



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας,  
Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική εργασία**

«Η ενδοσκοπική παγκρεατική σφιγκτηροτομή στο δύσκολο καθετηριασμό του  
χοληδόχου πόρου: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση»

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Η. ΤΣΙΑΟΥΣΗΣ**

**ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ – ΗΠΑΤΟΛΟΓΟΣ**

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή**

Δοξάνη Χρυσούλα MD, MSc, PhD, Εργαστήριο Βιομαθηματικών, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Διευθυντής  
Νεφρολογικής Κλινικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ζιντζαράς Ηλίας, Καθηγητής Βιομετρίας-Βιομαθηματικών, Διευθυντής Εργαστηρίου,  
Βιομαθηματικών, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**ΛΑΡΙΣΑ, ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2021**

**UNIVERSITY OF THESSALY**  
**FACULTY OF HEALTH SCIENCES**  
**SCHOOL OF MEDICINE**

POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM (MSc) «Research Methodology in  
Biomedicine, Biostatistics and Clinical Bioinformatics»

**MASTER THESIS**

«Endoscopic transpancreatic papillary sphincterotomy for difficult biliary cannulation:  
A systematic review and metanalysis»

**Tsiaousis I Georgios**

**Supervisors:**

Chrysoula Doxani, MD, MSc, PhD, Laboratory of Biomathematics, University of  
Thessaly, School of Medicine

Ioannis Stefanidis, Professor in Internal Medicine-Nephrology, Head, Nephrology  
Department, University of Thessaly, School of Medicine

Elias Zintzaras, Professor in Biomathematics-Biometry, Head, Laboratory of  
Biomathematics, University of Thessaly, School of Medicine

**LARISSA, FEBRUARY 2021**

<b>Περιεχόμενα</b>	<b>σελ</b>
<b>Περίληψη.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Εισαγωγή.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Μέθοδοι.....</b>	<b>7</b>
2.1. Στρατηγική αναζήτησης - κριτήρια επιλογής μελετών .....	7
2.2. Αξιολόγηση Κινδύνου μεροληψίας.....	8
2.3. Στατιστικές μέθοδοι.....	8
<b>3. Αποτελέσματα.....</b>	<b>8</b>
<b>4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>13</b>
<b>Βιβλιογραφικές αναφορές.....</b>	<b>14</b>

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία αποτελεί ενδοσκοπική πράξη διαγνωστική και θεραπευτική για ένα ευρύ φάσμα παθήσεων του παγκρέατος και των χοληφόρων. Προϋπόθεση για τη διενέργεια και της εξέτασης είναι ο επιτυχής καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου, που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποδειχθεί δύσκολος. Στις περιπτώσεις δύσκολου καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου προηγμένες τεχνικές όπως η παγκρεατική σφιγκτηροτομή και η χρήση διπλού οδηγού σύρματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

**Στόχοι:** Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ελέγχεται η αποτελεσματικότητα και συγκρίνεται το ποσοστό επιτυχούς καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου με τη χρήση των προηγμένων τεχνικών καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου.

**Μέθοδοι:** Έγινε συστηματική ανασκόπηση των προοπτικών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με δεδομένα για την παγκρεατική σφιγκτηροτομή και τη χρήση διπλού οδηγού σύρματος προκειμένου για τον καθετηριασμό του χοληδόχου πόρου. Τα αποτελέσματα των μελετών αναλύθηκαν με το μοντέλο των σταθερών και των τυχαίων επιδράσεων.

**Αποτελέσματα:** Εντοπίστηκαν 870 εγγραφές στις βάσεις δεδομένων: 50 στην EMBASE, 195 στην PubMed, 109 στην Scopus και 516 στη Cochrane. Μετά από τη διαλογή των μελετών χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση τα αποτελέσματα 3 κλινικών προοπτικών μελετών. Η ετερογένεια των μελετών ήταν μετρίου βαθμού  $I^2=54$ . Το ποσοστό επιτυχούς καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου στις ομάδες TPS και DGW ήταν 84.6-94.1% και 58.8-91.2% αντίστοιχα. Η ομάδα TPS είχε υψηλότερο ποσοστό επιτυχούς καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου σε σχέση με την ομάδα DGW [OR=2.96 (95% CI: 1.00 – 8.79), P=0.05].

**Συμπέρασμα:** Η TPS είναι πιο αποτελεσματική για τον καθετηριασμό του χοληδόχου πόρου σε περιπτώσεις δύσκολου ή και ανέφικτου καθετηριασμού του σε σύγκριση με τη μέθοδο DGW.

**Λέξεις κλειδιά:** ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία, παγκρεατική σφιγκτηροτομή, συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση.

## **Abstract**

**Introduction:** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is an endoscopic diagnostic and therapeutic procedure for a wide range of biliary and pancreatic diseases. A prerequisite for the examination is the successful biliary cannulation, which in some cases can be difficult. In cases of difficult bile duct access, advanced techniques such as transpancreatic sphincterotomy and the use of a double guidewire may be used.

**Objectives:** In the present systematic review and meta-analysis the effectiveness and the rate of successful bile duct cannulation with the use of advanced techniques are analyzed.

**Methods:** Prospective randomized clinical trials with data on transpancreatic sphincterotomy and the use of a double guidewire for bile duct catheterization were systematically reviewed. The results of the studies were analyzed with the model of fixed and random effects.

**Results:** 870 database entries detected: 50 at EMBASE, 195 at PubMed, 109 at Scopus and 516 at Cochrane. After screening the studies, the results of 3 clinical prospective studies were included in the meta-analysis. The heterogeneity of the studies was moderate  $I^2 = 54$ . The bile duct catheterization rate in the TPS and DGW groups was 84.6-94.1% and 58.8-91.2% respectively. The TPS group had a higher rate of successful bile duct catheterization than the DGW group [OR=2.96 (95% CI: 1.00 – 8.79), P=0.05].

**Conclusion:** TPS is more effective for catheterization of the bile duct in cases of difficult catheterization compared to the DGW method.

**Keywords:** endoscopic retrograde cholangiopancreatography, pancreatic sphincterotomy, systematic review, meta-analysis.

## 1. Εισαγωγή

Η σύνθεση και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων που προέρχονται από διαφορετικές μελέτες, σε ένα δυναμικό περιβάλλον αυξανόμενων και πολλές φορές αντικρουόμενων επιστημονικών πληροφοριών, καθίσταται απαραίτητη προκειμένου για την αξιολόγηση των μελετών και τη διασφάλιση της ορθής λήψης έγκυρων αποφάσεων που αφορούν τη δημόσια υγεία και την κλινική πράξη. Η συστηματική ανασκόπηση (systematic review) και η μετα-ανάλυση (meta-analysis) χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση των δεδομένων και την εξαγωγή συμπερασμάτων που καθορίζουν τη σχέση μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης προκειμένου να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη.

Στην περιγραφική ανασκόπηση (narrative review) η υποκειμενικότητα στην επιλογή των μελετών, η ανομοιογένεια των πρωτογενών δεδομένων και ενδεχομένως η εσφαλμένη ερμηνεία της έκβασης οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις στην εξαγωγή επισφαλών συμπερασμάτων.

Αντιθέτως, η χρήση της συστηματικής ανασκόπησης μειώνει την πιθανότητα σφάλματος και περιγράφει με σαφήνεια τους περιορισμούς και τα σφάλματα που ενδεχομένως υπάρχουν στις επιμέρους μελέτες. Η συστηματική ανασκόπηση αποτελεί σημαντικό εργαλείο αντικειμενικής προσέγγισης της βιβλιογραφίας σχετικά με μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση και αποβλέπει στην αναγνώριση, την εκτίμηση και την επιλογή, με σαφώς καθορισμένα κριτήρια των καλύτερα μεθοδολογικά σχεδιασμένων μελετών. Η μετα-ανάλυση αποσκοπεί στη σύνθεση και στατιστική ανάλυση δεδομένων, τα οποία προέρχονται από ανεξάρτητες μελέτες που επιλέχθηκαν έπειτα από τη συστηματική ανασκόπηση με σκοπό την εξαγωγή σαφέστερων συμπερασμάτων (1).

Η διατύπωση της επιστημονικής υπόθεσης που αφορά στη σχέση μεταξύ του μελετώμενου προσδιοριστή και της συχνότητας εμφάνισης μιας έκβασης, λαμβάνοντας υπόψη και την ύπαρξη τυχόν συγχυτικών παραγόντων αποτελεί το πρώτο και πλέον κριτικό στάδιο. Στις κλινικές δοκιμές, η τυχαιοποίηση περιορίζει σημαντικά την επίδραση των συγχυτικών παραγόντων. Ο καθορισμός του τρόπου μέτρησης τόσο της έκθεσης όσο και της έκβασης είναι σημαντικός ώστε να διασφαλιστεί ο έλεγχος της καθολικής εφαρμογής στις επιμέρους μελέτες (1).

Στη συστηματική ανασκόπηση καθορίζονται και εφαρμόζονται κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών, τα οποία προσδιορίζουν τα χαρακτηριστικά των μελετών που ανασκοπήθηκαν και τα αποτελέσματα των οποίων θα χρησιμοποιηθούν στη μετα-ανάλυση. Στα κριτήρια επιλογής συμπεριλαμβάνονται τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, το είδος της παρέμβασης, τις μεθόδους σύγκρισης, την έκβαση και το είδος των μελετών, το χρονικό διάστημα των δημοσιεύσεων που ανασκοπήθηκαν, η γλώσσα, το είδος δημοσίευσης. Τα κριτήρια πρέπει να ορίζονται με αντικειμενικότητα και σαφές επιστημονικό υπόβαθρο. Η εφαρμογή αυστηρών κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού των μελετών αποσκοπεί στην ομοιογένεια των μελετών που τελικά θα συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση (1).

Η βιβλιογραφική αναζήτηση πρέπει να είναι συστηματική και αναλυτική, χρησιμοποιώντας το σύνολο των διαθέσιμων πηγών πληροφορίας. Η στρατηγική αναζήτησης των κατάλληλων μελετών, πρέπει να περιγράφεται αναλυτικά και με σαφήνεια έτσι ώστε να διασφαλίζεται η επαναληψιμότητα (reproducibility) της μετα-ανάλυσης από άλλους ερευνητές και η εξωτερική εγκυρότητα (external validity). Η στρατηγική αναζήτησης θα πρέπει να περιλαμβάνει όρους ευρετηριασμού, λέξεις-κλειδιά (Mesh terms), το πεδίο αναζήτησης π.χ. εάν οι λέξεις-κλειδιά βρίσκονται στον τίτλο, στην περίληψη ή σε ολόκληρο το άρθρο, την ημερομηνία της τελευταίας αναζήτησης και το λογισμικό (software) που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκε για την αναζήτηση (2).

Το τελευταίο στάδιο της συστηματικής ανασκόπησης αποτελεί η μετα-ανάλυση προκειμένου για τον μαθηματικό υπολογισμό του συγκεντρωτικού αποτελέσματος, με μεγαλύτερη ακρίβεια και εγκυρότητα απ' ότι κάθε επιμέρους μελέτη. Η μεγαλύτερη αποδεικτική ισχύς και ακρίβεια επιτυγχάνεται όταν περιλαμβάνονται τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Στη μετα-ανάλυση απαιτείται να εκτιμηθεί η ύπαρξη συστηματικών σφαλμάτων (δημοσίευσης, δειγματοληψίας, επιλεκτικής αναφοράς) που περιορίζουν σημαντικά την εγκυρότητα μιας μετα-ανάλυσης. Το σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) αποτελεί συστηματικό σφάλμα που οφείλεται στο γεγονός ότι οι μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να δημοσιευτούν. Το σφάλμα δημοσίευσης μπορεί να ελεγχθεί και να αναλυθεί με στατιστικές μεθόδους όπως τα διαγράμματα σκέδασης (scatterplot) που είναι γνωστά ως funnel plots (3).

Η ομοιογένεια των επιμέρους μελετών καθορίζει την ακρίβεια και την εγκυρότητα της μετα-ανάλυσης. Ο μεθοδολογικός σχεδιασμός, ο μελετώμενος πληθυσμός, ο τρόπος μέτρησης των παραμέτρων της έκθεσης και της έκβασης, η παρουσία συγχυτικών παραγόντων διαμορφώνουν το βαθμό ομοιογένειας. Η παρουσία σημαντικής ετερογένειας καθιστά σκόπιμη την εφαρμογή διαστρωματικής ανάλυσης, δευτερευουσών αναλύσεων των υποομάδων ή ανάλυσης παλινδρόμησης για την αξιολόγηση του βαθμού στον οποίο ορισμένα χαρακτηριστικά των υπό μελέτη πληθυσμών και της μεθοδολογίας της εκάστοτε μελέτης μπορεί να επηρεάζουν τη σχέση μεταξύ έκθεσης και έκβασης. Οι μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα διαφέρουν σημαντικά από τα αποτελέσματα της πλειονότητας των μελετών πρέπει να αξιολογούνται διεξοδικά ως προς τον μεθοδολογικό σχεδιασμό και την ανάλυση των δεδομένων που μπορεί να οδήγησαν στην ασυμφωνία αυτή.

Η εκτίμηση της ομοιογένειας των αποτελεσμάτων των μελετών που πρόκειται να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί με την εφαρμογή διαφόρων στατιστικών μεθόδων, όπως το διάγραμμα L' Abbé (L'Abbé plot), όπου στον κάθετο άξονα αντιστοιχεί το μέτρο συχνότητας για εκείνους που ανήκουν στην κατηγορία ελέγχου, ενώ στον οριζόντιο άξονα αντιστοιχεί το μέτρο συχνότητας για εκείνους που ανήκουν στην κατηγορία αναφοράς (4).

Η στατιστική δοκιμασία Q αποτελεί εναλλακτική μέθοδο για την εκτίμηση της ετερογένειας. Η μηδενική υπόθεση είναι ότι οι μελέτες είναι ομοιογενείς μεταξύ τους, οπότε εάν η τιμή  $p$  είναι μεγαλύτερη από το προκαθορισμένο επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας (τιμή  $\alpha$ ), τότε δεν απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και επομένως υπάρχει ομοιογένεια μεταξύ των μελετών. Αντίθετα, εάν η τιμή  $p$  είναι μικρότερη από την τιμή  $\alpha$ , τότε απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών (5).

Η στατιστική μέθοδος που θα εφαρμοστεί στη μετα-ανάλυση εξαρτάται από το βαθμό της ετερογένειας. Το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων (fixed-effects model) εφαρμόζεται στην περίπτωση που οι μελέτες είναι ομοιογενείς μεταξύ τους, οπότε γίνεται αποδεκτή η υπόθεση ότι η επίδραση του προσδιοριστή είναι σταθερή στις διάφορες μελέτες και ότι η μεταβλητότητα του αποτελέσματος συνίσταται στην τυχαία μεταβλητότητα που παρουσιάζει η κάθε μελέτη. Το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων (random-effects model) χρησιμοποιείται στην περίπτωση που υφίσταται σημαντικά



αυξημένη ετερογένεια, οπότε θεωρείται ότι η μεταβλητότητα της επίδρασης του προσδιοριστή οφείλεται τόσο στη μεταβλητότητα που παρουσιάζει η κάθε μελέτη όσο και στη μεταβλητότητα μεταξύ των διαφόρων μελετών. Όταν υπάρχει ομοιογένεια μεταξύ των μελετών, τότε η επιλογή του μοντέλου δεν επηρεάζει το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα. Στο μοντέλο των σταθερών επιδράσεων εφαρμόζεται η μέθοδος Mantel-Haenszel, η μέθοδος Peto ή η μέθοδος της αντίστροφης διασποράς (inverse variance method), ενώ στο μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων εφαρμόζεται η μέθοδος των DerSimonian και Laird. Η επίδραση των μελετών στον υπολογισμό του συγκεντρωτικού αποτελέσματος, εξαρτάται από το μέγεθος του δείγματος και την τυχαία μεταβλητότητα. Το διάγραμμα forest plot στο οποίο απεικονίζονται τα αποτελέσματα τόσο των επιμέρους μελετών όσο και της μετα-ανάλυσης παρέχει μια σαφή εικόνα της μετα-ανάλυσης (6).

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών (RCTs) για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα ως προς τον επιτυχή καθετηριασμό του χοληδόχου πόρου με τη χρήση των προηγμένων τεχνικών καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου, όπως της παγκρεατικής σφιγκτηροτομής και της χρήσης διπλού οδηγού σύρματος.

Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) αποτελεί διαγνωστική και θεραπευτική επιλογή για ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων των χοληφόρων και του παγκρέατος. Προϋπόθεση για τη διενέργεια της εξέτασης είναι ο επιτυχής καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου, που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποδειχθεί δύσκολος. Ο εκλεκτικός καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου κατά τη διάρκεια της ERCP μπορεί να μην καταστεί εφικτός σε 5-18% των περιπτώσεων. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) ο δύσκολος καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου συνίσταται σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: περισσότερες από 5 επαφές με την θηλή στο φύμα του Vater, περισσότερα από 5 λεπτά διάρκεια προσπάθειας καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου, περισσότεροι από έναν ανεπιθύμητοι καθετηριασμοί ή σκιαγράφιση του παγκρεατικού πόρου (7, 8).

Στις περιπτώσεις δύσκολου καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου προηγμένες τεχνικές όπως η παγκρεατική σφιγκτηροτομή και η χρήση παγκρεατικού οδηγού σύρματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Η παγκρεατική σφιγκτηροτομή (TPS) όπως

και η χρήση διπλού οδηγού σύρματος (DGW) είναι τεχνικές “διάσωσης” χρήσιμες για την πρόσβαση στον χοληδόχο πόρο στις περιπτώσεις εκείνες όπου ο καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου είναι δύσκολος ή και ανέφικτος με την κλασική προσπέλαση (9-11).

## **2. Μέθοδοι**

### **2.1. Στρατηγική αναζήτησης - κριτήρια επιλογής μελετών**

Προκειμένου για τη σύγκριση των μεθόδων TPS και DGW ως προς το ποσοστό επιτυχούς καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου στην ERCP, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τυχαιοποιημένες προοπτικές κλινικές μελέτες (RCTs).

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε για όλες τις RCTs που συγκρίνουν την παγκρεατική σφιγκτηροτομή έναντι της χρήσης διπλού οδηγού σύρματος, ανεξαρτήτως της γλώσσας δημοσίευσης. Εξήχθησαν δεδομένα σχετικά με τα ποσοστά επιτυχούς καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου.

Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφίας για όλα τα σχετικά άρθρα που περιέχουν δεδομένα σχετικά με την παγκρεατική σφιγκτηροτομή, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή PRISMA (12). Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι όροι: transpancreatic septotomy OR transpancreatic sphincterotomy OR transpancreatic septostomy OR transpancreatic precut sphincterotomy OR pancreatic sphincterotomy OR transpancreatic papillary septotomy OR transpancreatic sphincter precut OR transpancreatic duct precut OR pancreatic sphincter precutting OR pancreatic precut sphincterotomy OR transpancreatic precut septotomy OR transpancreatic precut septostomy OR pancreatic septotomy OR pancreatic septostomy OR pancreatic precut OR transpancreatic precut OR transpancreatic.

Οι βάσεις δεδομένων της Cochrane Library, EMBASE, PubMed, Scopus ερευνήθηκαν από την ίδρυσή τους έως τις 06 Δεκεμβρίου 2020. Οι τίτλοι και οι περιλήψεις των μελετών εξετάστηκαν, και στη συνέχεια έγινε πλήρης αναζήτηση ολόκληρων των κειμένων για τον προσδιορισμό των κατάλληλων μελετών.

## 2.2. Αξιολόγηση Κινδύνου μεροληψίας

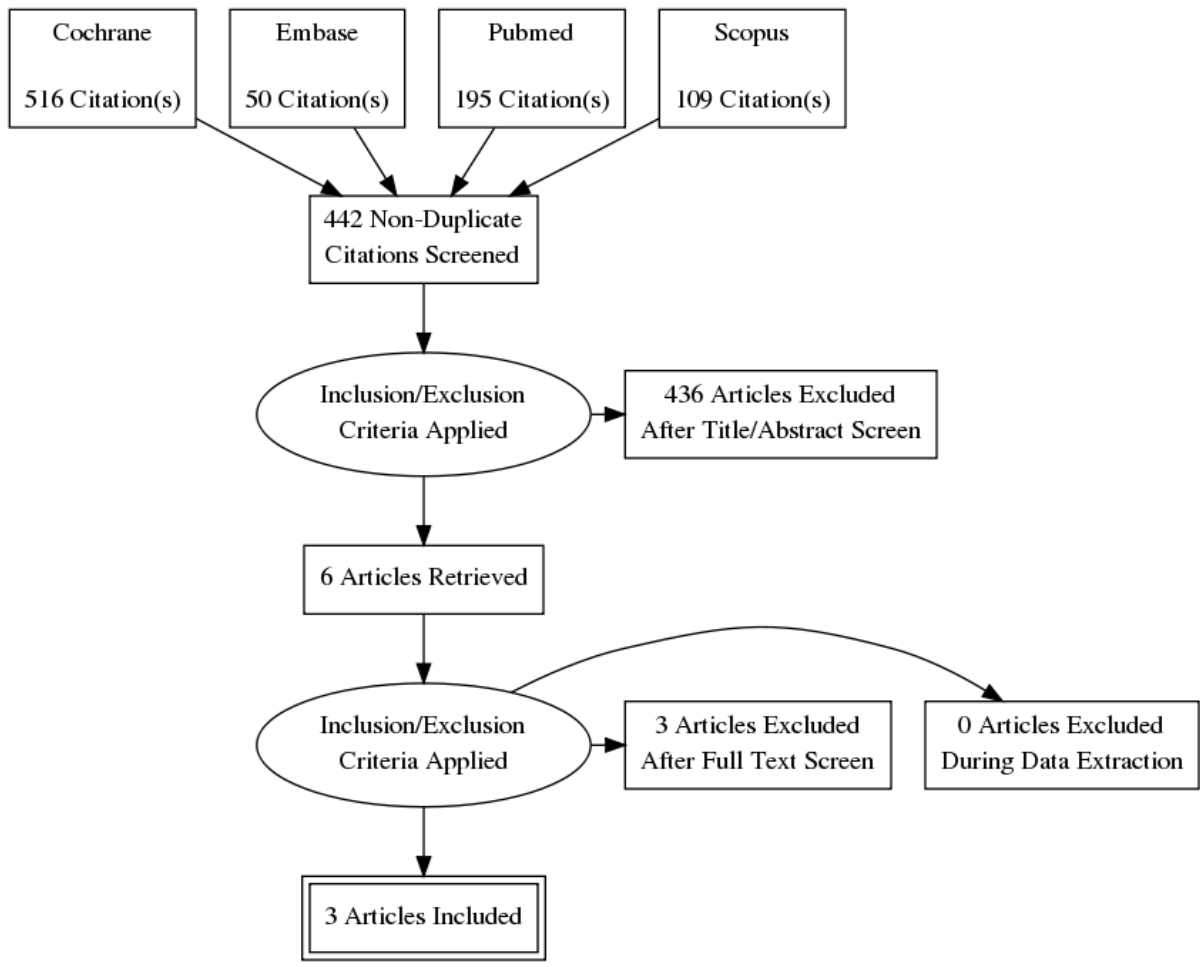
Ο κίνδυνος μεροληψίας αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τα εργαλεία Cochrane Risk of Bias Tool Cochrane (εικόνα 3) για τις τυχαίοποιημένες προοπτικές κλινικές μελέτες και με οπτική επιθεώρηση των διαγραμμάτων χοάνης (εικόνα 4) (13).

## 2.3. Στατιστικές μέθοδοι

Το μέτρο σχέσης που χρησιμοποιήθηκε είναι ο λόγος των σχετικών πιθανοτήτων (OR) και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CIs) προκειμένου να συγκριθούν τα ποσοστά επιτυχούς καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου. Στη μετα-ανάλυση τα αποτελέσματα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων Mantel-Haenszel (εικόνα 2) καθώς επίσης και το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων των DerSimonian και Laird (εικόνα 5). Η ετερογένεια εκτιμήθηκε με δύο μεθόδους: Cochrane's Q και  $I^2$ . Το τεστ Q υπολογίστηκε αθροίζοντας τις τετραγωνικές αποκλίσεις της εκτίμησης κάθε μελέτης από τη συνολική εκτίμηση της μετα-ανάλυσης. Οι τιμές P ελήφθησαν με σύγκριση των στατιστικών αποτελεσμάτων με την κατανομή  $\chi^2$  με  $k - 1$  βαθμούς ελευθερίας (όπου  $k$  ήταν ο αριθμός των μελετών). Τιμές P μικρότερες από 0.1 θεωρήθηκαν ενδεικτικές της στατιστικά σημαντικής ετερογένειας. Η τιμή  $I^2$  αντιπροσωπεύει το ποσοστό της συνολικής μεταβλητότητας μεταξύ των μελετών που οφείλεται στην ετερογένεια. Το σφάλμα δημοσίευσης ελέγχθηκε με οπτική επιθεώρηση Funnel plots (διαγραμμάτων χοάνης). Οι μετα-αναλυτικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα Review Manager (RevMan) (έκδοση 5.4, Κοπεγχάγη: Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014).

## 3. Αποτελέσματα

Συνολικά, 870 εγγραφές εντοπίστηκαν στις βάσεις δεδομένων αναζήτησης: 50 στην EMBASE, 195 στην PubMed, 109 στην Scopus και 516 στη Βιβλιοθήκη Cochrane, αντίστοιχα (εικόνα 1). Μετά από τη διαλογή των μελετών με βάση τον τίτλο, την περίληψη, την ανάγνωση του πλήρους κειμένου και την εξαίρεση των διπλών εγγραφών χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση τα αποτελέσματα 3 κλινικών τυχαίοποιημένων προοπτικών μελετών.



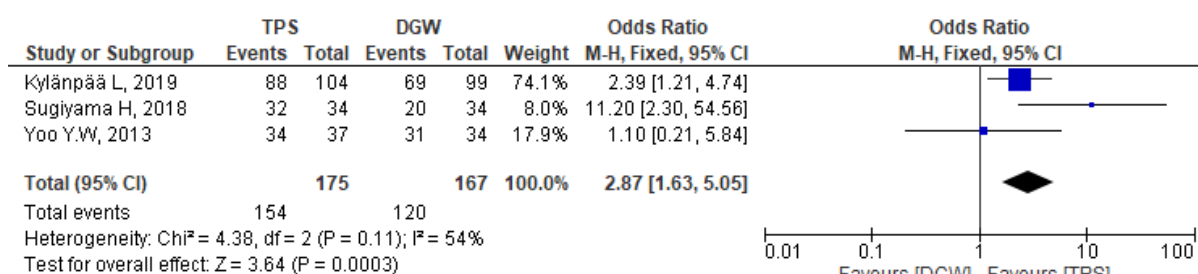
**Εικόνα 1.** PRISMA διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης - επιλογής άρθρων

Τύπος μελέτης	Συγγραφέας	Μέγεθος δείγματος	Ποσοστό επιτυχούς καθετηριασμού
randomized trial, prospective	Kylänpää L, 2019	TPS 104, DGW 99	88 (84.6%) vs 69 (69.7%), p=0.0120
randomized trial, prospective	Sugiyama H, 2018	TPS 34, DGW 34	32 (94.1%) vs 20 (58.8%), p=0.001
randomized trial, prospective	Yoo Y.W, 2013	TPS 37, DGW 34	34 (91.9%) vs 31 (91.2%), p=0.914

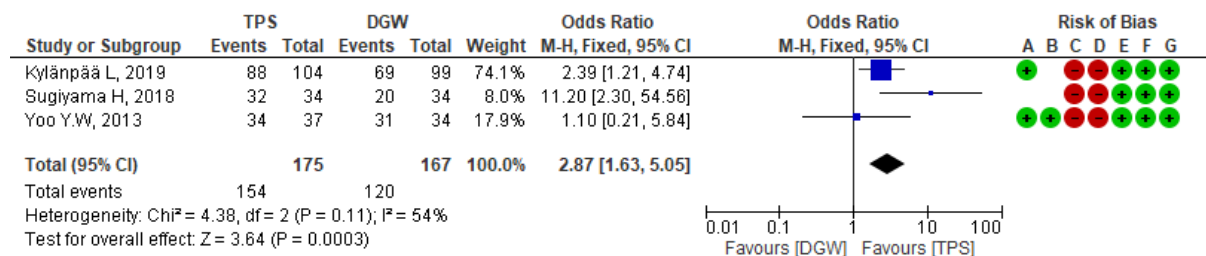
**Πίνακας 1.** Δεδομένα από τις προοπτικές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση.

Τα δεδομένα από 3 RCTs μελέτες, οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συγκρίνουν την TPS έναντι της χρήσης DGW, εξήχθησαν για τη μετα-ανάλυση (πίνακας 1). Στην ομάδα TPS, ο συνολικός αριθμός των ασθενών ήταν 175, και στην ομάδα DGW ο συνολικός αριθμός ασθενών ήταν 167 αντιστοίχως. Οι πιο συχνές ενδείξεις ήταν η χοληδοχολιθίαση και η στένωση των χοληφόρων (14-16).

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν μετρίου βαθμού  $I^2=54$  και δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $P=0.11$ ). Το ποσοστό επιτυχούς καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου στις ομάδες TPS και DGW ήταν 84.6-94.1% και 58.8-91.2% αντίστοιχα. Η ομάδα TPS είχε υψηλότερο ποσοστό επιτυχούς καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου σε σχέση με την ομάδα DGW [OR=2.96 (95% CI: 1.00 – 8.79),  $P=0.05$ ].



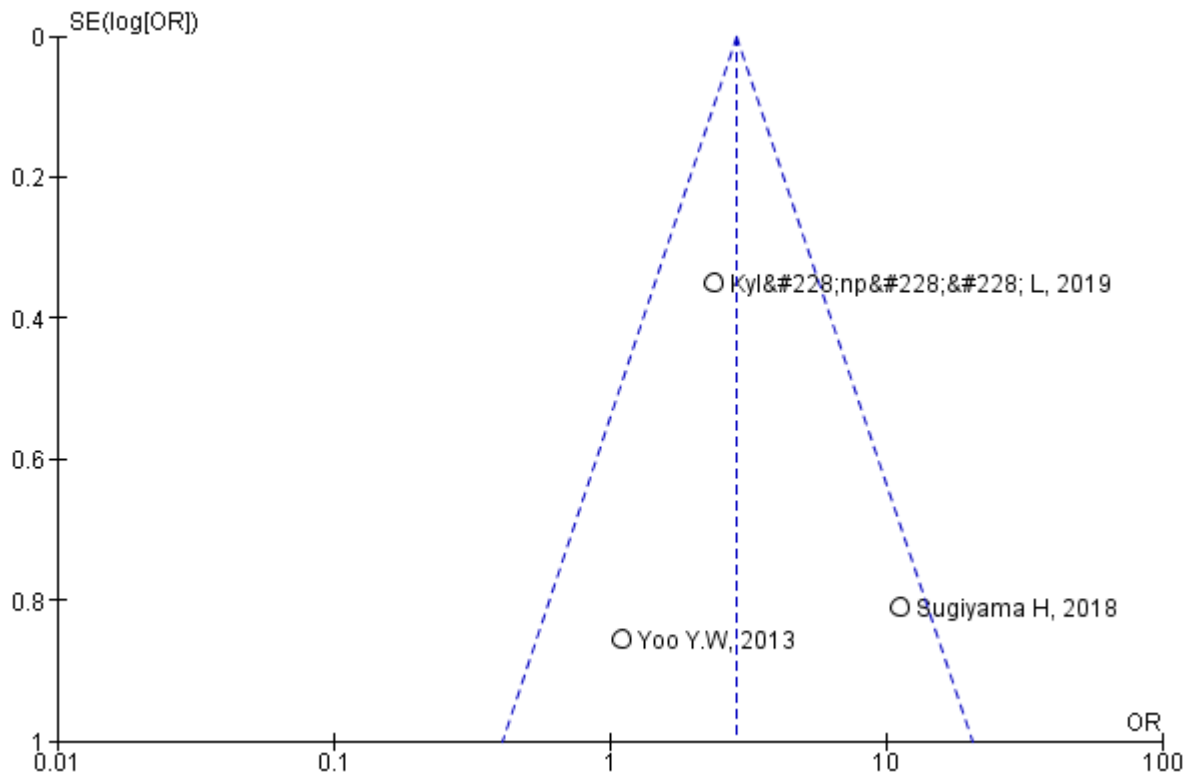
**Εικόνα 2.** Γράφημα “forest plot” που αφορά στα ποσοστά επιτυχίας σε περιπτώσεις δύσκολου καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου με παγκρεατική σφιγκτηροτομή και χρήση διπλού οδηγού σύρματος σε προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Μετα-ανάλυση με μοντέλο σταθερών επιδράσεων όπου περιγράφεται το εκτιμώμενο μέγεθος αποτελέσματος και τα διαστήματα εμπιστοσύνης του εκτιμώμενου μέτρου της σχέσης. Τα αποτελέσματα των μελετών απεικονίζονται ως τετράγωνα ενώ τα άκρα της οριζόντιας γραμμής που διαπερνά το κάθε τετράγωνο απεικονίζουν τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης για κάθε μελέτη. Το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης απεικονίζεται με ένα διαμάντι, τα άκρα του οποίου αποτελούν το διάστημα εμπιστοσύνης του εκτιμώμενου μέτρου σχέσης.



**Risk of bias legend**

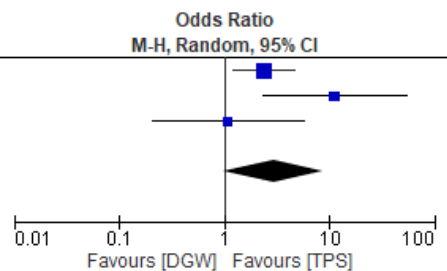
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Εικόνα 3.** Αξιολόγηση κινδύνου συστηματικού σφάλματος χρησιμοποιώντας το Cochrane Risk of Bias Tool για τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.



**Εικόνα 4.** Οπτική επιθεώρηση της ασυμμετρίας σε διάγραμμα χοάνης (Funnel plot) για την εκτίμηση σφάλματος δημοσίευσης με το μέγεθος του αποτελέσματος στον οριζόντιο άξονα και το τυπικό σφάλμα στον κάθετο άξονα. Οι μελέτες που βρίσκονται πλησιέστερα στη μέση τιμή και προς την κορυφή του ανεστραμμένου χωνιού χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ακρίβεια, με τις τιμές του εκτιμώμενου μέτρου σχέσης να μην παρουσιάζουν μεγάλη διασπορά, ενώ οι μελέτες που βρίσκονται στο κάτω μέρος του ανεστραμμένου χωνιού και σε μεγαλύτερη απόσταση από τη μέση τιμή χαρακτηρίζονται από μικρότερη ακρίβεια, με τις τιμές του μέτρου σχέσης να παρουσιάζουν μεγαλύτερη διασπορά.

Study or Subgroup	TPS		DGW		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Kylänpää L, 2019	88	104	69	99	48.7%	2.39 [1.21, 4.74]	
Sugiyama H, 2018	32	34	20	34	26.5%	11.20 [2.30, 54.56]	
Yoo Y.W, 2013	34	37	31	34	24.8%	1.10 [0.21, 5.84]	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>175</b>		<b>167</b>	<b>100.0%</b>	<b>2.96 [1.00, 8.79]</b>	
Total events	154		120				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.51; Chi <sup>2</sup> = 4.38, df = 2 (P = 0.11); I <sup>2</sup> = 54%							
Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)							



**Εικόνα 5.** Γράφημα “forest plot” που αφορά στα ποσοστά επιτυχίας σε περιπτώσεις δύσκολου καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου με παγκρεατική σφιγκτηροτομή και χρήση διπλού οδηγού σύρματος σε προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Μετα-ανάλυση με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων όπου περιγράφεται το εκτιμώμενο μέγεθος αποτελέσματος και τα διαστήματα εμπιστοσύνης του εκτιμώμενου μέτρου της σχέσης. Τα αποτελέσματα των μελετών απεικονίζονται ως τετράγωνα ενώ τα άκρα της οριζόντιας γραμμής που διαπερνά το κάθε τετράγωνο απεικονίζουν τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης για κάθε μελέτη. Το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης απεικονίζεται με ένα διαμάντι, τα άκρα του οποίου αποτελούν το διάστημα εμπιστοσύνης του εκτιμώμενου μέτρου σχέσης.

#### **4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και η μετα-ανάλυση σχετικά με μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση οδηγεί σε ασφαλέστερα και πιο ακριβή συμπεράσματα απ’ ό,τι κάθε επιμέρους μελέτη χωριστά. Ο σαφής καθορισμός των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού των μελετών, η παρουσία μεροληψίας δημοσίευσης και η ύπαρξη ετερογένειας μεταξύ των μελετών αποτελούν τα κυριότερα χαρακτηριστικά, τα οποία τελικά διαμορφώνουν την εγκυρότητα του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της μετα-ανάλυσης.

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αφορά προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η ετερογένεια των μελετών ήταν μετρίου βαθμού. Η σύνθεση των επιμέρους μελετών δείχνει ότι η TPS είναι πιο αποτελεσματική ως προηγμένη ενδοσκοπική πράξη προκειμένου για τον καθετηριασμό του χοληδόχου πόρου σε περιπτώσεις δύσκολου ή και ανέφικτου καθετηριασμού του σε σύγκριση με τη μέθοδο DGW. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός των μελετών με μικρές ομάδες ασθενών πιθανώς αποδυναμώνουν τα συμπεράσματα και προκύπτει η αναγκαιότητα πραγματοποίησης νέων μελετών για την ισχυροποίηση του αποτελέσματος.



## Βιβλιογραφικές αναφορές

1. GALANIS P. Systematic review and meta-analysis. Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(6):826–841.
2. Ευριδίκη Πατελάρου, Ηρώ Μπροκαλάκη. Μεθοδολογία της Συστηματικής Ανασκόπησης και Μετα-ανάλυσης. ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ 2010, 49(2): 122–130.
3. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Bmj.1997, 315:629–634.
4. Aug, Song F. Exploring heterogeneity in meta-analysis: is the L'Abbé plot useful? J Clin Epidemiol. 1999, 52(8):725-30.
5. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986, 7:177–188.
6. Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, vol. 4. New York: Wiley and 2011.
7. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. Endoscopy. 2016;48:657–683
8. Liao WC, Angsuwatcharakon P, Isayama H, et al. International consensus recommendations for difficult biliary access. Gastrointest Endosc. 2017;85:295–304.
9. Gyokeres T, Duhl J, Varsanyi M, Schwab R, Burai M, Pap A. Double guide wire placement for endoscopic pancreaticobiliary procedures. Endoscopy. 2003;35:95–96.
10. Goff JS. Common bile duct pre-cut sphincterotomy: transpancreatic sphincter approach. Gastrointest Endosc. 1995;41:502–505.
11. Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ, Brandabur JJ, Traverso LW, Raltz S. Endoscopic pancreatic duct sphincterotomy: indications, technique, and analysis of results. Gastrointest Endosc. 1994, 40:592–598.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009, 151:264–269.

13. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011, 343:d5928.
14. Sugiyama H, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Transpancreatic precut papillotomy versus double-guidewire technique in difficult biliary cannulation: prospective randomized study. *Endoscopy*. 2018, 50:33–39.
15. Yoo YW, Cha SW, Lee WC, Kim SH, Kim A, Cho YD. Double guidewire technique versus transpancreatic precut sphincterotomy in difficult biliary cannulation. *World J Gastroenterol*. 2013, 19:108–114.
16. Kylänpää L., Koskensalo V., Saarela A., Ejstrud P., Udd M., Lindström O., Rainio M., Tenca A., Halttunen J., Qvigstad G., Arnelo U., Fagerström N., Hauge T., Aabakken L., Grönroos J. Transpancreatic biliary sphincterotomy or double wire technique in difficult biliary cannulation: A randomized prospective study by Scandinavian Association of Digestive Endoscopy research group. *Pancreas* 2019 48:10 (1469).