári, D., Váradi, A., Farkas, N., Nyári, G., Márta, K., Vánca, S., **Nagy, R.**, Teutsch, B., Bunduc, S., Eröss, B., Czakó, L., Vincze, Á., Izbéki, F., Papp, M., Merkely, B., Szentesi, A., Hegyi, P., & Hungarian Pancreatic Study Group (2023). Detailed Characteristics of Post-discharge Mortality in Acute Pancreatitis. **Gastroenterology**, S0016-5085(23)00801-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.05.028>.
2. Vánca, S., Sipos, Z., Váradi, A., **Nagy, R**, Varga, M., Török, I., Mickevicius, A., Eröss, B., Párniczky, A., Hungarian Pancreatic Study Group (2023). Metabolic-associated fatty liver disease is associated with acute pancreatitis with more severe course: Post hoc analysis of a prospectively collected international registry. **United European gastroenterology journal**, 10.1002/ueg2.12389. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12389>
3. Pomozi E, **Nagy R**, Fehérvári P, Hegyi P, Kiss B, Dembrovsky F, Kosztin A, Nardai S, Zima E, Szeberin Z. Direct Oral Anticoagulants as the First Choice of Anticoagulation for Patients with Peripheral Artery Disease to Prevent Adverse Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Cardiovasc Dev Dis**. 2023 Feb 3;10(2):65. doi: 10.3390/jcdd10020065.
4. Horváth IL, Bunduc S, Fehérvári P, Vánca S, **Nagy R**, Garmaa G, Kleiner D, Hegyi P, Eröss B, Csupor D. The combination of ulinastatin and somatostatin reduces complication rates in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Sci Rep**. 2022 Oct 26;12(1):17979. doi: 10.1038/s41598-022-22341-7.
5. Inflammatory bowel disease does not alter the clinical features and the management of acute pancreatitis: A prospective, multicentre, exact-matched cohort analysis. Dohos D, Farkas N, Váradi A, Eröss B, Párniczky A, Szentesi A, Hegyi P, Sarlós P; Hungarian Pancreatic Study Group (including **Nagy R**). **Pancreatology**. 2022 Dec;22(8):1071-1078. doi: 10.1016/j.pan.2022.09.241.
6. Kiss S, Pintér J, Molontay R, Nagy M, Farkas N, Sipos Z, Fehérvári P, Pecze L, Földi M, Vincze Á, Takács T, Czakó L, Izbéki F, Vánca S, **Nagy R**, Bunduc S, Hegyi PJ, Márta K, Borka K, Doros A, Hosszúfalusi N, Zubek L, Eröss B, Molnár Z, Párniczky A, Hegyi P, Szentesi A; Hungarian Pancreatic Study Group. Early prediction of acute necrotizing pancreatitis by artificial intelligence: a prospective cohort-analysis of 2387 cases. **Sci Rep**. 2022 May 12;12(1):7827. doi: 10.1038/s41598-022-11517-w.
7. Sebők J, Édel Z, Vánca S, Farkas N, Kiss S, Eröss B, Török Z, Balogh G, Balogi Z, **Nagy R**, Hooper PL, Geiger PC, Wittmann I, Vigh L, Dembrovsky F, Hegyi P. Heat therapy shows benefit in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Int J Hyperthermia**. 2021;38(1):1650-1659. doi: 10.1080/02656736.2021.2003445.
8. Vereczkei Z, Farkas N, Hegyi P, Imrei M, Földi M, Szakács Z, Kiss S, Solymár M, **Nagy R**, Bajor J. It Is High Time for Personalized Dietary Counseling in Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis on Body Composition. **Nutrients**. 2021 Aug 25;13(9):2947. doi: 10.3390/nu13092947.
9. Dembrovsky F, Vánca S, Farkas N, Eröss B, Szakó L, Teutsch B, Bunduc S, **Nagy R**, Dohos D, Kiss S, Párniczky A, Vinkó Z, Péterfi Z, Hegyi P. Immunoglobulin Response and Prognostic Factors in Repeated SARS-CoV-2 Positive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Viruses**. 2021 Apr 30;13(5):809. doi: 10.3390/v13050809.

10. Vánca S, Dembrovszky F, Farkas N, Szakó L, Teutsch B, Bunduc S, **Nagy R**, Párniczky A, Erőss B, Péterfi Z, Hegyi P. Repeated SARS-CoV-2 Positivity: Analysis of 123 Cases. **Viruses**. 2021 Mar 19;13(3):512. doi: 10.3390/v13030512
11. Szentesi A, Farkas N, Sipos Z, Mátrai P, Vincze Á, Izbéki F, Párniczky A, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group (including **Nagy R**). Alcohol consumption and smoking dose-dependently and synergistically worsen local pancreas damage. **Gut**. 2022 Dec;71(12):2601-2602. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326853. Epub 2022 Jan 19.

2. Bevezetés

Az elmúlt évtizedben az evidencia alapú orvoslás (EBM) fogalma egyértelműen meghatározásra került. Az ilyen megközelítés előnye, hogy elkerülhetők a helyi szakértői véleményeken alapuló klinikai ellátás hiányosságai, és keretet nyújt a legújabb rendelkezésre álló bizonyítékok értékeléséhez és felhasználásához a döntéshozatal során. Az EBM bevezetése olyan szabványokat kínál, amelyek potenciálisan a legjobb minőségű orvosi ellátást biztosítják elfogadható költségen. Az új, klinikailag fontos információ iránti hiány jelentős negatív hatással van klinikai kompetenciánkra a formális képzés befejezése után. Ez az esés nyilvánvaló, ha az orvosok tudása alapvető ellátásokkal kapcsolatban, például a magas vérnyomás kezelésével kapcsolatban mérhető. Kutatások szerint jelentős negatív korreláció mutatható ki az aktuális ellátási ismeretek és az eltelt évek között az orvosi egyetem elvégzése óta.

Szeretném bemutatni a klinikai irányelvek és protokollok fontosságát egyes akut és krónikus betegségek, nevezetesen az akut pankreatitisz és cisztás fibrózis kezelése során.

Célkitűzések

Célunk az volt, hogy rávilágítsunk az említett betegcsoportok olyan területeire, ahol beavatkozásokra van szükség a jelenlegi ellátás frissítése, irányelvek kibővítése érdekében. Ebben a dolgozatban két regiszter-elemzés, egy esetismertetés és egy szisztematikus áttekintés és metaanalízis eredményeit foglaljuk össze a következő klinikai kérdésekkel:

Milyen hazabocsátási protokollt alkalmaznak világszerte AP-ben?

Az AP-ben alkalmazott hazaküldési protokollok létezése rövidebb kórházi tartózkodást eredményez-e?

Van-e olyan eszköz, amely csökkentheti az alkohol-indukálta AP rekurrencia incidenciáját?

Jobbak-e a klinikai eredmények a cisztás fibrózissal küzdő betegeknél, akiknél a testtömegindex a normálisnál magasabb?

3. Tanulmányok

3.1. Hazabocsátási protokoll akut pankreatitiszben: nemzetközi felmérés és kohorsz analízis

3.1.1. Célok

Ebben a tanulmányban célunk volt egy széles körű nemzetközi felmérés elvégzése az AP-ben létező elbocsátási protokollokra vonatkozóan, és vizsgálni a HPSG-protokoll biztonságosságát (újrafelvételi arány) és hatékonyságát (kórházi tartózkodás hossza).

3.1.2. Módszerek

Nemzetközi kohorsz

Annak érdekében, hogy felmérjük a világszinten betegelbocsátási trendeket AP-ben, több központú webes felmérést végeztünk, amelyet a *Checklist for Reporting of Survey Studies* (CROSS) követése alapján hajtottunk végre. 2019. januárban küldtünk meghívólevelet és kérdőívet az International Association of Pancreatology (IAP) valamennyi tagjának. A kérdőív fő célja az volt, hogy (i) kiderítsük a betegség területén alkalmazott bármilyen elbocsátási protokoll jelenlétét, és (ii) megértsük a laboratóriumi paramétereket és a betegek klinikai állapotát az elbocsátás során.

HPSG hazabocsátási protokoll

A HPSG 2016-ban kidolgozott egy protokollt, amelynek alapvető elemei voltak a klinikai állapot, a laboratóriumi paraméterek és az alkalmazott terápia figyelembe vétele. A protokollt az IAP/APA C20 pontja és az HPSG EBM irányelvei alapján fejlesztették ki, amelyek szerint az orális táplálás aprediktált enyhe hasnyálmirigy-gyulladás esetén akkor indítható újra, amikor a hasi fájdalom és az gyulladásos markerek szintje elkezd csökkenni (25). A protokoll a következőképpen nézett ki:

A beteg CRP-szintjét és az amiláz vagy lipáz szintjét minden nap monitorozták.

- a. Amint a beteg hasi fájdalma megszűnt és
- b. a hasnyálmirigy enzimszintje csökkenő tendenciát mutatott, és
- c. a CRP-szint is csökkent, és
- d. nem volt olyan klinikai állapot, amely kizárta volna az orális táplálást, azonnal elkezdték az orális táplálást szilárd étrenddel.

Ha 24 órával az orális táplálás után

- a. a betegnél nem alakult ki hasi panasz, és
- b. a hasnyálmirigy enzim szintje tovább csökkent, és
- c. nem voltak más körülmények vagy terápiák (pl. iv. antibiotikumok, endoszkópos beavatkozás), amelyek miatt kórházi kezelésre lenne szükség, és
- d. a CRP-szint

- i. lecsökkent 50 mg/l alá, a beteget elbocsátották, vagy
- ii. tovább csökkent, de 50 mg/l felett maradt, mind a kórházi kezelés, mind az orális táplálás egy további napig folytatódott.

Ha az orális táplálás további 24 órája után (azaz a táplálás elkezdése után 48 órával)

- a. a betegnél nem alakult ki hasi panasz, és
- b. a hasnyálmirigy enzim szintje tovább csökkent, és
- c. nem volt olyan klinikai állapot, amely kizárta volna a táplálást, és
- d. a CRP-szint tovább csökkent,

a beteget elbocsátották, függetlenül az abszolút CRP-értéktől.

Magyarországon a vizsgált 17 központ közül három használta a fenti elbocsátási protokollt. Ezért az adatelemzéshez az alábbi két csoportot azonosították a magyar kohorszon belül: 1) ahol az HPSG-elbocsátási protokollt használták (688 beteg - magyar protokoll kohorsz), és 2) ahol nem használtak elbocsátási protokollt (941 beteg - magyar nem protokoll kohorsz). Az 2013-ban fejlesztett HPSG által létrehozott multicentrikus, multinacionális, prospektív AP-regisztert használták az adatelemzéshez, a betegeket 2016-2019 között vették fel.

4. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzések az R-ben (R Core Team (2021), 4.1.0 verzió) lettek elvégezve. A leíró statisztikákhoz a folytonos változók esetén kiszámolták a betegek számát, az átlagot, a szórását (SD), a minimumot, a mediánt és a maximumot, míg a kategorikus értékeknél az esetek számát és a százalékot. Két független csoport mintái közötti statisztikai szignifikancia meghatározásához a t-próbát használták normális eloszlású adatok esetén, és a Mann-Whitney U és a Mood tesztet nem normál eloszlású adatok esetén. A kategorikus változók közötti kapcsolatot a Chi-négyzet próba és Fisher pontos teszt használták. "Pairwise Nominal Independence" post-hoc tesztet (csomag: rcompanion) végeztek a Bonferroni korrekcióval együtt, egy két dimenziós mátrixban két kategorikus változó esetén, amelynek legalább az egyik dimenziója több mint két szintet tartalmaz. A visszaesés előrejelzésének pontosságát a ROC elemzéssel értékelték, figyelembe véve a kórházi kilépési CRP értékét. Az szignifikancia küszöbértéke $p < 0,05$ volt.

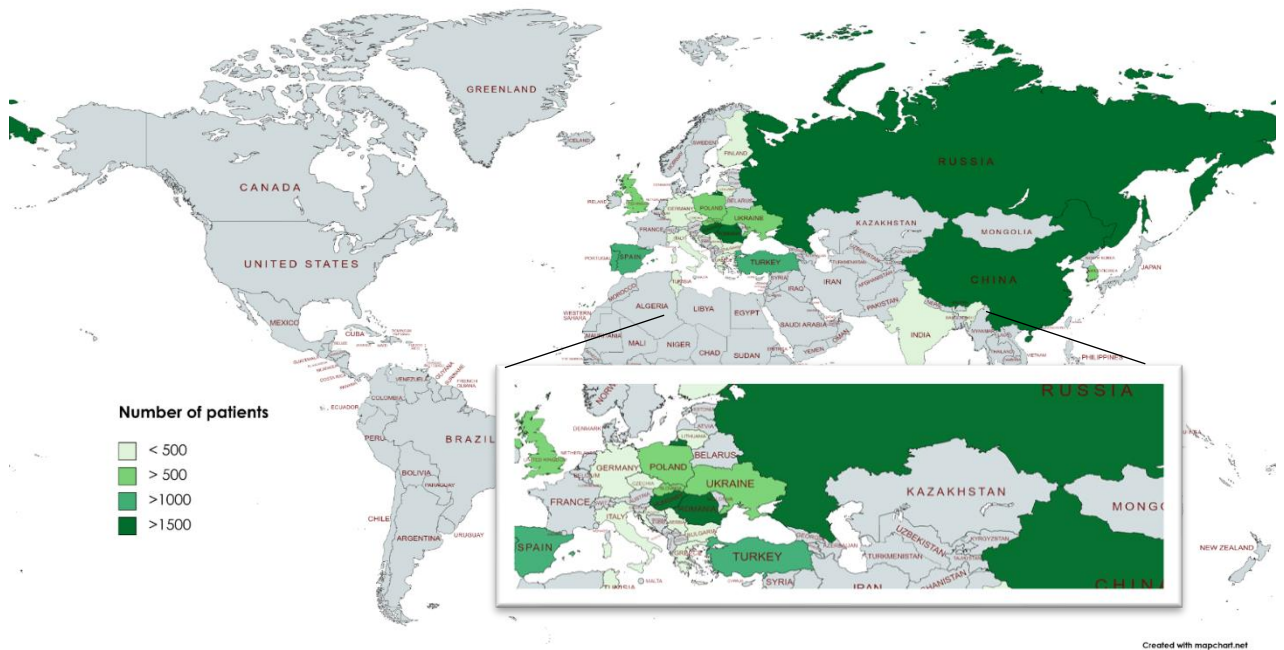
3.1.3. Eredmények

1. **Leíró elemzés a bevont esetekről**

Összesen 13930 esetet elemeztünk a felmérésben, amelyek 3 kontinensről, 23 országból és 56 központból származtak. Összesen 1754 (12,59%) eset tartozott az nemzetközi protokoll csoportba. A résztvevő országok és az feltöltött esetek száma egy színekódolt térképen látható (1. ábra). A medián életkor szignifikánsan alacsonyabb volt a nem protokoll csoportban (58

(Q1;Q3: 44;71) vs. 56 (Q1;Q3: 42;70) év, $p=0,012$). Ezen felül a súlyos esetek száma (14,1% vs. 5,3%) és az általános halálozási arány (4,2% vs. 2,9%, $p=0,03$) is szignifikánsan magasabb volt a nem protokoll csoportban (2. ábra).

1. Ábra. A felmérésben és vizsgálatban szereplő országok térképe

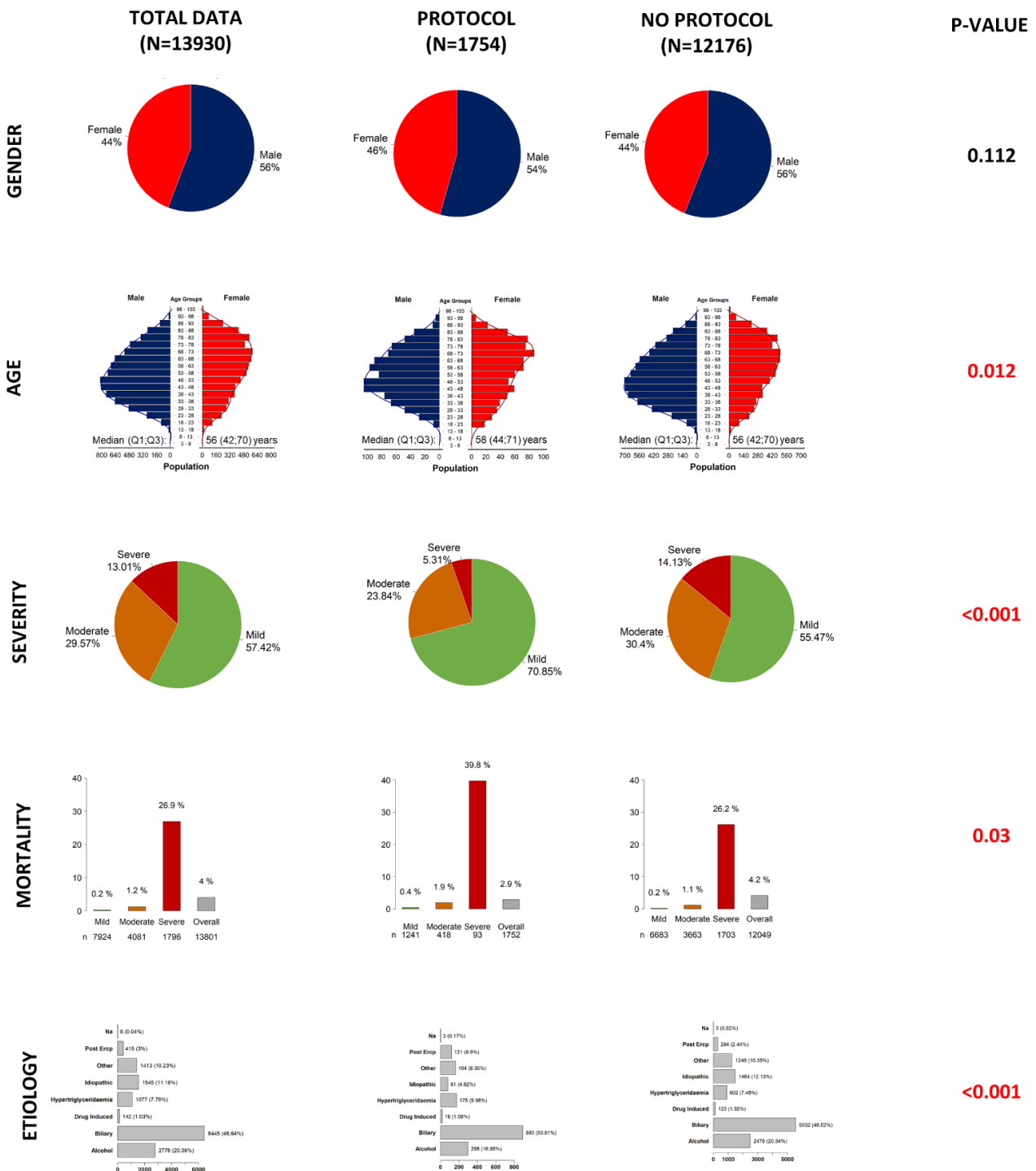


A térképen a zöld különböző árnyalatival jeleztük a bevont betegek számát. A sötétebb árnyalat, magasabb betegszámot jelent. Created by MapChart (<https://mapchart.net/world.html>).

2. **Az esetek többségében (87,5%) a nemzetközi centrumoknak nincs protokollja az akut hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedő betegek elbocsátásához.** Az általunk végzett nemzetközi felmérésünk szerint a központok 87,5%-a (49/56) nem alkalmaz akut hasnyálmirigy-gyulladásból történő elbocsátásra vonatkozó protokollt. Az egyes protokollok között jelentős eltérések voltak, de például a hasi fájdalom állapotát minden protokoll tartalmazta, azonban az étvágyról csak egy esetben volt említés.
3. **A protokollizált hazabocsátási stratégia rövidebb kórházi tartózkodási időt eredményez.** Azoknak a betegeknek, akiket a protokollok alapján bocsátottak el, szignifikánsan rövidebb volt a kórházi tartózkodási idejük (7 (Q1;Q3: 5;10 nap) vs. 8 (Q1;Q3: 5;12 nap), $p<0,001$) és alacsonyabb volt a visszahívások száma az akut hasnyálmirigy-gyulladás miatt (2,8% vs. 3,9%) (1. táblázat). Amikor a súlyosság alapján külön vizsgáltuk a betegcsoportokat, a protokoll alapján történő elbocsátási döntés továbbra is szignifikánsan rövidebb kórházi tartózkodási időt eredményezett mind a enyhe, mind a közepes/súlyos esetekben (10 (Q1;Q3: 7;15 nap) vs. 12 (Q1;Q3: 8;18 nap), $p<0,001$). Nem volt szignifikáns különbség a CRP értékek között az elbocsátott betegek esetében (29,75 (9,26; 80,00) mg/l vs. 28,50 (11,80; 58,40) mg/l, $p=0,586$) (1. táblázat). Azonban a betegeket a súlyosság alapján külön vizsgálva, a közepes/súlyos

esetekben az elbocsátáskor a CRP szint szignifikánsan magasabb volt, 46,24 (16,65; 100,25) vs 34,00 (15,70; 59,75) mg/l, p=0,002).

2. Ábra. A nemzetközi kohorszok általános karakterisztikája



A protokoll szerinti és nem protokoll szerinti nemzetközi kohorszok összehasonlítása. Az életkor, a súlyosság és az etiológia megoszlása, valamint a teljes halálozás tekintetében szignifikáns különbség van az alkohorszok között (p<0,05).

1. Táblázat

	International			Hungarian		
	Protocol	No-Protocol	p-values	Protocol	No-Protocol	p-values
Patient number	1754	12176	NA	688	941	NA
Length of hospitalization						
n (%not missing)	1754 (100)	12146 (97.8)		688 (100)	920 (97.8)	
mean (SD)	8.55 (8.12)	11.75 (14.30)		8.20 (7.71)	13.04 (15.80)	
median (Q1; Q3)	7 (5; 10.)	8 (5;12)	<0.001 ¹	6 (5; 9)	10 (7;15)	<0.001 ¹
Discharge CRP						
n (%not missing)	1124 (64.1)	8102 (67.2)		688 (100)	482 (51.2)	
mean (SD)	54.31 (61.99)	48.61 (61.95)		48.31 (46.38)	47.41 (59.82)	
median (Q1; Q3)	29.75 (9.26, 80.00)	28.50 (11.80, 58.40)	0.586 ¹	35.40 (13.78, 68.40)	22.88 (8.80, 62.03)	0.003 ¹
Readmission within 1 month						
n (%not missing)	1727 (98.4)	11829 (97.2)		688 (100)	609 (64.7)	
readmission n (%)	167 (9.7%)	1101 (9.3%)	0.629 ²	35 (5.09%)	114 (19%)	<0.001 ²
Not pancreas related	62 (3.6%)	309 (2.6%)		12 (1.7%)	67 (11%)	
Complication of index AP	39 (2.3%)	275 (2.3%)	0.005 ²	4 (0.6%)	24 (3.9%)	<0.001 ²
Recurrent episode of AP	48 (2.8%)	464 (3.9%)		19 (2.7%)	23 (3.8%)	

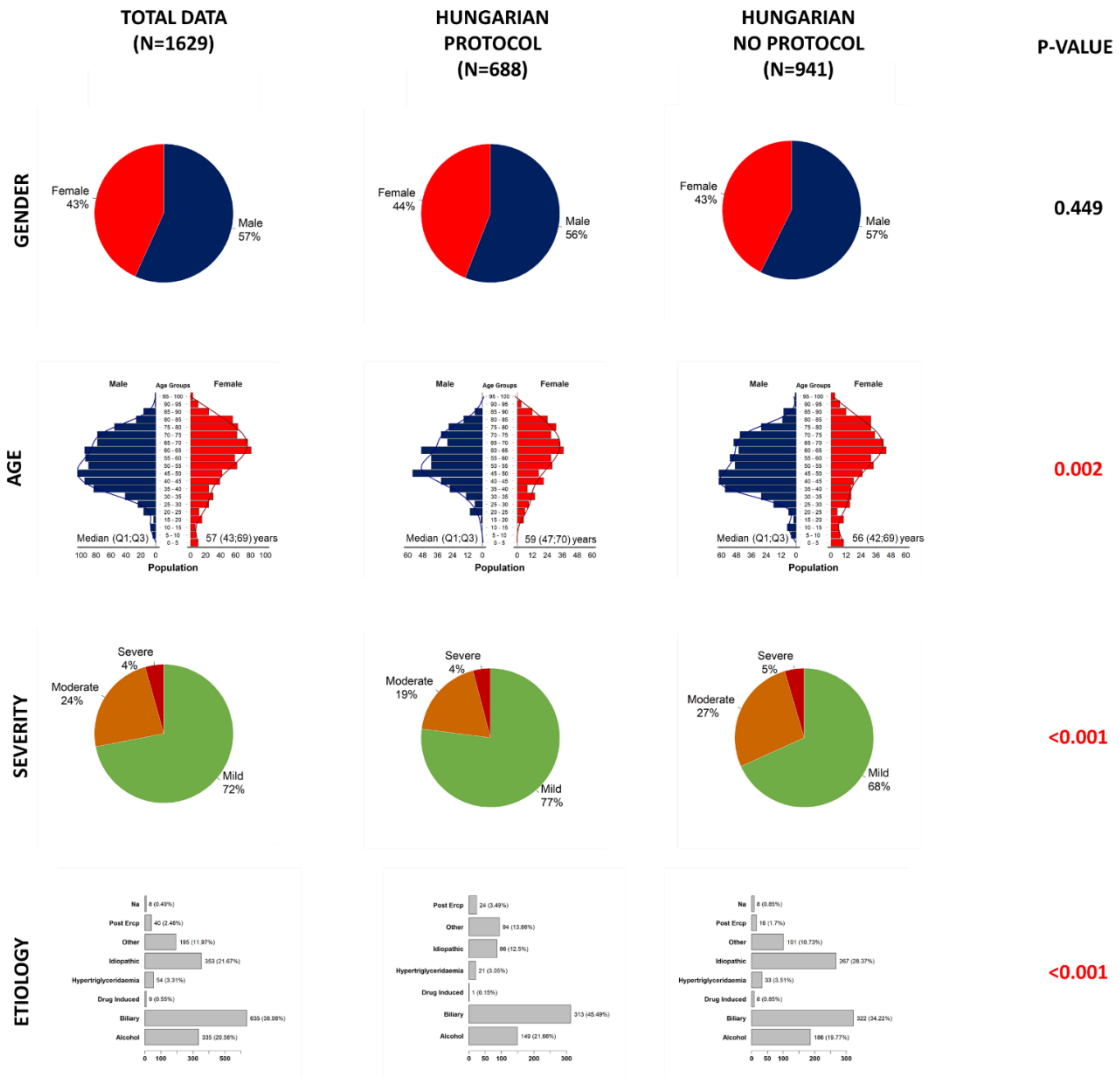
¹ Mood's median test, ² Chi2 test

A táblázat az elbocsátási protokollal rendelkező és nem rendelkező központok összehasonlítását mutatja, egyértelműen leírva, hogy a protokollal rendelkező elbocsátás rövidebb LOH-ot, magasabb CRP-értékeket és alacsonyabb visszafogadási arányt eredményez. A LOH-t napokban, míg a CRP-t mg/l-ben fejezik ki.

A HPSG protokoll biztonsága és hatékonysága

Összesen 688 beteget engedtek haza HPSG-protokoll alapján, míg 941 beteget anélkül. A 2 alcsoport medián életkora eltért egymástól (medián (Q1;Q3): 59 (47;70) vs 56 (42;69)), valamint súlyosságban (mérsékelt/súlyos esetek: 19% a protokoll csoportban vs 27% a nem protokoll csoportban), és az etiológiák eloszlása is eltért (3. ábra). A medián CRP érték a kórházból történő kilépéskor szignifikánsan magasabb volt a HPSG-protokoll csoportban, mint a protokollt nem követő magyar központokban (35,40 (13,78; 68,40) vs 22,88 (8,80; 62,03) mg/l, p=0,003) (Táblázat 1.). Ez a jelentős különbség az enyhe és mérsékelt/súlyos eseteknél is megmutatkozott külön-külön (29,35 (12,22; 59,80) vs 21,60 (8,33; 60,45) mg/l, p=0,021, illetve 56,95 (23,17; 95,65) vs 33,90 (10,55; 71,71) mg/l, p<0,001).

3. Ábra. A magyar kohorszok általános karakterisztikája



a. Az HPSG elbocsátási protokollal alacsonyabb volt az újrafelvételi arány, mint a nem protokollizált elbocsátásnál (5% vs. 19%).

A protokoll biztonságának ellenőrzése érdekében az elbocsátást követő egy hónapon belül a betegeket újra megvizsgálták. A protokoll alapján történő elbocsátás kapcsán a 688 beteg közül 45-nek volt magasabb CRP-szintje a 1 hónapos ellenőrző vizsgálaton, mint az elbocsátás pillanatában. Kilenc (20%) betegnek epeúti gyulladása volt (cholecystitis, cholangitis), 14-nek (31%) rekurrenciája volt, 6-nak (13%) tumorkapcsolatos panaszai voltak, míg a maradék esetek többsége nem gasztrointesztinális betegségekkel volt

A protokoll és nem protokoll magyar kohorszok összehasonlítása. A súlyosságban és etiológia eloszlásban szignifikáns differencia van a szubkohorszok között ($p < 0.05$).

kapcsolatos (reumatoid arthritisz, légúti fertőzés; 58%). A 688 betegből 35-öt (5%) újra felvették a kórházba az elbocsátást követő 1 hónapon belül. Az újra felvett betegek közül 19-nek (54%) volt újbóli hasnyálmirigy-gyulladás (alkohol okozta: 47%, epeúti: 26% CP/idiopátiás: 26%), 4-nek (11%) volt pseudocisztája fertőzése, 4-nek (11%) volt cholecystitise/cholangitise. Az újra felvételek közül 5 (14%) tumorkapcsolatos panaszok miatt történt, 2 (6%) betegnek volt IBD-je és gasztroenteritise, és 1 (3%) beteget traumával kapcsolatosan vették fel. Összehasonlításképpen, a nem protokollizált csoportban a 941 betegből 179 (19%) került újra felvételre, főként nem-hasnyálmirigy-kapcsolatos okok és az index epizódok komplikációi miatt (59% vs. 21%).

b. Az új elbocsátási protokoll bevezetése rövidebb kórházi tartózkodást eredményez.

Az egyik legfontosabb hatékonysági mutató a kórházi tartózkodás hossza. A mi kohorszunknál ez szignifikánsan rövidebb volt (6 (Q1; Q3: 5; 9) nap) a nem protokollizált központokhoz képest, legyen az nemzetközi (8 (Q1; Q3: 5; 12) vagy nemzeti összehasonlítás (10 (Q1; Q3: 7; 15) nap) (Táblázat 1). A befejezési napok különbségét a magyar kohorszban mind enyhe, mind mérsékelt/súlyos esetekben kimutatták, amikor külön vizsgálták őket (6 (5; 7) vs 9 (7; 12) nap).

4. Az CRP érték gyenge előrejelző marnek bizonyult

Vizsgáltuk, hogy az AP-ban az inflammációs biomarker CRP előrejelezheti-e a kórházi újrafelvételt. A hazabocsátáskor mért CRP gyenge predikciós markernek bizonyult mind összesítve, mind csak az enyhe eseteknél az újrafelvételek tekintetében (AUC: 0,56 és 0,56 p = ns, illetve). Emellett a felvételek nem volt előrejelezhető a maximum CRP szint utáni csökkenési ütem szerint (24, vagy 48 órás időszakban vizsgálva) (p = 0,116, illetve 0,208).

3.1.4. Diszkusszió

Ebben a tanulmányban teszteltük az AP-ban alkalmazott hazabocsátási protokollok biztonságát és hatékonyságát. A megállapításunk, hogy a protokollok szignifikánsan csökkentik a kórházi bentfekvés hosszát, és nem növelik az újra felvétel kockázatát. A protokoll alapú hazabocsátás magasabb hazabocsátási CRP értékekhez vezetett, amely azt sugallhatja, hogy az orvosok magabiztosabban hozzák meg a hazabocsátási döntéseket, ha protokoll alapú ellátást alkalmaznak.

Eredményeink szerint azokban az intézményekben, amelyek betartják a protokollt, alacsonyabb az egy hónapos visszaesési arány. Ez a megállapítás azonban annak köszönhető, hogy ezek az intézmények valószínűleg további AP-re vonatkozó irányelveket is követnek, például a on-admission cholecystectomy vagy hatékony betegoktatást valósítanak meg. A súlyos esetek aránya a nem protokoll szerinti csoportban kiemelkedően magas, különösen az nemzetközi kohorszban,

annak ellenére, hogy feltételezhető, hogy a protokollizált intézmények harmadfokú központként működnek, ahol viszonylag sok súlyos esetet látnak el. Azonban meg kell említenünk, hogy mivel a nem protokoll csoportban magasabb arányban vannak olyan közepes vagy súlyos esetek, amelyek antibiotikumkezelést igényelnek, és helyi vagy rendszeres komplikációkkal járnak, ez is hozzájárulhat a hosszabb bentfekvési időhöz és alacsonyabb CRP szinthez elbocsátáskor.

Gyakorlati és kutatási következmények

Az evidenciákon alapuló adatok alkalmazása a mindennapi gyakorlatban nagyon fontos. A HPSG-protokoll azonnal alkalmazható a gyakorlatban. Az evidencia-alapú hazabocsátási protokoll követése rövidebb kórházi tartózkodást eredményez, így csökkenti a költségeket és a kórházi fertőzések kockázatát is.

Következtetés

Az AP hazabocsátási protokollok alkalmazása rövidíti a kórházi tartózkodást. A HPSG-protokoll a legrövidebb hospitalizációt eredményezte, és mégsem növelte az újra felvétel kockázatát. Szükség van az evidencia-alapú ajánlásokra a hazabocsátási irányelvekben.

3.2. Kórházi beteg edukáció jelentősen csökkenti az alkohol fogyasztást alkoholos akut pankreatitiszben

3.2.1. Célok

Az alkohol-indukált akut pankreatitisz (AP) messze a leggyakoribb formája a visszatérő akut pankreatitisznek (RAP). Ezért a kutatások a specifikus terápiákra összpontosítanak, amelyek csökkentik az alkohol-indukált RAP számát. Annak ellenére, hogy a súlyos alkoholfogyasztás és az alkoholfüggőség folyamatosan terjed világszerte, ami növeli a egészségügyi, gazdasági és társadalmi terheket, nincs szándék arra, hogy ösztönözzék a betegeket az elvonási programokban való részvételre vagy hosszú távú absztinenciára. Ezzel a tanulmánnyal azt vizsgáltuk, hogy az kórházi BI (rövid, célzott beavatkozás) csökkenti-e az alkoholfogyasztást egy alkohol-indukált AP epizód után.

3.2.2. Módszerek

Design

Egy propsektív multicentrikus regiszter poszt-hoc elemzését végeztük. 2016-ban a Magyar Hasnyálmirigy Társaság (HPSG) három fő központja (Pécsi Tudományegyetem, Debreceni Egyetem, Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktatókórház) elkezdte integrálni a BI-t az alkohol-indukált AP-ban szenvedő betegek kórházi kezelésébe. A betegeket 2016 és 2021 között vontuk be a tanulmányba.

Betegek

Összesen 313 egymást követően bevonásra került alkohol-indukálta AP-s beteget ellenőriztünk az studyba bevonhatóság szempontjából. A kizáró feltételek alapján 99 beteg volt alkalmazható az elemzésre.

Bevonási kritériumok

Az AP-t a módosított atlantai osztályozás "kettő a háromból" kritériumai alapján határoztuk meg: hasi fájdalom, hasnyálmirigy enzimek emelkedése legalább háromszor a felső határ felett és jellemző morfológiai változások az imaging-en. Az alkohol-indukált pankreatitisz azt az AP-t jelentette, amelyet rendszeres alkoholfogyasztás vagy egy alkalommal túlzott alkoholfogyasztás okozott. Azokat a betegeket, akik tagadták az alkoholfogyasztást, de egyértelmű bizonyíték volt a súlyos ivásra és más ok nem volt azonosítható, szintén bekerültek az analízisbe.

Kizárási kritériumok:

Kizártuk azokat a betegeket, akiknek a betegségét kombinált alkoholos és epeúti eredetűnek ítélték, mivel az epekő gyakran befolyásolja a GGT-szinteket, és függetlenül az alkoholfogyasztástól is okozhat újra fellángolást. Az elemzésből azokat a betegeket is kizárták, akik nem jelentek meg az egy hónapos ellenőrző vizsgálaton, vagy az ápolásuk kezdeti és végértékei nem voltak elérhetőek.

Beavatkozás

Az alkohol okozta akut pankreatitiszben szenvedő betegek legalább egyszer megkapták az ellátó orvostól az edukációt. Az szóbeli oktatás szerkezete az alkoholfogyasztás csökkentését célzó magatartási intervenciók (BI) komponenseit tartalmazta, amelyek az FRAMES modellre épülnek, és egyfajta motivációs interjúmodellre épülő fókuszált és célorientált megközelítést alkalmaztak, hangsúlyozva a betegek felelősségét saját egészségükért. Emellett brosrák is rendelkezésre álltak, amelyek tájékoztatást nyújtottak az alkoholfogyasztás túlzott mértékének egészségre gyakorolt hatásairól és a szakmai segítségnyújtás lehetőségeiről.

Vizsgált paraméterek

Adatokat gyűjtöttek az életkor, nem, etiológia, súlyosság, alkoholfogyasztás (mennyiség és gyakoriság), korábbi akut pankreatitisz (RAP), krónikus pankreatitisz (CP) jelenléte és a kórházi halálozás tekintetében. GGT és MCV értékeket mérték a felvételkor (első 24 órában), a kórházi elbocsátáskor és az 1 hónapos (23-37 nap) követési vizitkor. Az újabb akut pankreatitisz epizódjainak számát a kórházból történő elbocsátás és az 1 hónapos vizit között rögzítették. Azoknál, akik egy hónapon belül újból bekerültek, az újbóli felvételkor a GGT- és MCV-értékeket elemezték. A betegkérdőíveket a felvételkor és az 1 hónapos ellenőrző vizitkor alkalmazták az alkoholfogyasztás mérésére.

Kimeneti paraméterek

A fő kimeneti paraméter az alkoholabsztinencia volt, amelyet a) laboratóriumi paraméterek (GGT- és MCV-szintek) b) önmaguk által jelentett alkoholfogyasztás igazolt:

Elemzés: Az adatelemzéshez a kohorsz (n = 99) két alcsoportra oszlott:

Emelkedett GGT csoport (E): Olyan betegek, akik emelkedett GGT-szinttel (>50 U/L) érkeztek.

Nem emelkedett GGT csoport (N): Olyan betegek, akik nem emelkedett GGT-szinttel érkeztek.

Statisztikai analízis

Statisztikai elemzéseket az R 4.1 szoftverrel végeztük (R Core Team; 2020.). A leíró statisztikákhoz a folytonos változók esetében az átlag, a szórás (SD), a medián, valamint az első és harmadik kvartil értékei kerültek kiszámításra. A Wilcoxon-Mann-Whitney U próba vagy a Kruskal-Wallis rangösszehasonlító próba adatainak megfelelően lettek alkalmazva. A kategórikus változók esetében a Chi-négyzet próba és a Fisher-exakt próba került alkalmazásra. További elemzésekhez a Dunn utólagos próba Benjamini – Hochberg korrekcióval és a Spearman korreláció használata a két változó közötti összefüggés mérésére. A szignifikanciaszintet $p \leq 0,05$ -nek tekintettük.

3.2.3. Eredmények

1. Alapvető jellemzők és adatminőség

Összesen 99 alkohol-indukált akut pankreatitisz esetet elemeztünk. Az 99 betegből 79 az emelkedett GGT csoportba tartozott, míg 20 esetet soroltunk a nem emelkedett GGT csoportba. Összességében a betegek 89%-a férfi, és az átlagos életkor a felvételtkor $50,05 \pm 11,37$ év volt. Az AP epizódok 62%-a enyhe súlyosságú volt, és az átlagos kórházi tartózkodási idő 6 (5-9) nap volt.

2. Az akut pankreatitisz gyakran követi egy újabb epizód

Összességében a betegek 40%-a már átesett korábbi AP epizódon. Az elemzett kohorszban az esetek 14%-ában a felvételtkor már volt megállapított CP diagnózisa, és 17% -uknak volt a betegség korábbi anamnézisében hypertrigliceridémia.

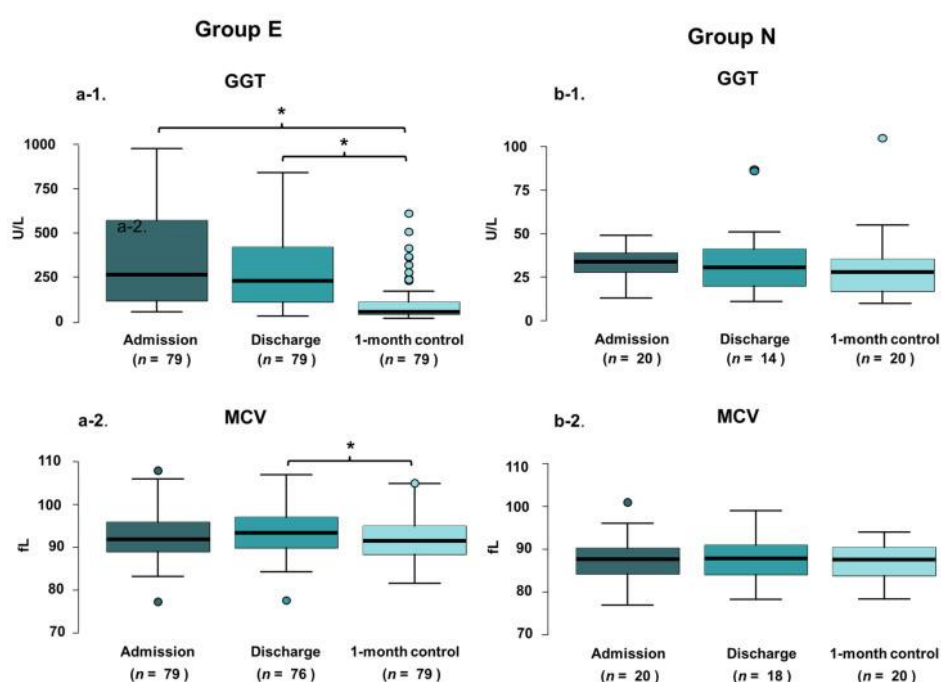
3. Gyakori alkoholfogyasztók magasabb GGT szinttel rendelkeztek

A felvett betegek több mint felének (54%) napi rendszerességgel volt alkoholfogyasztása, és az átlagos fogyasztott alkoholmennyiség $81,06 \pm 65,26$ gramm volt. Szignifikáns különbség mutatkozott a felvételtkor mért GGT értékek között az alkalmanként és napi rendszerességgel fogyasztók csoportja között (210 ± 268 U / L vs. 267 ± 470 U / L, $p = 0,01$). Az E alcsoportban a betegek 66%-a jelentett napi alkoholfogyasztást, míg az N alcsoportban csak 5 beteg (25%) jelezte a napi fogyasztást ($p = 0,004$). Nem volt szignifikáns különbség a felvételtkor mért MCV szintek között az alkoholfogyasztási gyakoriság alapján. Nem találtunk összefüggést az alkoholfogyasztás mennyisége és a felvételtkor mért GGT ($p = 0,14$) és MCV ($p = 0,23$) értékek között.

4. Az kórházi betegoktatást követően szignifikáns csökkenés volt tapasztalható a GGT értékben 1 hónappal később

Az E csoportban a kórházi elbocsátáskor a GGT átlagos értéke $294,00 \pm 250,75$ U/L volt, míg az 1 hónapos ellenőrző vizsgálaton már csak $103,20 \pm 113,50$ U/L-t mértek, ami átlagosan $49,25 \pm 74,50\%$ -os csökkenést jelent ($p < 0,001$) (4-5. ábra). Az N csoportban a 20 betegből csak 2 esetben emelkedett a GGT szint a normál érték felett az 1 hónapos ellenőrző vizsgálaton. A BI hatékonysága a kórházi felvételnél emelkedett vagy nem emelkedett GGT szintű betegek szérumszintjére a 4. ábrán látható.

4. Ábra. GGT and MCV values of patients in Groups E and N in different time points visualized by boxplots.

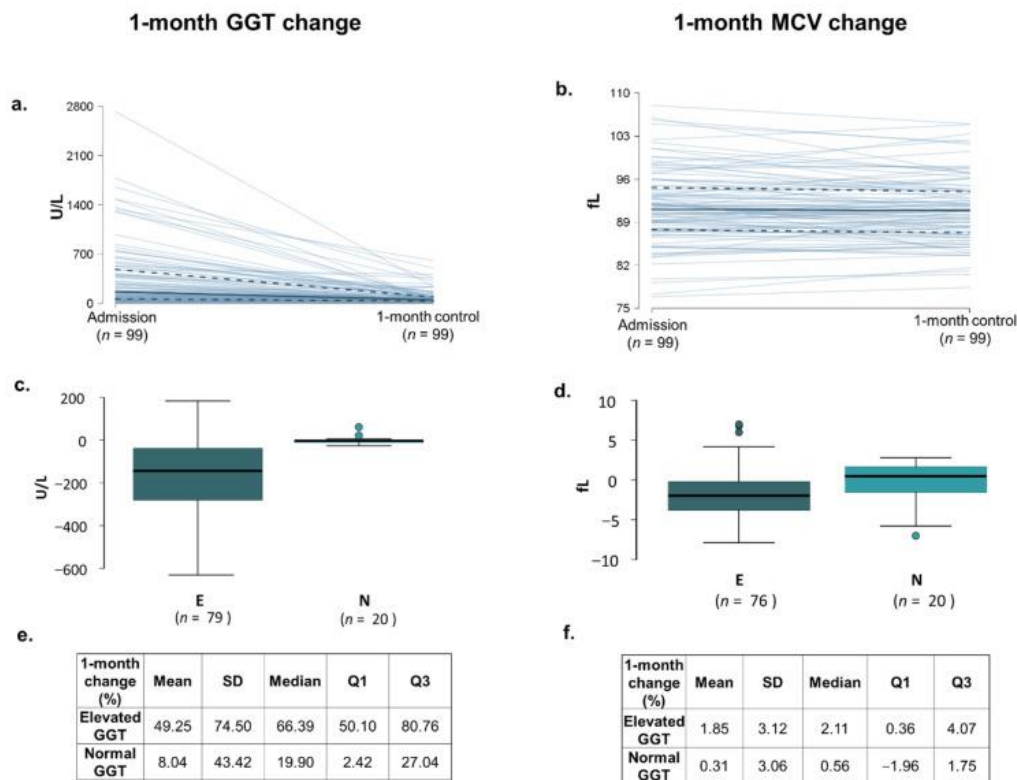


E – betegek magasabb felvételi GGT szinttel (a); N- betegek nem emelkedett GGT szinttel (b); GGT—gamma-glutamyltransferase; MCV—mean corpuscular volume. * $p < 0,01$

5. Az MCV érték szignifikáns csökkenést mutatott az in-hospital betegoktatást követően 1 hónappal

Az E csoportban a MCV átlagos értéke a kórházi elbocsátáskor $93,73 \pm 5,30$ fl volt, az ellenőrző vizsgálaton pedig $92,07 \pm 5,10$ fl, ami átlagosan $1,85 \pm 3,12\%$ -os csökkenést jelent ($p < 0,001$) (4-5. ábra). Senkinél sem volt makrocitózis ($MCV > 95$ fl) az 1 hónapos vizsgálaton.

5. Ábra. GGT és MCV értékek analízise. Az ábra a hazabocsátás és az 1-hónapos kontroll vizsgálat közötti változásokat mutatja.



(a,b) Vonalábra; median — Q1; 3 -----; (c,d) változás abszolút értékben; (e,f) változás százalékban. E: betegek emelkedett GGT értékkel; N: betegek nem emelkedett GGT értékkel. Megjegyzés: Az E kohorszban a hazabocsátási és 1-hónapos GGT értékeket analizáltuk, az N kohorszban a felvételi és 1-hónapos értékek. fL—femtoliter; U/L—unit/liter;

6. A betegek 75-80%-a tartózkodott a betegoktatást követően 1 hónapig az alkoholfogyasztástól

Az 1-hónapos vizsgálat során önkéntesen jelentették az alkoholfogyasztást, és a betegek többsége, 63/79 (80%) az E csoportban, míg 15/20 (75%) az N csoportban tartózkodott az alkoholfogyasztástól. Az 99 vizsgált betegből 3-at (mind az E csoportba tartozókat) újra fel kellett venni az alkohol okozta RAP miatt.

3.2.4. Diszkusszió

Általánosan ismert, hogy az alkohol abúza májsugorodáshoz vezethet, azonban kevésbé ismert tény az, hogy az alkoholos hasnyálmirigy-gyulladás az alkohol abúzusának egyik legfájdalmasabb és legsúlyosabb következménye, amely később krónikus hasnyálmirigy-gyulladáshoz vezethet. Valószínűleg az alkoholfogyasztástól való tartózkodás a legjobb megelőzés a visszatérő epizódok

ellen, mivel a legnagyobb kockázati tényező az alkoholfogyasztás folyamatosan növekvő mennyisége. Bár számos tanulmány kimutatta a BI-k alkoholos betegekre gyakorolt kedvező hatásait, azok struktúrája és gyakorisága továbbra is vitatott.

Következmények a betegek számára

A pszichológiai beavatkozások, például a BI-k beépítése a rendszeres bel- és járóbeteg-ellátásba elősegítheti az alkoholfogyasztástól való tartózkodást és megakadályozhatja a visszatérő epizódokat. Emellett ezeknek a kommunikációs módszereknek kiterjesztése szükséges a gyakorlatban dolgozó szakemberek körében, különösen a gasztroenterológiában és általános orvoslásban.

Kutatási következmények

Hosszú távú tanulmányok és RCT-k szükségesek a megfelelő BI struktúra és gyakoriságának azonosításához, hogy elérjük az alkoholfogyasztástól való tartózkodást és minimalizáljuk az alkohol okozta visszatérő hasnyálmirigy-gyulladás kockázatát.

Következtetés

A BI hatékony eszköz az alkoholfogyasztás csökkentésére és a visszatérő alkoholos hasnyálmirigy-gyulladás megelőzésére. Az előző megfigyelésekkel összhangban, a szérum GGT értékének csökkenése összefügg a szubjektív alkoholfogyasztás elkerülésével, így a GGT érték megbízható, könnyen használható klinikai marker lehet a betegek alkoholos szokásainak követésére egy alkoholos eredetű hasnyálmirigy-gyulladást követően.

3.3. A gyermekkori pankreatitisz bizonyítékokon alapuló kezelésének újbóli megfontolása

3.3.1. Háttér

Bár a gyermekkori akut pankreatitisz (PP) viszonylag ritka betegség, előfordulása folyamatosan nő. Ezért a terület szakértői fontosnak tartották a PP-re vonatkozó, bizonyítékokon alapuló irányelvek kidolgozását és közzétételét. Az alábbiakban egy esettanulmányt mutatunk be, amely egyértelműen bizonyítja a nemrégiben közzétett EPC/HPSG bizonyítékokon alapuló gyermekkori pankreatitisz irányelvek fontosságát.

4.3.2. Esettanulmány

17 éves betegünk egy helyi megyei kórház gyermekosztályára került első AP epizódja miatt. Az EBM-irányelvekben szereplő három kritériumból kettő pozitív volt (hasi fájdalom és legalább háromszoros hasnyálmirigy-enzim emelkedés). A 9. napon enyhe epeúti pankreatitisz és cholecystolithiasis diagnózisával bocsátották el, és hat héttel később kértek időpontot

cholecystectomiára. Három nappal később azonban súlyosbodó hasi fájdalommal és hányással visszatért a sürgősségi osztályra. A vérvizsgálatok az amiláz- és lipázaktivitás túlzott emelkedését mutatták (1599 U/L, illetve 9240 U/L). A kolesztatikus enzimek szintje is jelentősen emelkedett (GGT: 1114 U/L; ALP: 167 U/L). Mivel a képalkotó és laboratóriumi paraméterek cholangitist mutattak, a beteget egy tercier gyermekgyógyászati központba szállították, ahol sürgős endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfiát (ERCP) végeztek endoszkópos sphincterotómiával (EST). Az epekövet vagy az iszapot nem lehetett ballonsepréssel eltávolítani, spontán kőpasszázsra gyanakodtak. A beavatkozást követően a beteg állapota gyorsan romlott, átmenetileg az intenzív osztályra került. A gyermekosztályon csak átmeneti javulás következett be, a hasi komputertomográfiás (CT) vizsgálat kiterjedt hasnyálmirigy-nekrózisos folyadékgyülemet mutatott ki, ezért a beteget a hasnyálmirigy-központba szállították. A nasojejunális szondatáplálás sikeres volt, a szájon át történő táplálást azonban nem tolerálta. A hasi CT nagyméretű pszeudocisztát mutatott, amely a Wirsung-járat tágulatához kapcsolódott és gyomorszájékivezetési elzáródást okozott. A pszeudociszta endoszkópos ultrahangvezérelt drainázsát végezték, és két stentet helyeztek be. A beavatkozást követően állapota fokozatosan javult, másnap megkezdték a szájon át történő táplálást. Mivel a 27. napon teljesen tünetmentes volt, átvitték a sebészeti osztályra epehólyag-eltávolítás céljából. A beteg felépülése eseménytelenül zajlott, és a 30 napos kontrollvizsgálaton panaszmentesen jelentkezett. A négyhónapos utánkövetéskor a hasi CT-vizsgálat az álciszta visszafejlődését mutatta, következésképpen a stenteket eltávolították.

4.3.3. Diszkusszió

Néhány évtizeddel ezelőtt a klinikai gyakorlat általában a helyi szakértelemre támaszkodott, amelyet gyakran fiziológiai érvelés vezérelt. Az AP kezelésének fő szempontja a hasnyálmirigy nyugalomba helyezése volt, és a profilaktikus antibiotikum rutinszerű adása is a terápiás séma részét képezte. Az EBM koncepciója ellenére úgy tűnik, nehéz megváltoztatni ezeket a 30 éves klinikai mintákat. Az EBM fontosságának hangsúlyozására egy fiatal beteg esetét mutattuk be, akinek kezelése több fázisban is tartalmazott eltéréseket a bizonyítékokon alapuló irányelvektől (2. táblázat). A legfontosabb hiba az epehólyag-eltávolítás időzítésére vonatkozó döntés. Az azonos felvételen végzett cholecystectomiát nem úgy végezték el, ahogyan azt a PONCHO vizsgálat és a jelenlegi EBM-irányelv szerint kellett volna. Sajnálatos módon ezt követően recidiváló, közepesen súlyos epekárosodás lépett fel, amelyet túlzott pankreasz-nekrózis, pszeudociszta-képződés kísért, és a beteg több mint 48 órán át intenzív ápolásra is szorult. Esetünk megerősíti, hogy a PP kezelésében döntő fontosságú az EPC/HPSG irányelvek követése. A gyermekorvosoknak nem szabad félniük ettől, függetlenül attól, hogy az iránymutatásban szereplő bizonyítékok egy része felnőttekkel kapcsolatos tapasztalatokból származik. Ez az eset azt a kérdést is felveti, hogy a gyermekkor pankreatitist nem kellene-e egy hasnyálmirigy-központban kezelni.

2. Táblázat EPC/HPSG evidence-based guideline a gyermekkori pankreatitisz ellátására

NA* - not applicable.

	EPC/HPSG guideline	Első AP epizód	Második AP epizód	
			1. fázis	2. fázis
Etiológia screening	AP-II.1.	IGEN	IGEN	NA*
Folyadék terápia	AP-V.1.	IGEN	IGEN	IGEN
Antibiotikum terápia	AP-V.4.1.	NEM	IGEN	IGEN
Táplálás	AP-V.3.1	NEM	NEM	IGEN
Képpalkotás	AP-IV.1-2.	IGEN	IGEN	IGEN
Cholecystektómia	AP-VI.3.	NO	NA*	IGEN
ERCP	AP-VI.1	NEM	IGEN	NA*
Pseudociszta	AP-VII.5.	NA*	NA*	IGEN

AP-II.1. A diagnózis felállítása után figyelembe veendő etiológiai tényezők a következők: epeúti és hasnyálmirigy-rendellenességek, gyógyszeres kezeléssel összefüggő, szisztémás alapbetegség, trauma, genetikai hajlam, fertőzés, anyagcserezavarok és autoimmun pankreatitisz. (GRADE 1/C, teljes egyetértés).

AP-V.1. AP esetén a folyadékpótló terápia kezdeti választása a dextróz tartalmú kristalloidok adása. (GRADE 2/B, teljes egyetértés).

AP-V.4.1. Függetlenül a pankreatitisz súlyosságától vagy a meglévő nekrozis súlyosságától, a profilaktikus antibiotikumok rutinszerű alkalmazása nem ajánlott AP-ben. (Felnőtteknél a bizonyítékok szintje: GRADE 1/B, erős egyetértés). **AP-V.4.2.** Szisztémás fertőző szövődmények, epekőgyulladás vagy gyaníthatóan fertőzött hasnyálmirigy-nekrozis esetén antibiotikus kezelés javasolt. (GRADE 1/B, teljes egyetértés).

AP-V.3.1. A szájon át történő táplálás a tolerálhatóságnak megfelelően azonnal elkezdhető, még szisztémás gyulladás jelenlétében és az amiláz- vagy lipázértékek csökkenése előtt is. (Felnőtteknél a bizonyítékok szintje: GRADE 2/B, teljes egyetértés). Ha a megfelelő szájon át történő táplálás nem tolerálható, vagy a szükséges kalóriamennyiséget 72 órán belül nem lehet szájon át történő táplálással elérni, szondatáplálás javasolt. (Felnőtteknél a bizonyítékok szintje: GRADE 1/A, teljes egyetértés).

AP-IV.1. A transzabdominális ultrahangvizsgálat ajánlott első választandó képalkotó eljárásként a gyermekkori AP-ben. (GRADE 1/B, teljes egyetértés). **IV.2.** AP-IV.2. A kontrasztanyaggal megerősített hasi CT a felnőtt irányelveknek megfelelően ajánlott klinikai állapotromlás esetén gyermekeknél. (Felnőtteknél a bizonyítékok szintje: GRADE 1/C, teljes egyetértés).

AP-VI.3. Komplikáció nélküli epés pankreatitisz esetén az epekő eltávolítása az indexfelvétel során javasolt, ha lehetséges, vagy ha nem lehetséges, az első felvételt követő 30 napon belül enyhe epekőszövődményekkel járó AP esetén gyermekeknél. (Felnőtteknél a bizonyítékok szintje: GRADE 1/B, teljes egyetértés; gyermekgyógyászati bizonyíték szintje: GRADE 1/C, teljes egyetértés).

AP-VI.1. Az ERCP epeúti pankreatitiszben és cholangitisben szenvedő betegeknél javallott. (Felnőtteknél a bizonyítékok szintje: GRADE 1/B, teljes egyetértés).

AP-VII.5. Ha a hasnyálmirigy pseudociszták tüneteket okoznak, tapasztalt központokban az endoszkópos beavatkozás legyen az első választandó terápia. (Felnőtteknél a bizonyítékok szintje: GRADE 1/C, teljes egyetértés).

3.4. A testtömeg-index és klinikai kimenetek közötti összefüggés cisztás fibrózisban szenvedő betegekben

3.4.1. Célkitűzés

Nem világos, hogy CF esetén van-e előnye annak, ha a testsúlyt a normál tartományon felül növeljük. Például a tüdőgyulladásban bekövetkező halálozás a jelentések szerint alacsonyabb a CF nélküli, elhízott egyéneknél, ami az elhízás túlélési paradoxonként ismert. Az ismerethiány betöltése érdekében az irodalom szisztematikus áttekintése és metaanalízise révén a klinikailag jelentős kimenetek, például a tüdőfunkció, a PI és a CFRD különbségeinek értékelésére törekedtünk a CF-betegeknél, akiknek megváltozott a BMI-jük és/vagy testösszetételük.

3.4.2. Módszerek

E szisztematikus áttekintés és metaanalízis áttekintési protokollját prospektív módon regisztrálták a PROSPERO-ban. A protokollunktól való egyetlen eltérés a *Pseudomonas aeruginosa* kolonizáció előfordulásának hozzáadása volt. Az eredményekről a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) jelentési útmutatóval összhangban számoltunk be.

Tanulmányok kiválasztása

Az irodalomkutatást 2020. november 2-án végeztük a MEDLINE (a PubMed-en keresztül), az Embase és a Cochrane Central Register of Controlled Trials (a kontrollált vizsgálatok központi nyilvántartása) adatbázisokban. A fő keresőkifejezések között szerepelt a cisztás fibrózis, testszír, testtömeg és testsúly korlátozás nélkül. Ketten (R.N. és P.P.) egymástól függetlenül, két példányban végeztük a szelekciót a referenciakezelő szoftver (Endnote X9 szoftver; Clarivate Analytics; 2019) segítségével. A duplikátumok eltávolítását automatikusan, majd ezt követően manuálisan végeztük el. A közlemények kiválasztása cím, absztrakt és teljes szöveg alapján történt, előre meghatározott szabályrendszer alapján. Az esetleges nézeteltéréseket a 2 bíráló közötti konszenzussal oldottuk fel.

Beválasztási kritériumok

Kohort tanulmányok, esetsorozatok és klinikai vizsgálatok vagy konferencia-összefoglalók voltak alkalmasak; az esetjelentéseket és az eredeti adatokkal nem rendelkező cikkeket kizártuk a szisztematikus áttekintésünkben. A kutatási kérdést a populáció, expozíció, összehasonlító tényező és eredmények keretrendszerének felhasználásával fogalmaztuk meg. A 2 évnél idősebb, CF-vel diagnosztizált betegeket nemtől, transzplantációs státusztól, CFTR-modulátor terápiától vagy társbetegségektől függetlenül, megváltozott testösszetételű (BMI, FFM és FM értékek a referencia tartományokon kívül, pl. alultáplált, túlsúlyos és elhízott) betegekkel hasonlítottuk össze, akiknél a

mért paraméterek a referencia tartományokon belül voltak. A BMI vagy a testösszetétel és a klinikai kimenetel közötti összefüggésről szóló együttthatókról beszámoló cikkek szintén elfogadhatóak voltak.

A táplálkozási kategóriákat a tanulmány definíciója alapján fogadtuk el; azonban szigorúan az Egészségügyi Világszervezet¹⁸ által ajánlott küszöbértékeket kívántuk követni: alulsúlyos (BMI <18,5), normál testsúlyú (BMI = 18,5-24,9), túlsúlyos (BMI ≥25) és elhízott (BMI ≥30), amennyiben lehetőség volt a külön elemzésre. Az alultáplált csoportot (BMI <20) a nem alultáplált csoporttal (≥20) is összehasonlítottuk, és alcsoport-elemzéseket végeztünk a résztvevők életkora alapján (felnőttek, gyermekek és vegyes populáció).

Az elsődleges kimenetek közé tartozott a tüdőfunkció (a kilégzés első másodpercében mért erőltetett kilégzési térfogat [FEV1%]), a PI és a CFRD. A PI és a CFRD diagnózisát a bevont tanulmányokban használt meghatározások szerint határozták meg. Másodlagos kimenetként a metabolikus státusszal kapcsolatos paramétereket vizsgáltuk, beleértve az éhgyomri glükóz, az éhgyomri inzulin, a hemoglobin A1c (HbA1c), a koleszterin- és trigliceridszinteket, valamint további kimenetként a *P. aeruginosa* kolonizációt.

Adatextrakció

Ketten közülünk (R.N. és D.K.) egymástól függetlenül extraháltuk az adatokat egy szabványosított adatgyűjtő lapra (Excel 2019; Microsoft Corp.), és az adatkivonást egy másik munkatársunk (B-M.D.) validálta. A következő adatokat vontuk ki minden egyes támogatható cikkből: a tanulmány neve, első szerző, a publikáció éve, digitális objektumazonosító (DOI), felvételi időszak, nemi megoszlás, életkori megoszlás, genotípus, betegszám és az érdeklődésre számot tartó kimenetek átlag- vagy mediánértékei. A BMI vagy a testösszetétel és a klinikai állapot összefüggéseire vonatkozóan korrelációs együttthatókat is nyertünk. A támogatható tanulmányok többsége keresztmetszeti vizsgálat volt. A longitudinális tanulmányok esetében csak a kiindulási adatokat gyűjtöttük össze. Az átfedő populációk esetében a legtöbb beteggel dolgozó tanulmányt választottuk ki az egyes kimenetekhez.

Risk of bias értékelése

A Cochrane Prognosis Methods Group ajánlásai alapján ketten (R.N. és P.P.) alkalmaztuk a QUIPS (Quality in Prognostic Studies) eszközt, hogy a bevont tanulmányokban az egyes kimenetek esetében külön-külön értékeljük az elfogultság kockázatát. Minden nézeteltérést konszenzus alapján oldottunk fel.

Statisztikai elemzés

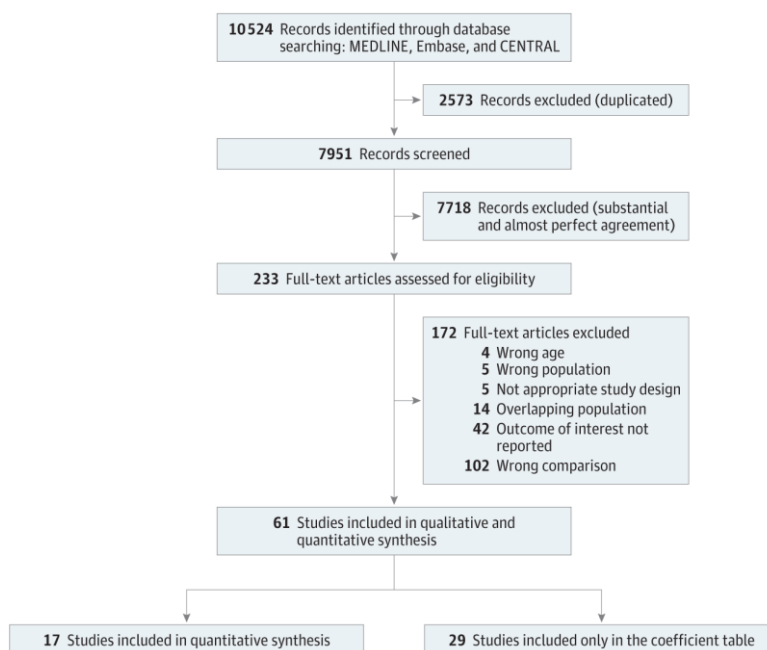
Valamennyi elemzésben véletlen hatású modellt alkalmaztunk a DerSimonian-Laird becsléssel. A dichotóm kimenetek esetében összevont esélyhányadosokat (OR) számoltunk a megfelelő 95%-os CI-kkel. A folyamatos kimenetek esetében az összesített átlagos különbséget (súlyozott átlagos különbség [WMD]) számították ki. A metaanalízisek eredményei erdődiagramon jelennek meg. A statisztikai heterogenitást az I² és a χ^2 tesztek segítségével elemeztük, hogy valószínűségi értékeket kapjunk; a $P < 0,10$ értéket jelentős heterogenitást jelzett. A mérsékelt (30%-60%), jelentős (50%-90%) és jelentős (75%-100%) heterogenitást jelentő I²-értékek a Cochrane Collaboration ajánlásai alapján készültek. Érzékenységi elemzéseket is végeztek 1 tanulmány kihagyásával és az összefoglaló OR vagy WMD 95%-os CI-vel történő kiszámításával annak vizsgálatára, hogy van-e összefüggés egyetlen tanulmány és a végső becslés között. A publikációs torzítás ellenőrzésére a tölcsér diagramok vizuális vizsgálatát végezték el Egger-tesztekkel. A statisztikai elemzéseket a Stata 16 SE verziójával (StataCorp LLC) végeztük. A folytonos változók esetében a P-értékek kiszámítása 2-tailed unpaired elemzéssel történt. Az eredményeket szignifikánsnak tekintettük, ha a $P < 0,05$.

3.4.3. Eredmények

Szelekció

A szisztematikus irodalomkutatás 10 524 rekordot eredményezett. A duplikátumok eltávolítása után 7951 rekordot szűrtek ki; ezek közül 61 rekordot vontak be a kvalitatív elemzésbe, 16 teljes szövegű cikket és 1 konferencia-összefoglalót pedig a kvantitatív elemzésbe. A 61 tanulmány közül 33 tartalmazott korrelációs együtthatókat, amelyek közül 29 nem a BMI-kategóriák szerint jelentette az érdeklődésre számot tartó eredményeket.

6.Ábra. Szelekciós folyamat



Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) szelekciós ábra.

Közlemények jellemzői

A szisztematikus áttekintésbe és metaanalízisbe összesen 9114 beteget tudtunk bevonni. A 9114 betegből 5301-et a BMI-kategóriák alapján analizáltuk, és korrelációs együtthatókat közlő tanulmányokból 3813 beteget gyűjtöttünk össze. Öt tanulmány csak gyermekeket (<18 év), 13 tanulmány csak felnőtteket, 14 tanulmány pedig vegyes korosztályt vizsgált. A gyermekek becsült aránya (a vegyes populációjú tanulmányok nem adták meg a gyermekek számát) 30%. A BMI átlagértékei (SD) az elemzett csoportokban 18,5 (1,7) és 34,8 (5,7) között mozogtak.

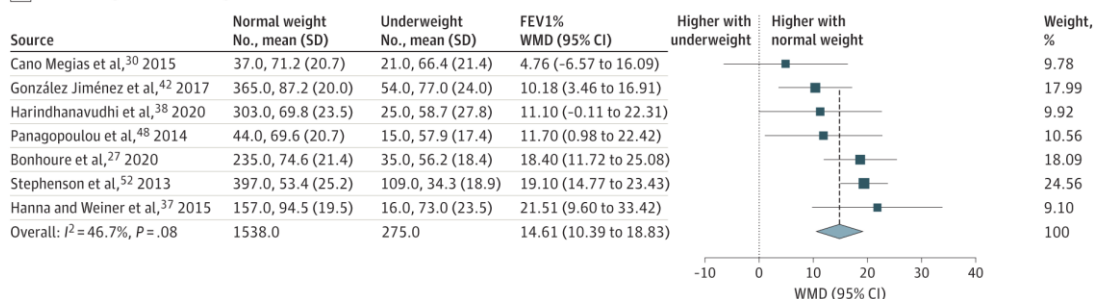
Elsődleges eredmények

Erőltetett kilégzési térfogat a kilégzés első 1 másodpercében

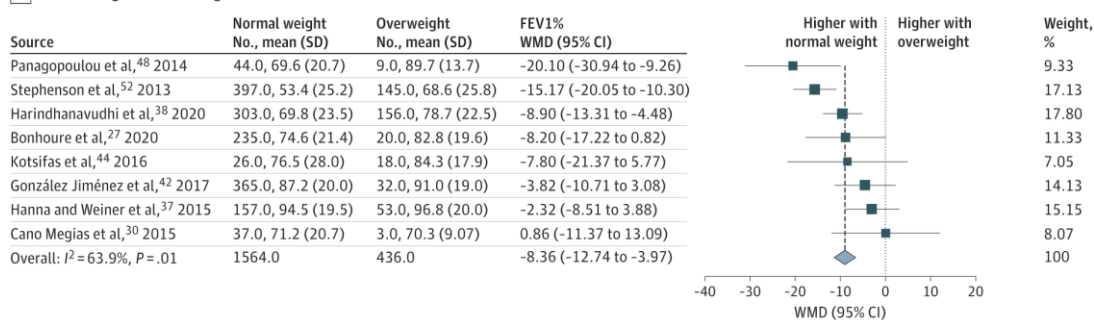
A legtöbb tanulmány (54/61) a FEV1%-ot a tüdőfunkció mutatójaként közölte. A kvantitatív szintézisbe összesen 13 tanulmányt vontunk be. Eredményeink alapján a normálisnak tekintett testsúlyú betegek FEV1%-értékei szignifikánsan magasabbak voltak az alultápláltakhoz képest (MD, 14,61%; 95% CI, 10,39%-18,83%). A normálisnak tekintett BMI-vel rendelkező betegekhez képest jobb tüdőfunkciót észleltünk a túlsúlyos (82,96% vs 74,60%; MD, -8,36%; 95% CI, -12,74% -3,97%) vagy elhízott (84,63% vs 72,57%; MD, -12,06%; 95% CI, -23,91% -0,22%) betegeknél (7. ábra).

7.Ábra. Tüdőfunkció különböző BMI kategóriákban

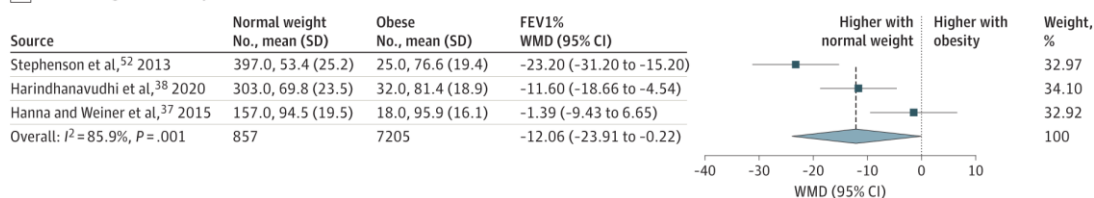
A Normal weight and underweight



B Normal weight and overweight



C Normal weight and obesity



A normál testsúlyú betegek összehasonlítása az alultápláltakkal (mérsékelt heterogenitás észlelve) (A), a normál testsúlyúak a túlsúlyosakkal (jelentős heterogenitás észlelve) (B) és a normál testsúlyúak az elhízottakkal (jelentős heterogenitás észlelve) (C). A FEV1% az erőltetett kilégzési térfogatot jelöli a kilégzés első másodpercében; WMD, súlyozott átlagos különbség. A négyzetek mérete arányos az egyes tanulmányok súlyával. A vízszintes vonalak az egyes tanulmányok 95%-os CI-jét jelzik; a rombusz az összevont becslés 95%-os CI-vel.

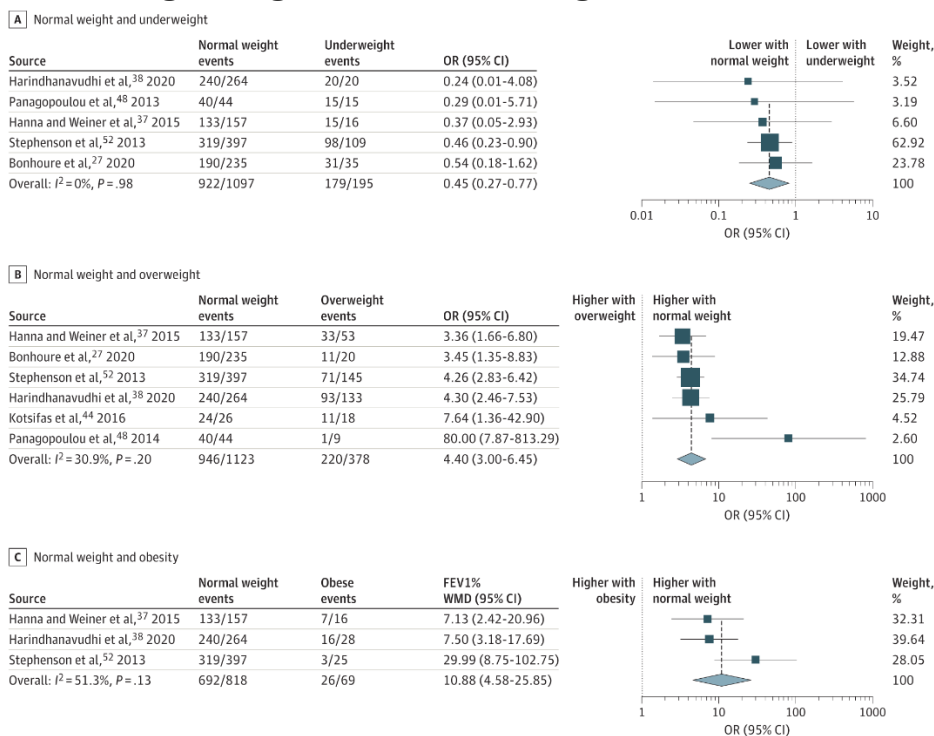
Öt tanulmány vizsgálta a tüdőfunkció és az FFM közötti kapcsolatot, és valamennyi tanulmány az FFM és a tüdőfunkció közötti összefüggésről számolt be. A legtöbb (39/42 [92,9%]) kivont korrelációs együttható szignifikáns összefüggést jelzett a BMI vagy a testösszetétel paramétereit és a FEV1% között.

Exokrin hasnyálmirigy elégtelenség (PI)

Eredményeink azt mutatták, hogy a normál BMI alacsonyabb esélyt jelent a PI-re az alultápláltakhoz képest (OR, 0,45; 95% CI, 0,27-0,77), és nagyobb valószínűséggel jár a PI-re a túlsúlyosokhoz (OR, 4,40; 95% CI, 3,00-6,45) és az obezekhez (OR, 10,88; 95% CI, 4,58-25,85)

képeket (8. ábra). Az alultáplált felnőtteknél szignifikánsan nagyobb volt a PI esélye (OR, 3,16; 95% CI, 1,97-5,06) a normál testsúlyúakhoz képest (teljes OR, 2,54; 95% CI, 1,53-4,23).

8.Ábra. Exokrin elégtelenség különböző BMI kategóriákban



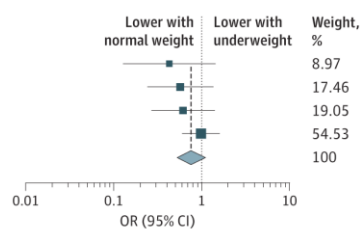
A normál testsúlyú és a kórosan sovány (A), a normál testsúlyú és a túlsúlyos (B), valamint a normál testsúlyú és az elhízott (C) betegek összehasonlítása. Az OR az esélyhányadost jelzi. A négyzetek mérete arányos az egyes tanulmányok súlyával. A vízszintes vonalak az egyes tanulmányok 95%-os CI-jét jelzik; a rombusz az összevont becslés 95%-os CI-vel.

Eredményeink arra utalnak, hogy a CFRD gyakoribb az alultáplált betegek körében, mint a normál testsúlyúaknál (31% vs. 29,4%; OR, 0,76; 95% CI, 0,53-1,09). Ezenkívül a normál BMI a CFRD nagyobb esélyével jár együtt a túlsúlyosokhoz képest (OR, 1,49; 95% CI, 1,10-2,00) (9. ábra). Az alcsoport-elemzés alapján az általános összehasonlítás a CFRD szignifikánsan magasabb esélyét mutatta az alacsonyabb BMI-vel rendelkező betegeknek a normál BMI-vel rendelkezőkhöz képest (OR, 1,43; 95% CI, 1,04-1,9).

9.Ábra. CF-hez társuló diabetes mellitus különböző BMI kategóriákban

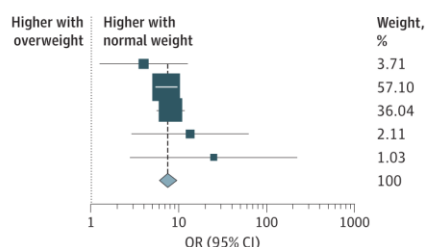
A Normal weight and underweight

Source	Normal weight events	Underweight events	OR (95% CI)
Panagopoulou et al, ⁴⁸ 2014	12/44	7/15	0.43 (0.13-1.44)
Bonhoure et al, ²⁷ 2020	34/235	8/35	0.57 (0.24-1.36)
Harindhanavudhi et al, ³⁸ 2020	144/300	15/25	0.62 (0.27-1.41)
Stephenson et al, ⁵² 2013	97/397	27/109	0.98 (0.60-1.61)
Overall: $I^2 = 0\%$, $P = .46$	287/976	57/184	0.76 (0.53-1.09)



B Normal weight and overweight, including obesity

Source	Normal weight events	Overweight events	OR (95% CI)
Kotsifas et al, ⁴⁴ 2016	4/26	4/18	0.64 (0.14-2.97)
Harindhanavudhi et al, ³⁸ 2020	144/300	62/156	1.40 (0.95-2.07)
Stephenson et al, ⁵² 2013	97/397	24/145	1.63 (0.99-2.67)
Bonhoure et al, ²⁷ 2020	34/235	1/20	3.21 (0.42-24.80)
Panagopoulou et al, ⁴⁸ 2014	12/44	0/9	7.31 (0.40-135.18)
Overall: $I^2 = 0\%$, $P = .54$	291/1002	91/348	1.49 (1.10-2.00)



A normál súlyú és a kórosan sovány (A), valamint a normál súlyú és a túlsúlyos, illetve elhízott betegek összehasonlítása. Az OR az esélyhányadost jelzi. A négyzetek mérete arányos az egyes tanulmányok súlyával. A vízszintes vonalak az egyes tanulmányok 95%-os CI-jét jelzik; a rombusz az összevont becslés 95%-os CI-vel.

Másodlagos végpontok

A glükózanyagcsere-állapot mutatói, mint például az éhgyomri glükóz, az éhgyomri inzulin és a HbA1c szintek nem különböztek jelentősen a BMI-kategóriák között. Hipotézisünknek megfelelően azonban a normál testsúlyú betegekhez képest a túlsúlyos vagy elhízott betegek összkoleszterinszintje (0,11 vs 0,09 mg/dl; MD, -0,02 0,41 mg/dl; 95% CI, -0,03-0,01) és trigliceridszintje (0,03 vs 0,02 mg/dl MD, -0,005; 95% CI, -0,009-0,0005) szignifikánsan magasabb volt. A normál súlyú és az alultáplált betegek összehasonlításában mind a koleszterinszint (MD, 0,008 mg/dl; 95% CI, 0,004-0,013), mind a trigliceridszint (MD, 0,003 mg/dl; 95% CI, 0,001-0,006) szignifikánsan magasabb volt a normál súlyú csoportban.

A vizsgálatok minőségének értékelése

A FEV1% tekintetében a támogatható tanulmányok 23%-át (13-ból 3) magas kockázatúnak, 46%-át (13-ból 6) pedig közepes kockázatúnak értékelték. Magas kockázatot mutattak ki a PI (56% [5 a 9-ből]) és a CFRD (57% [4 a 7-ből]) esetében.

3.4.4. Diszkusszió

Eredményeink arra utalnak, hogy a magasabb BMI kedvező klinikai kimenetellel jár a CF-betegeknél. Mind a túlsúly, mind az elhízás klinikailag szignifikánsan jobb tüdőfunkcióval

jár a normál testsúlyúakhoz képest. Ennek egyik lehetséges magyarázata lehet a túlsúlyos egyének magasabb FFM aránya, amely magasabb FEV1%-kal és fizikai jólléttel jár együtt. Arról is beszámoltak, hogy a CF-ben szenvedő, túlsúlyos betegeknek jelentősen kevesebb exacerbációjuk van, ami hozzájárulhat az étvágytalansághoz. Minél rosszabb a tüdő állapota, annál magasabb a REE szintje. Továbbá a PI-ben szenvedő betegeknél a jelentések szerint magasabb volt a REE, mint a megfelelő hasnyálmirigyműködéssel rendelkezőknél. Ezen adatok alapján feltételeztük, hogy a túlsúly fedezheti a krónikus gyulladás során megnövekedett energiaszükségletet.

Konklúzió

Eredményeink arra utalnak, hogy a tápláltsági állapot fontos szerepet játszik a szervi funkciók fenntartásában CF-ben szenvedő betegeknél. Mivel megállapítottuk, hogy a magasabb BMI jobb klinikai paraméterekkel jár együtt, azt tanácsoljuk a klinikusoknak, hogy gondolják át a jelenleg ajánlott cél BMI (22 nőknél és 23 férfiaknál) növelését. A BMI-t növelő táplálkozási stratégia alkalmazását, legalább a normál BMI felső határának eléréséig, be kell építeni a napi protokollba. Eredményeink azt sugallják, hogy a testösszetétel (FFM és FM) gondos értékelését be kell építeni a mindennapi klinikai gyakorlatba. A magasabb BMI, a magasabb FM és a magas zsírtartalmú étrend lehetséges káros hatásainak vizsgálatához hosszú távú nyomon követéssel járó vizsgálatokra van szükség. További megfigyeléses vizsgálatokra van szükség, amelyek a testösszetétel (FFM és FM) főbb összetevőire összpontosítanak a BMI-vel együtt.

5. Diszkusszió

Ebben a dolgozatban kihangsúlyoztuk a protokollok szerinti ellátás és az irányelvek alkalmazásának fontosságát és szükségességét a leghatékonyabb és mégis biztonságos betegellátás elérése érdekében. A protokollizált ellátás a klinikai megközelítések közötti különbségek csökkentését is eredményezi világszerte.

Az irányelvek betartásának fontosságát egy fiatal, visszatérő epeúti AP-ben szenvedő nőbeteg bemutatásán keresztül hangsúlyoztuk, ahol a beteg kezelése nem a legfrissebb ajánlásoknak megfelelően történt, ami egészségügyi szövődményekhez, kórházi elfoglaltsághoz és magas költségekhez vezetett.

Eredményeink alapján az AP-ben alkalmazott elbocsátási protokollok alkalmazása jelentősen csökkentheti a kórházi tartózkodást anélkül, hogy növelné a visszafogadás kockázatát. A vizsgálat

megállapította, hogy a protokollok alapján elbocsátott betegek CRP-értékei magasabbak voltak, ami arra utal, hogy az orvosok magabiztosabbak voltak az elbocsátási döntések meghozatalában. A CRP-érték nem tudta megjósolni az újrafelvételt, így a betegek elbocsátása nem az abszolút CRP-értéktől vagy a csökkenés mértékétől, hanem a tendencia irányától függ.

Egy másik vizsgálatunkban egy klinikailag igen releváns betegcsoportra, nevezetesen az alkohol okozta AP-ben szenvedő betegekre összpontosítottunk, ahol a visszatérő esetek gyakorisága négy éven belül elérheti a 80%-ot. A folyamatos alkoholfogyasztás a RAP legnagyobb kockázati tényezője. Az alkoholtól való tartózkodás a leghatékonyabb megelőzési módszer, de ezt olykor nehéz lehet elérni. Számos tanulmány kimutatta a rövid beavatkozások (BI) előnyeit az alkoholfogyasztás csökkentésében és a RAP megelőzésében. A BI-k szerkezetét és gyakoriságát még mindig vitatják, de a pszichológiai megközelítések ígéretesnek bizonyultak az alkohol- és dohányzási szokások csökkentésében. Cikkünk azt sugallja, hogy a BI-k beépítése a rendszeres járóbeteg- és fekvőbeteg-ellátásba elősegítheti az absztinenciát és megelőzheti a visszatérő epizódokat. Longitudinális vizsgálatokra és randomizált, kontrollált kísérletekre van szükség a leghatékonyabb BI-k azonosításához és az alkohol okozta RAP kockázatának minimalizálásához.

Végezetül javasoltuk a CF-betegeknél a jelenlegi táplálkozási ajánlás újragondolását. Megállapítottuk, hogy a normálisnál magasabb BMI jobb klinikai eredményekkel jár, mint például jobb tüdőfunkció, kisebb esély az exokrin és endokrin hasnyálmirigy-elégtelenségre. Ebben a tekintetben a cél BMI-t a jövőben módosítani lehetne, különös tekintettel a testösszetétel elemeire is, mint például az FFM vagy az FM. Meg kell jegyeznünk, hogy a magasabb koleszterin-, LDL-szint hosszú távú következményeit az elemzett populáció viszonylag alacsony átlagéletkora miatt nem lehetett vizsgálni.