

# **Az indometacin szerepe az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographiát követő heveny hasnyálmirigy-gyulladás megelőzésében**

Doktori értekezés

**Dr. Patai Árpád**

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Hersényi László, az MTA doktora, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Czakó László, az MTA doktora, egyetemi tanár

Dr. Veres Gábor, az MTA doktora, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szalay Ferenc, az MTA doktora, professor emeritus

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Lakatos Péter László, az MTA doktora, egyetemi docens

Dr. Taller András, Ph. D., osztályvezető főorvos

Budapest

2015

## Tartalom

<b>1. BEVEZETÉS .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. AZ ENDOSZKÓPOS RETROGRÁD CHOLANGIOPANCREATOGRAPHIA DIAGNOSZTIKUS / TERÁPIÁS JELLEGÉNEK VÁLTOZÁSA.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2. AZ ERCP SZÖVŐDMÉNYEI, HALÁLOZÁSA.....</b>	<b>10</b>
1.2.1. ERCP UTÁNI HASNYÁLMIRIGY-GYULLADÁS .....	10
1.2.2. EST UTÁNI VÉRZÉS (PSV) .....	19
1.2.3. PERFORÁCIÓ.....	20
1.2.4. FERTŐZÉSEK.....	21
1.2.5. KARDIOPULMONÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK .....	22
<b>1.3. A THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓGÁTLÓT (TAG) SZEDŐ BETEGEK ERCP-JE .....</b>	<b>23</b>
1.3.1. 1.3.1. A TAG-KÉSZÍTMÉNYEK HATÁSA .....	23
1.3.2. A TAG-KÉSZÍTMÉNYEK FENNTARTÁSÁRA – FÖLFÜGGESZTÉSÉRE VONATKOZÓ AJÁNLÁSOK ERCP KAPCSÁN.....	26
<b>1.4. AZ INDOMETACIN SZEREPE A GYULLADÁSBAN ÉS A THROMBOCYTA- AGGREGÁCIÓGÁTLÁSBAN .....</b>	<b>29</b>
1.4.1. AZ INDOMETACIN KLINIKOFARMAKOLÓGIÁJA .....	29
1.4.2. AZ INDOMETACIN HATÁSA A COX-1,2-RE .....	30
1.4.3. AZ INDOMETACIN HATÁSA A TÁPCSATORNA-EREDETŰ VÉRZÉSRE ÉS PERFORÁCIÓRA .....	31
1.4.4. AZ INDOMETACIN HATÁSA A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI KOCKÁZATRA ..	31
1.4.5. AZ INDOMETACIN RENÁLIS KOCKÁZATA.....	32
<b>1.5. KÉTELYEK AZ INDOMETACINNAK / DICLOFENACNAK A PEP MEGELŐZÉSÉBEN JÁTSZOTT SZEREPÉVEL KAPCSOLATBAN 2008-BAN..</b>	<b>33</b>
<b>2. CÉLKITŰZÉSEK .....</b>	<b>34</b>
<b>2.1. ELSŐDLEGES CÉL: AZ INDOMETACINNEK VAN-E PREVENTÍV HATÁSA A PEP-BEN ? .....</b>	<b>34</b>
<b>2.2. MÁSODLAGOS CÉLOK .....</b>	<b>34</b>

<b>3. MÓDSZEREK .....</b>	<b>36</b>
<b>3.1. A TANULMÁNY TERVEZÉSE .....</b>	<b>36</b>
3.1.1. A SZÜKSÉGES BETEGSZÁM MEGHATÁROZÁSA AZ ELSŐDLEGES CÉL MEGVÁLASZOLÁSÁHOZ ('A' JELŰ VIZSGÁLAT).....	36
3.1.2. BETEGEK A PSV MEGÍTÉLÉSÉHEZ ('B' JELŰ VIZSGÁLAT).....	36
3.1.3. RANDOMIZÁCIÓ .....	37
3.1.4. STATISZTIKAI ELEMZÉS .....	37
<b>3.2. A TANULMÁNY PROTOKOLLJA .....</b>	<b>37</b>
3.2.1. A BETEGEK BEVÁLASZTÁSA .....	37
3.2.2. AZ ERCP ÉS AZ EPEVEZETÉK KANÜLÁLÁSÁNAK P ROTOKOLLJA .....	40
3.2.3. A PSV-BETEGEK ELLÁTÁSÁNAK PROTOKOLLJA .....	42
3.2.4. A BETEGEK ÉSZLELÉSE AZ EST UTÁNI ELSŐ 24 ÓRÁBAN .....	43
3.2.5. A BETEGEK KÖVETÉSE A KÓRHÁZBÓL VALÓ ELBOCSÁTÁS UTÁN .....	43
<b>4. EREDMÉNYEK .....</b>	<b>44</b>
<b>4.1. AZ 'A' JELŰ VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI .....</b>	<b>44</b>
4.1.1. DEMOGRÁFIAI, KLINIKAI ADATOK .....	44
4.1.2. ENDOSZKÓPOS BEAVATKOZÁSOK.....	45
4.1.3. HYPERAMYLASAEMIA.....	46
4.1.4. PEP.....	47
<b>4.2. A 'B' JELŰ VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI .....</b>	<b>52</b>
4.2.1. DEMOGRÁFIAI, KLINIKAI ADATOK .....	52
4.2.2. PSV .....	54
4.2.3. EGYÉB SZÖVŐDMÉNYEK .....	57
<b>5. MEGBESZÉLÉS .....</b>	<b>59</b>
<b>5.1. SIKERESSÉGI ARÁNY, TERÁPIÁS ERCP-S ARÁNY, PEP-GYAKORISÁG.....</b>	<b>59</b>
<b>5.2. 100 MG INDOMETACIN VÉGBÉLKÚP HATÁSA A PEP MEGELŐZÉSÉBEN...</b>	<b>60</b>
<b>5.3. 100 MG INDOMETACIN VÉGBÉLKÚP HATÁSA MAGAS PEP KOCKÁZAT ESETÉN .....</b>	<b>62</b>

<b>5.4.</b>	<b>AZ INDOMETACIN NÖVELI-EA PEP-KASZKÁD KIALAKULÁSÁT MEGAKADÁLYOZÓ KÜSZÖBÖT? .....</b>	<b>62</b>
<b>5.5.</b>	<b>A PEP MEGELŐZÉSÉRE ALKALMAZOTT INDOMETACIN HATÁSA A PSV-RE .....</b>	<b>62</b>
<b>5.6.</b>	<b>A PEP MEGELŐZÉSÉRE ALKALMAZOTT INDOMETACIN HATÁSA A SZÍVEREDETŰ HALÁLOZÁSRA.....</b>	<b>63</b>
<b>5.7.</b>	<b>A PEP MEGELŐZÉSÉRE ALKALMAZOTT INDOMETACIN EGYÉB MELLÉKHATÁSAI .....</b>	<b>64</b>
<b>5.8.</b>	<b>A DISSZERTÁCIÓM KORLÁTAI.....</b>	<b>64</b>
<b>6.</b>	<b>KÖVETKEZTETÉSEK.....</b>	<b>65</b>
<b>7.</b>	<b>ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>68</b>
<b>7.1.</b>	<b>MAGYAR NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>68</b>
<b>7.2.</b>	<b>ANGOL NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>IRODALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....</b>	<b>90</b>
<b>9.1.</b>	<b>AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.....</b>	<b>90</b>
<b>9.2.</b>	<b>AZ. ÉRTEKEZÉSHEZ KÖZVETLENŰ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.....</b>	<b>90</b>
<b>9.3.</b>	<b>AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ IDÉZHETŐ KIVONATOK.....</b>	<b>93</b>
<b>10.</b>	<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</b>	<b>94</b>

**RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE**

ACEI	angiotenzin-konvertáz-enzim-inhibitor
ADP	adenozin-difoszfát
AMO	alveoláris makrofág
APA	antiplatelet agent (csak angol nyelvű szövegben)
ARB	angiotenzin-receptor-blokkoló
ARDS	heveny légúti distressz szindróma
ASA	acetilszalicilsav
ASGE	Amerikai Gasztroenterológiai Társaság
BABES	bleeding after biliary sphincterotomy (csak angol nyelvű szövegben)
CI	megbízhatósági tartomány
COX	ciklooxygenáz (prostaglandin endoperoxidáz)
CT	számítógépes rétegvizsgálat
DCh	ductus choledochus
DES	gyógyszerkibocsátó szívkoszorúérsztent
DP	ductus pancreaticus
ECM	extracelluláris mátrix
EMR	endoszkópos mucosa resectio
ERCP	endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia
ESD	endoszkópos submucosa dissectio
ESGE	Európai Gasztrointesztinális Endoszkópos Társaság
EST	endoszkópos sphincterotomia
EUH	endoszkópos ultrahang
Fr	French (0,3 mm)
FNA	vékonytű biopszia
GP	glikoprotein
Hgb	h(a)emoglobin
ICH	Az Emberi Felhasználású Gyógyszerek Regisztrációja Technikai Követelményeinek a Harmonizálását Végző Nemzetközi Konferencia
IU/mL	nemzetközi egység milliliterenként

LK	leukotrién
MCP-1	monocyta chemotaktikus fehérje-1
MIP	macrophag gyulladásoos fehérje
MODS	sokszervi elégtelenség szindróma
MR	mágneses rezonancia vizsgálat
MRCF	MR-rel végzett cholangio-pancreatographia
NSAID	nemszteroid gyulladásgátló
OGD	oesophago-gastro-duodenoscopia
OD	Oddi-sphincter dyskinesis
OR	esélyhányados
NNT	egy sikeres esethez szükséges kezeltek száma
PAAF	hasnyálmirigy-gyulladás asszociált ascites-folyadék
PAP	hasnyálmirigy-gyulladás asszociált fehérje
PEG	percutan endoszkópos gasztrosztóma
PEP	post-ERCP-s pancreatitis
PG	prostaglandin
PMO	peritoneális makrofág
PMN	polymorphonuclearis fehérvérsejtek
pH	a H <sup>+</sup> ionok negatív logaritmus
PSV	post-sphincterotomiás vérzés
ROI	reaktív oxigén köztes anyag
RNI	reaktív nitrogén köztes anyag
RR	kockázati hányados
Se	szérum
SOD	gyanított Oddi-sphincter-dyskinesis
TAG	thrombocyta-aggregációgátló
TNF	tumor necrosis faktor
TxA2	thromboxan A2
VWF	von Willebrand-faktor

## ÁBRÁK JEGYZÉKE

- 1. ábra:** A heveny hasnyálmirigy-gyulladás patomechanizmusának a vázlata
- 2. ábra:** A kanülálások elhúzóadásának a hatása a sikerességre és a post-ERCP-s pancreatitis (PEP) gyakoriságára
- 3. ábra:** A thrombocyta-aggregációt gátló szerek támadáspontja a vérlemezkén
- 4. ábra:** Az indometacin szerkezeti képlete
- 5. ábra:** A NSAID-ok hatása a tápcsatorna vérzésének és perforációjának a kockázatára
- 6. ábra:** Az acetilsalicilsav és NSAID-ok hatása a thrombocyta-aggregációra
- 7. ábra:** Az 'A' jelű vizsgálat folyamatábrája
- 8. ábra:** A 'B' jelű vizsgálat folyamatábrája
- 9. ábra:** Az epevezeték kanülálásának a protokollja
- 10. ábra:** A sikeresség és a PEP-gyakoriság összefüggése valamint az indometacin preventív szerepe
- 11. ábra:** A páciensfüggő kockázattal rendelkezők és nem rendelkezők PEP gyakorisága, az indometacin hatása
- 12. ábra:** A beavatkozásfüggő kockázattal rendelkezők és nem rendelkezők PEP gyakorisága, az indometacin hatása
- 13. ábra:** A páciensfüggő vagy beavatkozásfüggő kockázattal rendelkezők és nem rendelkezők PEP gyakorisága, az indometacin hatása
- 14. ábra:** A legalább egy páciens- és legalább egy beavatkozásfüggő kockázattal rendelkezők és nem rendelkezők PEP gyakorisága, az indometacin hatása

## TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

- 1. táblázat:** Páciensfüggő kockázati tényezők
- 2. táblázat:** Beavatkozásfüggő kockázati tényezők
- 3. táblázat:** A TAG-készítmények jellemzői
- 4. táblázat:** Az ESGE ajánlása az endoszkópos beavatkozások során az ASA és a clopidogrel (prasugrel) kezelésre
- 5. táblázat:** Az ESGE ajánlása a thrombosis kockázat függvényében alkalmazandó TAG-kezelésre a magas és alacsony vérzéskockázatú endoszkópos beavatkozások során
- 6. táblázat:** A COX-1 és a COX-2-gátlás néhány jellemzője
- 7. táblázat:** Az 'A' jelű vizsgálat demográfiai és klinikai adatai
- 8. táblázat:** Endoszkópos beavatkozás, sikeresség, szövődmények
- 9. táblázat:** Az indometacin hatása a kanülálási fázisok szerinti bontásban az 'A' jelű vizsgálatban
- 10. táblázat:** Az indometacin hatása a PEP gyakoriságra magas kockázatú csoportokban
- 11. táblázat:** A 'B' jelű vizsgálat demográfiai, klinikai adatai indometacin, ASA és clopidogrel szedés szerinti bontásban
- 12. táblázat:** ERCP-indikációk a 'B' jelű vizsgálatban
- 13. táblázat:** EST utáni vérzés indometacin, ASA és clopidogrel szedés szerinti bontásban
- 14. táblázat:** A vérző és a nem vérző betegek összehasonlítása
- 15. táblázat:** A PSV kockázati tényezői multivariancia-analízissel
- 16. táblázat:** EST utáni vérzés az acetilszalicilsav és indometacin szerinti csoportosításban  
Szövődmények
- 18. táblázat:** Az NSAID-oknak a PEP megelőző hatását igazoló tanulmányok összehasonlítása



**AZ INDOMETACIN SZEREPE AZ ENDOSZKÓPOS RETROGRÁD  
CHOLANGIOPANCREATOGRAPHIÁT KÖVETŐ HEVENY  
HASNYÁLMIRIGY-GYULLADÁS MEGELŐZÉSÉBEN**

**1. BEVEZETÉS**

***1.1. AZ ENDOSZKÓPOS RETROGRÁD CHOLANGIOPANCREATOGRAPHIA  
DIAGNOSZTIKUS / TERÁPIÁS JELLEGÉNEK VÁLTOZÁSA***

Az 1968-ban pusztán diagnosztikus eljárásként bevezetett endoszkópos cholangiopancreatographia (ERCP) jellege a története során jelentősen megváltozott. Ez egyrészt annak a következménye, hogy az 1973-ban elvégzett első endoszkópos sphincterotomia (EST) és a ductus choledochusból történő kőeltávolítás után [1] egyre szaporodtak a terápiás beavatkozások, másrészt a neminvaszív képalkotó eljárások fejlődése révén a diagnosztikus céllal végzett ERCP-k egyre inkább helyettesíthetőkké váltak. Az Egyesült Államokban 1997-től kezdődően kerültek többségbe a terápiás ERCP-k, és azóta ez a tendencia töretlen [2]. Hazánkban az első EST-t Papp János 1978-ban végezte el, 2013-ban az ERCP-k nagyobb része terápiás beavatkozásokkal társult [3].

Mivel ma az ERCP terápiás célú beavatkozás, joggal valószínűsíthető az operatív szövődmények (vérzés, perforáció) gyakoribbá válása, mégis csak az ERCP utáni heveny hasnyálmirigy-gyulladásról (PEP) bizonyított, hogy incidenciája a 2000 előtti 7,7%-ról a 2000 utáni 10 %-ra növekedett [4]. Mindezek alapján különösen indokolt áttekinteni a „terápiás ERCP-korszak” szövődményeit, megelőzésüket, kezelésüket.

## **1.2. AZ ERCP SZÖVŐDMÉNYEI, HALÁLOZÁSA**

Talán nincs még egy emésztőszervi endoszkópos vizsgálat, amellyel kapcsolatban a különböző szerzők ennyire eltérő gyakoriságúnak közölték a szövődmények előfordulását. Ezek a különbségek adódhatnak a szövődmények definícióinak, a vizsgálatra kerülők kockázatának, a vizsgálok gyakorlottságának a különbözőségeiből valamint az elvégzett beavatkozások eltérő invazivitásából.

Az ERCP halálozása egyszerűbben megközelíthető: a legismertebb a 2007-ben és 2008-ban elvégzett, 20 246 ERCP adatait tartalmazó angol fölmérés, amely szerint az ERCP 30 napos mortalitása 5,3%, a nem rákos betegekben 2,4% [5]. A halálozás kockázati tényezői voltak a 85 éves vagy annál idősebb életkor, a női nem és a sürgős kórházi felvétel szükségessége. Az összes halálozás 1,2%-a volt az ERCP során végzett beavatkozásokkal kapcsolatos, az ERCP-specifikus mortalitás az összes ERCP 0,06%-a [5].

### **1.2.1. ERCP UTÁNI HASNYÁLMIRIGY-GYULLADÁS**

A mindennapi klinikai gyakorlatban a PEP az ERCP leggyakoribb, néhány esetben súlyos kórlefolyású szövődménye [6-8].

#### **1.2.1.1. A PEP definíciója**

A PEP klasszikus definícióját 1991-ben fogalmazták meg, ennek kritériumai: (1) új vagy fokozódó pancreatitis-típusú hasi fájdalom és (2) a szérum amiláznak (vagy lipáznak) a normális felső határát háromszorososan vagy annál nagyobb mértékben meghaladó szintje a vizsgálat után 24 órával mérve, valamint (3) a kórházi kezelés legalább 2 nappal történő meghosszabbodásának a szükségessége [6]. E meghatározást a hasnyálmirigy kontrasztanyagot számítógépes rétegvizsgálata (CT) és/vagy mágneses rezonancia vizsgálata (MR) során észlelt kórjelekkel egészítették ki [9]. A PEP-t el kell különíteni az ERCP után 35-70%-ban jelentkező, hasi fájdalommal és a CT-n, MR-n kórjellel nem társuló hyperamylasaemiától [10] és a gyakran fájdalommal, 75%-ban hyperamylasaemiával járó perforációtól [11].

#### 1.2.1.2. A PEP súlyossága

A PEP enyhe, ha a kórházi tartózkodás 2-3 nappal nyúlik meg, ha nem alakul ki szervi elégtelenség, ha nincs helyi vagy szisztémás szövődmény. Mérsékelt súlyosságú a PEP, ha a szervi elégtelenség átmeneti, ha helyi szövődmény alakul ki vagy egy társbetegség súlyosbodik, ha a kórházi kezelés 4-10 nappal hosszabbodik meg. A súlyos PEP esetében 48 óránál hosszabb ideig áll fenn szervi elégtelenség; haemorrhagiás pancreatitis, pancreas vagy peripancreaticus necrosis, pseudocysta vagy fallal határolt necrosis alakul ki, szükségessé válik percutan drainage vagy sebészi beavatkozás, a kórházi kezelés 10 napnál hosszabb [6,9]. 58 véletlen beválasztásos, ellenőrzött tanulmány 8857 betege alapján összeállított feldolgozás szerint enyhe PEP 5,7%-ban, mérsékelt 2,6 %-ban, súlyos 0,5%-ban fordult elő [4].

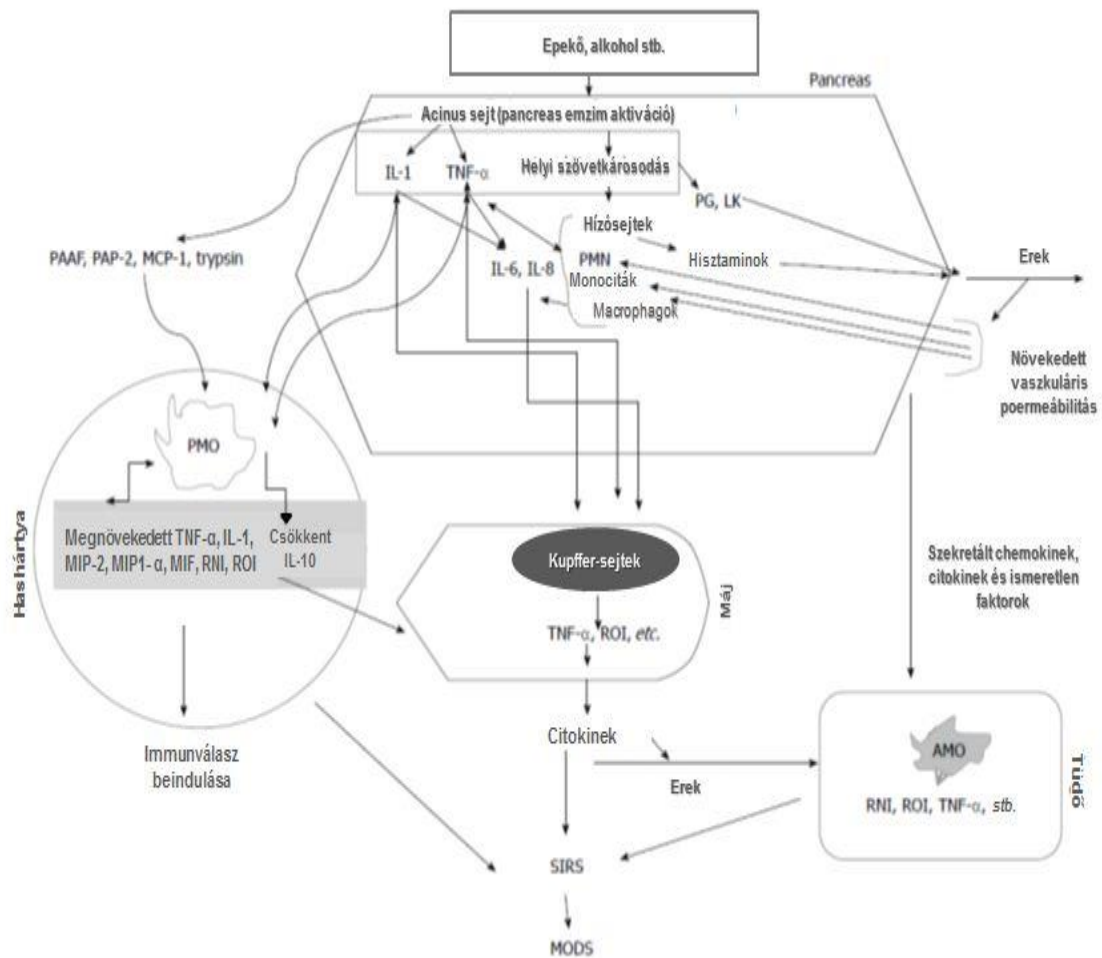
#### 1.2.1.3. A PEP incidenciája, mortalitása

A PEP gyakorisága a különböző szerzők adatai alapján széles határok között ingadozik (1,6-15,7%) [12]. A legmegbízhatóbbnak az a közelmúltban megjelent metaanalízis tekinthető, amelyben 108 véletlen beválasztásos, ellenőrzött tanulmány kontroll csoportjában szereplő, sem gyógyszerrel, sem pancreas-szttentel nem kezelt 13 296 páciens adatait összegezték: a PEP 9,7 %-ban (95%-os megbízhatósági tartomány /CI/ 8,6-10,7%) fordult elő [4]. Lényegesen gyakoribb a PEP magas kockázatú betegekben, különösen Oddi-sphincter dyskinesis [OD] esetén (25%) [13], ill. normális szérumbilirubinnal rendelkező, gyanítottan OD-val rendelkező nők esetén (42%) [14]. A PEP mortalitása 0,7% [4].

#### 1.2.1.4. A PEP patomechanizmusa

A PEP patomechanizmusából csak részletek ismertek. Kialakulásában bizonyára szerepet játszik a ductus pancreaticus sphincterének, a ductus pancreaticusnak ill. mellékágainak valamint a pancreas állományának az ERCP során a kanülálással és a terápiás beavatkozásokkal létrejövő sérülése, amelyet a sphincterotomia részben mechanikus, részben elektrotermikus hatása révén tovább növel. A keletkezett károsodások hatását a retrográd töltéssel illetve az operatív beavatkozások során az

anterográd elfolyás akadályozásával létrehozott hidrosztatikus nyomásfokozódás erősíti. A PEP kialakulásához hozzájárulhatnak kémiai hatások is, amelyek elsősorban az epeváladéknak retrográd irányba, a pancreas vezetékrendszerébe esetleg állományába juttatásának a következményei. Nem lehet kizárni allergiás folyamatok szerepét sem. Végül számolni kell a mikrobáknak a hasnyálmirigybe kerülésével, hiszen az endoszkópot szükségszerűen át kell vezetni a magas csíraszámú oropharyngealis területen. A PEP beindulásában kulcsszerepet játszik a tripszinnek a pancreas acinus sejteiben bekövetkező korai aktiválódása. Az intracelluláris tripszin-inhibitorok aktivitása csökken, így a lizoszomális eredetű katepszin B hidroláz a tripszinogént a tripszinné hasítja, megváltozik az intraductalis pH [15]. A tripszin szabaddá válása további pancreas-enzimek aktiválódásával jár, így a hasnyálmirigyben elkezdődött destruktív folyamat hamarosan túlterjedhet a szerv határain. A felszabaduló citokinek és más gyulladáshoz vezető mediátorok az inflammatorikus sejtek (különösen a monociták és a macrofágok) aktivizálásával beindítják és fenntartják a gyulladáshoz vezető folyamatot (**1. ábra**) [16, 17].



**1. ábra: A heveny hasnyálmirigy-gyulladás patomechanizmusának a vázlatja.** A hasnyálmirigyben epekő, alkohol, ERCP stb. következtében kialakuló helyi gyulladás hatására proinflammatorikus citokinek szekretálódnak, amelyek aktiválják a peritonealis makrofágokat (PMO), a májban a Kupffer-sejteket, az alveoláris makrofágokat (AMO), amelyek nem kontrollált esetekben a sokszervi elégtelenséghez vezethetnek. TNF: tumor-necrosis faktor, RNI: reaktív nitrogén köztes anyagok (pl. nitrogénoxid), ROI: reaktív oxigén köztes anyagok (pl. hidrogénoxid), PAAF: hasnyálmirigy-gyulladás asszociált ascites-folyadék, PAP: hasnyálmirigy-gyulladás asszociált fehérje, MCP: monocyta chemotaktikus fehérje-1, PG prosztoglandin, LK: leukotrien, SIRS: szisztémás gyulladásos válaszszindróma, MODS: sokszervi elégtelenség szindróma, PMN: polymorphonuclearis fehérvérsejtek, MIP: makrofág gyulladásos fehérje [16 engedélyével] A keringésbe kijutó kemoattraktív anyagok, citokinek, adhéziós molekulák, endotelinek egyrészt további gyulladásos sejteket vonzanak a hasnyálmirigyben zajló gyulladás helyére, másrészt lehetővé teszik az érrendszerben gyulladásos sejteknek az aktiválódását, az endotélhez való letapadását, a szisztémás gyulladásos válasz-szindróma illetve a tüdő vonatkozásában a heveny légúti distressz-szindróma (ARDS) kialakulását (1. ábra).

## 1.2.1.5. A PEP kockázati tényezői

A PEP kockázatát növelő tényezőket két csoportra bontják, az egyik csoportba a pácienssel kapcsolatos, a másik csoportba a beavatkozással összefüggő rizikótényezőket sorolják. A szerzők megkülönböztetnek biztos és valószínű kockázati tényezőket (**1. és 2. táblázat**) [18, 19, 20, 21], amelyek a metaanalízisekben csak részben fedik át egymást.

**1. táblázat: Páciensfüggő kockázati tényezők.** 1: biztos kockázati tényező (Dumonceau [21] alapján); 2: biztos kockázati tényező (Freeman [18] alapján); 3: biztos kockázati tényező (Masci [20] alapján) 4: valószínű kockázati tényező (Dumonceau [21] alapján); 5: lehetséges kockázati tényező (Freeman [18] alapján), 6: valószínű kockázati tényező (Masci [20] alapján)

Gyanított Oddi-sphincter-dyskinesis <sup>1,2,3</sup>
Női nem <sup>1,3,5</sup>
Korábbi pancreatitis <sup>1,3</sup>
Fiatal életkor <sup>2,4,6</sup>
Normális bilirubin <sup>2,4,6</sup>
PEP az előzményben <sup>2,4</sup>
Extrahepatikus epeutak tágulatának hiánya <sup>4,6</sup>
Krónikus pancreatitis hiánya <sup>4,6</sup>
Choledocholithiasis hiánya <sup>5</sup>

A nehezen kanülálható papilla fogalmát vagy a kanülálás idejével (10 percnél hosszabb) [20] vagy kanülálási kísérletek számával (10-nél több kanülási kísérlet) [22] szokás értelmezni, magunk az utóbbit használjuk [23]. A ritkábban végzett beavatkozások egy részét (pl. papillectomia, a papilla minoron [24] végzett beavatkozások) az endoszkóposok többsége fokozott kockázatúnak tartja, azonban az alacsony esetszámot tartalmazó, kevés közlemény alapján ezeknek a számszerűsítését nem lehetett elvégezni, ezért a táblázatban nem szerepelnek.

**2. táblázat: Beavatkozásfüggő kockázati tényezők.** 1: biztos kockázati tényező (Dumonceau [21] alapján); 2: biztos kockázati tényező (Freeman [18] alapján); 3: biztos kockázati tényező (Masci [20] alapján) 4: valószínű kockázati tényező (Dumonceau [21] alapján); 5: lehetséges kockázati tényező (Freeman [18] alapján), 6: valószínű kockázati tényező (Masci [20] alapján)

Nehéz vagy sikertelen kanülálás <sup>1,2,6</sup>
Ductus pancreaticus töltés <sup>1,2,3</sup>
Vezetődrót bevezetése a ductus pancreaticusba <sup>1*,2</sup>
Ductus pancreaticus sphincterotomia <sup>2,3,6</sup>
Előmetszés <sup>2,3,4</sup>
Intakt epeúti sphincter ballontágítása <sup>2,4,5</sup>
Acinarisatio <sup>5</sup>
Alacsony ERCP-s esetszám <sup>5</sup>
Choledocholith eltávolításának sikertelensége <sup>4,6</sup>
Intraductalis ultrahang <sup>4</sup>

\* 1-nél több alkalommal

#### 1.2.1.6. A PEP megelőzésének a lehetőségei

Mivel a PEP kialakulásának a pontos patomechanizmusa nem ismert, így a PEP megelőzésére több módszer komplex alkalmazása vezethet a leginkább eredményre.

##### 1.2.1.6.1 Az ERCP javallatának mérlegelése

Mivel a terápiás és a diagnosztikus ERCP után kialakuló hasnyálmirigy-gyulladás gyakorisága nem tér el egymástól [18], fontos az összes diagnosztikus eszköz, elsősorban a hasi ultrahang, a sokszeletes CT, az endoszkópos ultrahang és az MR-rel végzett cholangiopancreatographia (MRCP), a dinamikus epeúti izotópvizsgálat adta lehetőségeket maximálisan alkalmazni, hogy a főlösleges, pusztán diagnosztikus céllal végzett ERCP-eket el tudjuk kerülni. Mivel igen magas az OD-ban a PEP aránya, kézenfekvő az OD diagnosztikájában és kezelésében az ERCP és a sphincterotomia előtt minden lehetőséget kihasználni [25].

#### 1.2.1.6.2. Intravénás folyadékbevitel

Ugyan egy rosszul megtervezett tanulmány a PEP megelőzésében az intravénás folyadékbevitel eredménytelenségére vont le következtetést [26], a heveny hasnyálmirigy-gyulladás kezelésében az első hat órában 250 – 500 mL/h ill. az első 24 órában 2500 – 4000 mL mennyiségben adott (elsősorban Ringer-laktát) infúzióval szerzett kedvező tapasztalatok alapján [27,28] kézenfekvő a PEP megelőzésére is az intenzív intravénás folyadékterápiát javasolni [21,29]. Az ajánlást két retrospektív [30,31] elemzés és egy kis esetszámú prospektív tanulmány [32] erősítette meg.

#### 1.2.1.6.3. Kanülálási technika

A korábban alkalmazott töltőkatéter helyett a papillotommal végzett intubálás széles körben elfogadott [33]. Abban is egyetértés van, hogy a ductus choledochus vagy pancreaticus lumenébe mélyen bevezetett papillotommal végzett kontrasztanyag-töltés kisebb kockázattal jár, mint a szájadékra helyezett vagy a nem kellő mélységig bevezetett töltő katéteren át történő kontrasztanyagadás. Ez ugyanis nemcsak submucosus depot képződés révén akár a vizsgálat folytatásának lehetőségét veszélyezteti, hanem súlyos PEP kialakulásának a kockázatával is jár. Amennyiben epeúti endoszkópos terápiát tervezünk, célszerű a hasnyálmirigy-vezeték kanülálását elkerülnünk, ha erre mégis sor kerül, a lehető legkevesebb kontrasztanyag adására kell törekednünk, ugyanis a ductus pancreaticus ismételt töltése, különösen az acinarisatio, emeli a PEP rizikóját [18,34]. A kontrasztanyag ozmolalitása nem befolyásolja a PEP előfordulását [35,36].

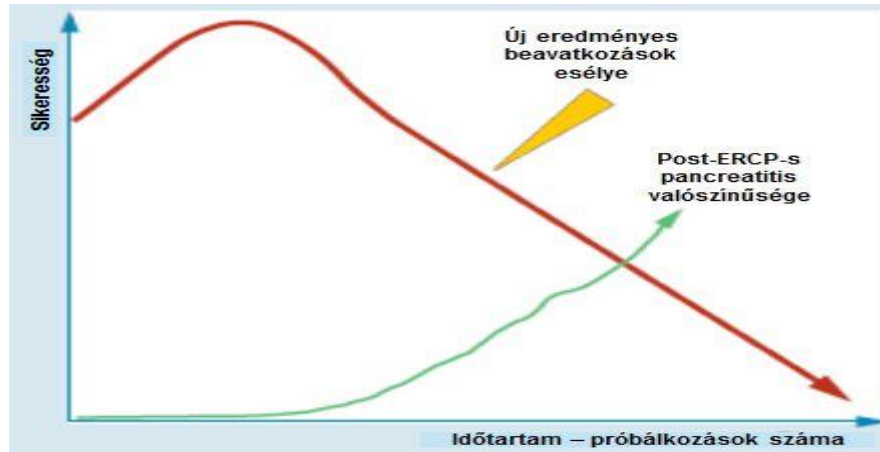
#### 1.2.1.6.4. Vezetődróttal végzett intubálás

Egy 2013-ban közzétett metaanalízis szerint a vezetődróttal végzett intubálás kevesebb PEP-hez vezet, mint a hagyományos technika [37]. Az e közleményel egyidőben megjelent tanulmányok azonban kétségbe vonják ennek a technikának az előnyeit [38,39,40]. A kettős vezetődróttal való kanülálás [41] helyett az előmetszés előnyösebbnek tűnik [21,42].



## 1.2.1.6.5. A kanülálási kísérletek számának korlátozása és a korai előmetszés

A kanülálási kísérletek számával együtt nő a PEP kockázata (**2. ábra**) [7,43-46].



**2. ábra: A kanülálások elhúzódásának a hatása a sikerességre és a post-ERCP-s pancreatitis (PEP) gyakoriságára.** A sokszori sikertelen kanülálási kísérlet után már alig nő a sikeresség aránya, de a PEP kockázata jelentősen megemelkedik. A vízszintes tengelyen a kanülálással eltöltött idő (a próbálkozások száma), a függőleges tengelyen a sikeres epeútkanülálások időegységénként aránya (piros görbe) valamint a PEP gyakorisága (zöld görbe) szerepel [43 engedélyével]

A korai előmetszés jobban növeli a sikeresség arányát, mint 10 sikertelen kanülálás után végzett további intubálási kísérletek [47,48,49]. Az előmetszést végezhetjük tűkessel a szájadékból kiindulva, az orifitium felett fistula-képzéssel vagy a ductus pancreaticusba helyezett sztent felett. Papillotomot használhatunk a transpancreaticus sphincterotomiánál (septotomia). Az előmetszés nagy gyakorlatot igényel, típusának kiválasztása az adott szituáció és vizsgáló tapasztalatainak a függvénye, általános felfogás szerint a különböző módszerek egyenértékűek [43,45,50-52].

## 1.2.1.6.6. A hasnyálmirigy-vezeték sztentelése

Magas PEP-kockázatú betegekben a hasnyálmirigy-vezetékbe történő rövid, 5 Fr átmérőjű műanyag sztent behelyezése csökkenti a PEP gyakoriságát [18,53-55], bár ennek sikertelensége növeli a PEP kockázatát [56] és minden betegben való

alkalmazása nem költséghatékony [57]. A becsúsztott sztent eltávolítása nem egyszer nagy kihívás [58]. Kialakult PEP esetén a ductus pancreaticus sztentelése csökkenti a súlyos PEP kialakulásának a kockázatát [59,60].

#### 1.2.1.6.7. A PEP gyógyszeres megelőzése

A szomatosztatin analógjának, az octreotidnek az ERCP során a hasnyálmirigyre gyakorolt hatását magyar szerzők is elmélyülten vizsgálták [61-65]. Két a közelmúltban közzétett véletlen beválasztásos, ellenőrzött tanulmány a szomatosztatin preventív szerepéről ellentétes következtetést vont le [66,67]. Az antibiotikum hatása PEP-profilaxisban nem bizonyítható [21]. A nitrát, különösen sublingualisan adva a PEP megelőzésében hatékonynak tűnik [68] és egy tanulmányban bizonyították, hogy indometacinnal együtt alkalmazva a preventív hatás fokozódik [69].

Sikeres állatkísérletek [70,71] nyomán számos véletlen beválasztásos, ellenőrzött tanulmány [72-77] és az ezek alapján született metaanalízisek [78-82] igazolták, hogy az ERCP előtt vagy után végbélkúpban alkalmazott 100 mg indometacin vagy diclofenac hatékony a PEP megelőzésében. Bizonyították, hogy az intramuscularisan adott diclofenac a PEP prevenciójában hatástalan [83]. Úgy tűnik, hogy az indometacin helyettesíti vagy akár fölül is múlja a PEP megelőzésében a hasnyálmirigy-vezetékbe profilaktikusan behelyezett műanyag sztentet [84,85], és hatásos, ha a hasnyálmirigysztent behelyezése sikertelen [86]. Az olcsó indometacin vagy a diclofenac kúp költséghatékonyasága kiemelkedő [87].

#### 1.2.1.7. A PEP kezelése

A PEP kezelése lényegében nem tér el az akut pancreatitis kezelésétől: a megfelelő mennyiségű (2500 – 4000 mL/nap Ringer-laktát) parenterális folyadékbevitel [27-29], a pancreas nyugalomba helyezése a beteg koplaltatásával, nasojejunalis szondatáplálással. Antibiotikum alkalmazása csak infekció esetén javasolt [29]. A necrotikus szövetek endoszkópos vagy sebészi eltávolítása a korai időszakban kerülendő, célszerű legalább 4 hetet várakozni és az operatív beavatkozásokat csak inficiált necrosis esetén alkalmazni [29]. Amennyiben a hasnyálmirigyvezetékbe

műanyag sztent beültetésére került sor, javasolt a sztent néhány nap múlva történő eltávolítása.

### 1.2.2. EST UTÁNI VÉRZÉS (PSV)

A már idézett klasszikus tanulmányok szerint az ERCP második leggyakoribb szövődménye a post-sphincterotomiás vérzés (PSV) [6-8]. A vérzések túlnyomó része intralumináris, bár írtak le máj-, lép- és intraabdominális vérzések eseteket is [12].

#### 1.2.2.1. A PSV definíciója

A klinikai gyakorlatban az EST után néhány cseppnyi vér megjelenését, amely spontán szűnik, és nem jár sem klinikai tünetekkel, sem a vérkép változásával, nem szokás PSV-nak értékelni. Intraprocedurális (korai) vérzést véleményezünk azokban az esetekben, amelyekben a vérzés olyan intenzív, hogy az endoszkópos döntése alapján vérzést megállító endoszkópos terápiás beavatkozás szükséges vagy azokban a szivárgó vérzésekben, amelyekben a vérzés az EST-t követő 3 percen belül spontán nem szűnik meg. Posztprocedurális (késői) vérzésről beszélünk, ha vérzésre utaló klinikai jelek mutatkoznak (vérhányás, melaena, tachycardia, vérnyomásesés, verejtékezés stb) vagy ezek hiányában is, ha az EST után 24 órán belül a haemoglobin (Hgb) 20 g/L-nél nagyobb mértékben csökken, és a beavatkozás utáni endoszkópos vizsgálat nem mutat más vérzésforrást [6,8].

#### 1.2.2.2. A PSV súlyossága, mortalitása

Enyhe a PSV, ha a Hgb csökkenés mértéke kisebb, mint 30 g/L és vörösvérsejtpótlásra nincs szükség. Mérsékelt súlyosságú a PSV 30 g/L vagy annál nagyobb mértékű Hgb-csökkenéskor vagy ha transzfúziót kell adni, de a vörösvérsejtigény nem több mint 4 egység, angiographiás vagy sebészeti beavatkozásra nincs szükség. Súlyos a PSV, ha a transzfúzióigény nagyobb mint 5 egység, ha angiographiás vagy sebészeti beavatkozás szükséges [6]. Enyhe a vérzések 70%-a, mérsékelt 18%-a és súlyos 12%-a [12]. A PSV mortalitására vonatkozó adatok széles tartományban szórnak: 0,3%-tól 3,54 %-ig [12].

### 1.2.2.3. A PSV incidenciája

A PSV incidenciájára vonatkozó adatok szórása nagy: 1,1%-tól 48 %-ig terjed [88,89]. Az angiographiás vagy sebészi beavatkozást igénylő súlyos vérző betegek száma az 1 ezreléket nem éri el [12].

### 1.2.2.4. A PSV kockázati tényezői

PSV értelemszerűen csak EST után jöhet létre, kockázatát növeli a vizsgáló alacsony esetszáma (1 vagy annál kevesebb EST/hét), az előmetszés, a tisztán vágó áram használata, a beavatkozás során jelentkező vérzés, a coagulopathia, az anticoagulansok alkalmazása 72 órán belül, a Vater-papilla sztenózis, az akut cholangitis és a hemodialízis [6-8,90]. Az acetilszalicilsav (ASA) és a nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAIDs) [91-93], a vágás hossza [7] nem befolyásolják a vérzés incidenciáját.

### 1.2.2.5. A PSV kezelése

Az intraprocedurálisan észlelt vérzés kézen fekvő kezelése az electrocoagulációs áram használata adrenalin injekcióval, szükség szerint klip fölhelyezésével. A posztprocedurális vérzés esetén az endoszkópos kezelésben az adrenalin injekció az elsődleges, az electrocoagulatio és a klip a másodlagos kezelés. A megfelelő folyadékpótlás, szükség esetén plazmaexpander adása, anaemizálódás esetén vörösvérsejt transzfúziója. Amennyiben a fenti terápiás lehetőségek eredménytelenek, angiographia, szükség szerint embolisatio illetve a sebészi kezelés javasolt [94-98].

## 1.2.3. *PERFORÁCIÓ*

### 1.2.3.1. Definíció

A perforáció diagnózisa: levegőnek vagy kontrasztanyagnak a vizsgált szervben (duodenum, epeutak, pancreas) kívüli megjelenése [6]. Megkülönböztetnek intraductalis (I. típus), peripapillaris (II. típus) és bélfali (III. típus) perforációt [99]. A leginkább figyelemfelhívó panasz a fájdalom, a leggyakoribb tünet a láz, a tachycardia, a tenzióesés, a defense kialakulása, a retroperitonealis perforáció klinikai jele lehet a

subcutan emphysema. A hagyományos natív has röntgenfelvétel és a hasi CT a leginformatívabb vizsgálat.

#### 1.2.3.2. A perforáció incidenciája, mortalitása

A perforáció incidenciája 1% vagy az alatti [8,99,100], a mortalitása nagy szórást mutat, akár 18%-ot is elérhet [8].

#### 1.2.3.3. A perforáció kockázati tényezői

A perforáció gyakrabban fordul elő Billroth II gyomorresectio, Roux en Y-anastomosis, a Whipple-műtét után [101], periampullaris diverticulum, OD és choledochus sztenózis esetén. A beavatkozások közül az intramurális kontrasztanyagadás, az EST, az előmetszés, az elhúzódozó ballontágítás illetve az elhúzódozó beavatkozás is [100].

#### 1.2.3.4. A perforáció kezelése

A perforáció kezelése függ a perforáció helyétől, méretétől, a beteg klinikai állapotától. Az azonnal fölismert perforáció kezelésében a perforációs nyílása endoszkópos zárása (klippel, műanyag endoprothesissel), koplalás, parenterális folyadékpótlás, az epe- és a duodenumnedv-drainage, a széles spektrumú antibiotikus kezelés alkalmazása akár 86%-ban elkerülhetővé teszi a műtét elvégzését [100]. A perforáció kezelésében a szerzők hangsúlyozzák a perforáció ellátásában szerzett gyakorlatot és a sebésszel való szoros együttműködés fontosságát [102].

### 1.2.4. FERTŐZÉSEK

Az ERCP-vel specifikus kapcsolatban elsősorban kétféle infekció áll, az egyik a cholangitis, a másik a cholecystitis.

#### 1.2.4.1. Cholangitis

Az ERCP utáni cholangitis 1%-ban vagy annál kisebb gyakoriságban fordul elő [7,8,90]. Jelentkezésekor elsősorban epeelfolyási zavarra kell gondolnunk, így

keressünk epeúti követ, elzáródott epeúti sztentet. Hajlamosítanak ERCP utáni cholangitisre a primér szklerotizáló cholangitis, a malignus epeúti elzáródások, különösen a Klatskin tumor, ha a máj minden szegmensének drenálása nem megoldott [7].

#### 1.2.4.2. Cholecystitis

Az ERCP után 0,2-0,5%-ban jelentkezik [7,90] cholecystitis. Hajlamosít rá a cholecystolithiasis [103], különösen, ha az ERCP során az epehólyagot kontrasztanyaggal töltjük föl, illetve ha borított fémsztentet implantálunk, amely elzárja a ductus cysticust [104].

#### 1.2.4.3. Antibiotikum-profilaxis

Az ERCP után kialakuló cholangitis antibiotikum profilaxissal nem előzhető meg [105]. Csak azoknak az epeúti obstrukcióknak az esetén indokolt az antibiotikus profilaxis, amelyekben a komplett epeúti drainaget várhatóan nem lehet elérni, így hiláris lezáródásokban és primér szklerotizáló cholangitisben. Amennyiben az epeelfolyást nem sikerült biztosítani, az antibakteriális kezelést folytatni kell, sikeres epe-passage biztosítása esetén az antibiotikum-kezelést le kell állítani. Kivételt képeznek a posztranszplantációs stricturák, amelyekben az antibakteriális kezelés hasznos lehet. Amennyiben pancreas cysta vagy pseudocysta közlekedik a ductus pancreaticusszal, továbbá pancreas pseudocysta-drainaget tervezünk, a profilaktikus antibakteriális kezelés indokolt. Perioperatív antibiotikus kezelést javasolnak többen az immunszupprimált betegekben [106,107].

#### 1.2.5. KARDIOPULMONÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK

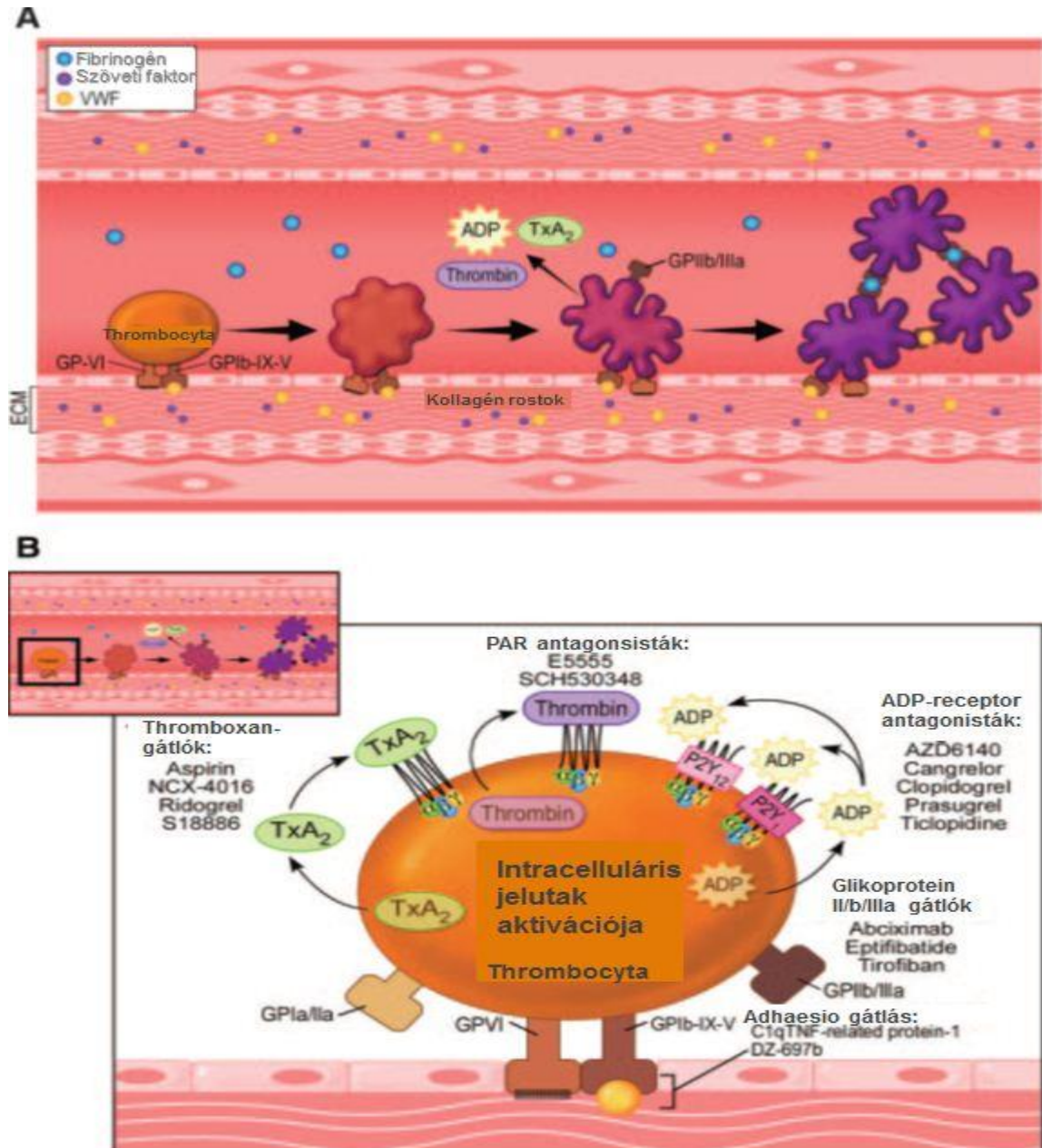
Kardiopulmonáris és egyéb szövődményeket 14 tanulmány 12 973 betegének 1,33%-ában észleltek, a halálozás 0,07% volt [88]. Különösen elhúzódó esetekben hasznos a propofol anesztézia [108], és egy tanulmányban a capnographia használatát is kiemelik [109].

### ***1.3. A THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓGÁTLÓT (TAG) SZEDŐ BETEGEK ERCP-JE***

Mivel a TAG használata széleskörű az artériák atherothrombotikus betegségeinek a kezelésében és megelőzésében [110-112], érdemes röviden érinteni a TAG-szedők ERCP-s beavatkozásainak speciális szempontjait.

#### ***1.3.1. A TAG-KÉSZÍTMÉNYEK HATÁSA***

A különböző TAG-készítmények a vérlemezke számos receptorán hatva fejtik ki hatásukat (**3. ábra**).



**3. ábra: A thrombocyt-aggregációt gátló szerek támadáspontja a vérlemezkén.** A nemszteroid gyulladásgátlók elsődlegesen Tx (thromboxan) A<sub>2</sub>-gátlóként hatnak. ECM: extracelluláris mátrix, GP: glikoprotein, VWF: von Willebrand-faktor, ADP: adenzin-difoszfat, PAR: proteáz-aktiválta receptor [112 engedélyével]

Az alkalmazott készítmények főbb vonásait a **3. táblázatban** foglaltuk össze [113].



3. táblázat : TAG-készítmények jellemzői. TAG: thrombocyta-aggregációt gátló.

Gyógyszer	Osztály	Mechanizmus	Az alkalmazás módja	Szükséges metabolizmus az aktíválódáshoz	Az elimináció módja	A TAG irreverzibilitása	A thrombocyta-funkció visszatérési ideje
Aspirin	Acetilszalicilsav	COX-inhibitor	orális	nem	A májban deacetilálódik szalicilsavvá	igen	30% 48 óra múlva
Clopidogrel	Tienopiridin	P2Y12 receptorgátló	orális	igen	A májban a CYP3A5/2CD19, hogy aktív metabolit képződjön	igen	40% 3 nap múlva
Ticlopiridin	Tienopiridin	P2Y12 receptorgátló	orális	igen	A májban a CYP2CD19, hogy aktív metabolit képződjön	igen	4-8 nap
Prasugrel	Tienopiridin	P2Y12 receptorgátló	orális	igen	A májban a CYP3A4, hogy aktív metabolit képződjön	igen	2-3 nap
Tricagrelor	Ciklopentiltriazolopirimidin	P2Y12 receptorgátló	orális	nem	Máj, aktív metabolit	nem	57% 24 óra múlva
Cangrelor	ADP analóg	P2Y12 receptorgátló	i.v.	nem	Defoszforiláció	nem	gyors (perceken belül)
Dipiridamol	Foszfodieszteráz-gátló	Foszfodieszteráz-gátás	orális	nem	Máj, enterohepatikus körforgás	nem	2 nap (?)

A hazánkban legelterjedtebben használt két TAG-készítmény az acetilszalicilsav (ASA) és a clopidogrel. A kisdózisú (100 mg/nap) ASA a ciklooxygenáz-1 (prostaglandin-endoperoxid-szintetáz) (COX-1) irreverzibilis gátlójaként fejt ki a hatását, csökkentve a TxA2 szintézisét [114]. A clopidogrel, a tienopiridinek egyike, mely a máj citokróm P450 rendszere révén aktiválódik, 75 mg/die dózisban adagolva irreverzibilisen gátolja a vérlemezke membránján az adozin-difoszfátnak (ADP) az ADP-receptorral való kölcsönhatását és az ADP-mediálta glikoprotein (GP) II/a/IIIa receptor aktiválódását. Az ASA és a clopidogrel együtt adva szinergista hatású, ezt ki is használják: kettős TAG-kezelést alkalmaznak a magas thrombotikus kockázatú betegekben [93].

### *1.3.2. A TAG-KÉSZÍTMÉNYEK FENNTARTÁSÁRA – FÖLFÜGGESZTÉSÉRE*

#### *VONATKOZÓ AJÁNLÁSOK ERCP KAPCSÁN*

Hogy nem veszélytelen a TAG-készítmények fölfüggesztése, azt jól mutatja az a tanulmány, amelyben az akut koronária szindróma miatt fölvett betegek közül azoknak, akik 3 héten belül függesztették fel e gyógyszereket, nemcsak a 30 napos halálozás- és a szívizominfarktus-gyakoriságuk volt magasabb, mint a TAG-szedőknek (21,9% szemben 12,4%-kal,  $P=0,04$ ), hanem a vérzésgyakoriságuk is (13,7% szemben 5,9%,-kal  $P=0,03$ ) [115].

E kettős veszély miatt különösen fontosak a TAG-készítményeknek az invazív ERCP alatti szedésére vonatkozó brit [91], amerikai [92] és európai [93] társaságok által megfogalmazott irányelvek, amelyekkel egy időben magyar nyelvű útmutató is született [116]. Az ASA és a tienopiridinekre kidolgozott irányelveket a **4. táblázatban** foglaltuk össze.

**4. táblázat: Az ESGE ajánlása az endoszkópos beavatkozások során az ASA és a clopidogrel (prasugrel) kezelésre [93].** ASA: acetilszalicilsav. DES: gyógyszerkibocsátó koronárisztent. OGD: oesophago-gastro-duodenoscopy. EMR: endoszkópos mucosa resectio. ESD: endoszkópos submucosa dissectio. EUH: endoszkópos ultrahang. FNA: vékonytűbiopszia. PEG: percutan endoszkópos gasztrosztóma. TAG: thrombocyta-aggregációgátló.)

Vérzésekockázat	Endoszkópos beavatkozás	Aspirin fenntartása?	Clopidogrel vagy prasugrel fenntartása?
Alacsony kockázat	OGD és kolonoszkópia +/- biopsia	igen	igen
	FNA nélküli EUU	igen	igen
	<1 cm polypectomia a vastagbélből	igen	nem
	Tápcsatorna-szűkület tágítása	igen	nem
	EUH-FNA szolid képletből	igen	nem
	Tápcsatorna-sztentelés	igen	nem
	ERCP sztentbehelyezéssel EST nélkül	igen	igen
	Argonplazma koaguláció	igen	nem
Magas vérzésekockázat	EMR, ESD, ampullectomia	nem	nem
	EST	igen	nem
	EST + a papilla nagyballondilatációja	nem	nem
	>1 cm polypectomia a vastagbélből	igen	nem
	EUH-FNA cystikus lézióból	nem	nem
	PEG	igen	n.a.
	Nyelőcső-varix ligatio	igen	nem

**5. táblázat:** Az ESGE ajánlása a thrombosis kockázat függvényében alkalmazandó TAG-kezelésre a magas és alacsony vérzéskockázatú endoszkópos beavatkozások során [93]. ASA: acetilszalicilsav. DES: gyógyszerkibocsátó koronárisztent. OGD: oesophago-gastro-duodenoscopy. EMR: endoszkópos mucosa resectio. ESD: endoszkópos submucosa dissectio. EUH: endoszkópos ultrahang. FNA: vékonytű biopszia. PEG: percutan endoszkópos gasztrosztóma. TAG: thrombocyta-aggregáció gátló.

	Endoszkópia alacsony vérzéskockázattal	Endoszkópia magas vérzéskockázattal
Alacsony thrombosis kockázat	A TAG-terápia (ASA) fenntartása	Aspirin leállítása 5 nappal korábban csak cysta EUH-FNA, EMR, ESD, ampullectomia, papillaris ballon dilatációval járó EST epekő eltávolítása esetén
-Coronaria DES >12 hónapja		
-Meztelen fémsztent >6 hete (előzőleg társult kockázat nélkül)		
-Stroke szívelégtelenség nélkül >6 héttel korábban		
Magas thrombosis kockázat	A kettős TAG-kezelés (ASA és tienopiridin) fenntartása	Az endoszkópia halasztása és/vagy kardiológussal konzultálva a tienopiridin időszakos fölfüggesztése (clopidogrel fölfüggesztés 5, prasugrel fölfüggesztése 7 nappal korábban). ASA fenntartása
Coronaria DES <12 hónappal korábban		
-Meztelen coronaria sztent <6 héttel korábban vagy >6 hete társult kockázati tényezővel		
- Stroke <6 héttel korábban		

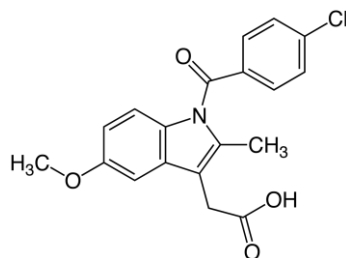
Általánosan elfogadott, hogy alacsony kockázatú ERCP (pl. EST nélküli sztentcsere esetén) alatt akár a kettős TAG-kezelés is folytatandó [93], magas kockázatú beavatkozás (pl. EST) esetén az ASA folytatása, a clopidogrel leállítása javasolt. Mindeközben figyelembe kell venni a thrombotikus kockázatot is **(5. táblázat)** [93]. Az ESGE ajánlása szerint azokban az esetekben, amelyekben mégsem lehet fölfüggeszteni a kettős TAG-kezelést, a papilla endoszkópos ballondilatációja jön szóba [93], azonban ennek a veszélyeire már 2004-ben egy többközpontú amerikai tanulmány fölhívta a figyelmet: e szerint a hagyományos EST szövődmény rátája 3,3% volt, a ballontágításé 17,9 %, az EST-csoportban nem volt halálozás, a ballondilatációs csoportban közel 2% [117].

#### ***1.4. AZ INDOMETACIN SZEREPE A GYULLADÁSBAN ÉS A THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓGÁTLÁSBAN***

Az indometacinnak hasonlóan más nemszteroid gyulladáscsökkentő készítményekhez (NSAID) hasonlóan erőteljes phospholipase A2 gátló, befolyásolja a neutrophil-endothel sejtkinterakciót, a prosztaglandin-szintézist, mindezek vélhetőleg fontos szerepet játszanak a PEP prevenciójában. [17,70,71,78]. Az indometacin hasonlóan a többi NSAID-hoz nemcsak gyulladáscsökkentő, hanem hatása van a thrombocytá-aggregációra is.

##### ***1.4.1. AZ INDOMETACIN KLINIKOFARMAKOLÓGIÁJA***

Az indometacint (2-{1-[(4-klórfeńil'karbonil]-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il}ecetsav, C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>Cl) **[4. ábra]** a fenilbutazonból fejlesztették ki, hatása gyorsabban alakul ki, mint az eredeti molekuláé.



**4. ábra:** Az indometacin szerkezeti képlete [118]

Végbélkúpban adva 80-90% a biohasznosulása, a plazmában félétideje 2,6-11,2 óra, a széklettel 33%-a, a vesén keresztül 60%-a választódik ki, ezért súlyos veseelégtelenség esetén alkalmazása ellenjavallt [118].

#### 1.4.2. AZ INDOMETACIN HATÁSA A COX-1,2-RE

Az indometacinnak erőteljes nemszelektív COX-1,2 gátló hatása van.

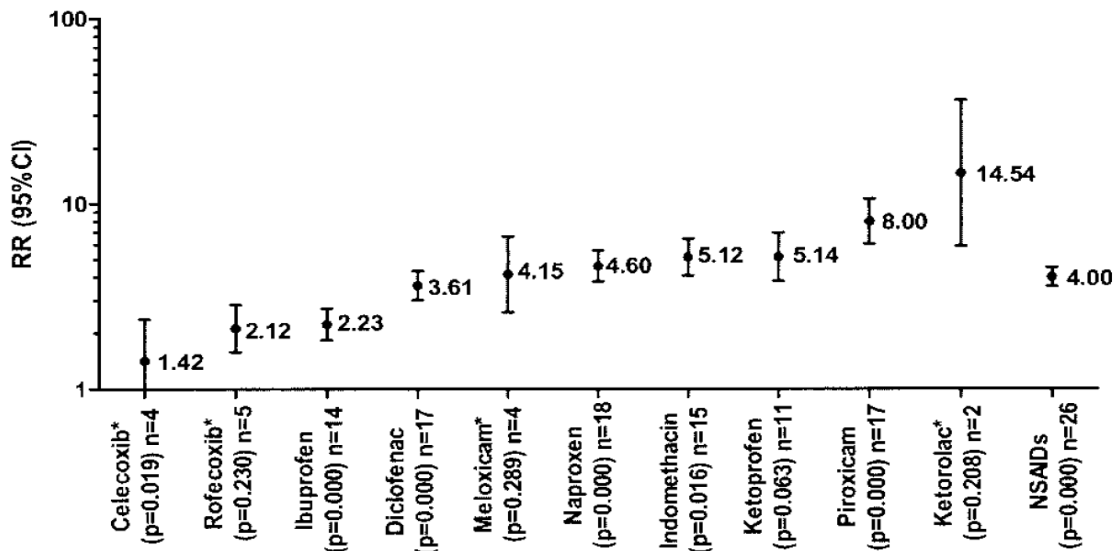
**6. táblázat:** A COX-1 és a COX-2-gátlás néhány jellemzője

	COX-1	COX-2
Expresszió	folyamatos	csak gyulladásban
Főbb termékek	PGE2, PGI2, TxA2	PGI2 (prosztaciklin)
Hatása	érfal összehúzódás, thrombocytá-aggregáció elősegítése, nyálkahártya-védelem	értágítás, thrombocytá-aggregáció gátlása

A COX-1, amely folyamatosan expresszálódik, a bélnyálkahártya-védelemben fontos szerepet játszó prosztaglandin E2 és I2 termelődéséért valamint az érfal összehúzódást, a vérlemezkék összecsapódását elősegítő TxA2 szintéziséért felelős (**6. táblázat**). Ennek gátlása nemcsak a bélnyálkahártya-védelmet rontja, hanem fokozza a vérzés kockázatát is. A gyulladásos folyamatokban expresszálódó COX-2-nek meghatározó szerepe van a prosztaciklin szintézisében, amelynek gátlása thrombocytá-aggregáció kockázatával, így a kardiovaszkuláris mortalitás növekedésével jár [112,116,119].

### 1.4.3. AZ INDOMETACIN HATÁSA A TÁPCSATORNA-EREDETŰ VÉRZÉSRE ÉS PERFORÁCIÓRA

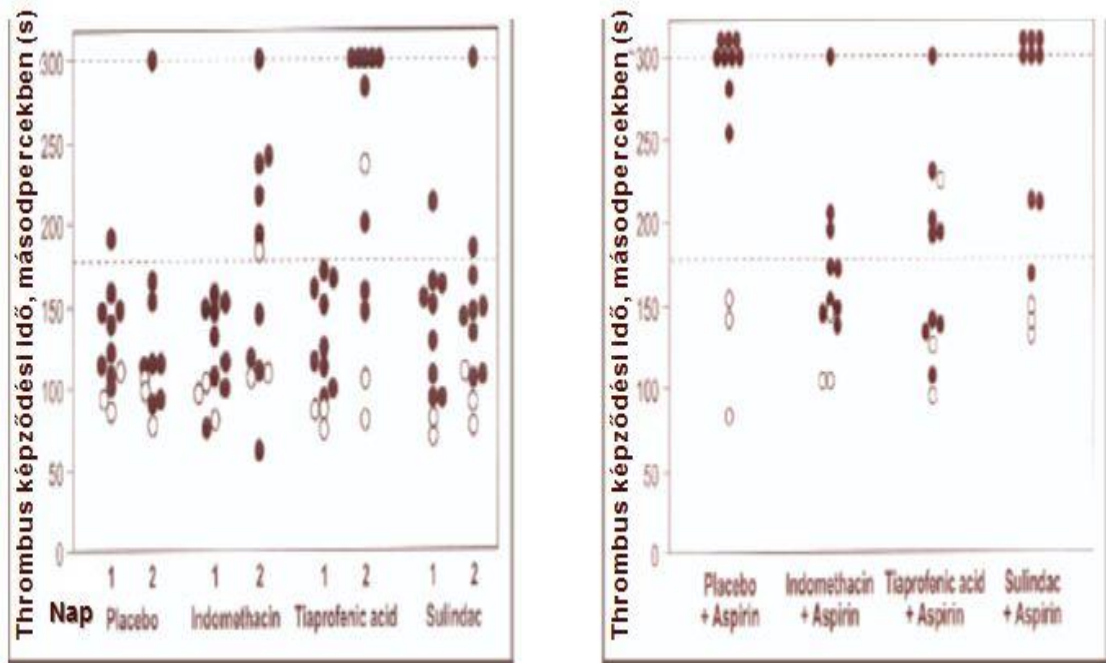
A fentiekből (L. 1.4.2.) következik a NSAID-ok tápcsatorna-eredetű vérzésekockázatát fokozó hatása. Az indometacin 15 tanulmány metaanalízise szerint az NSAID-ok átlagát meghaladóan, 5,12-szeresére növeli a felső tápcsatorna vérzésének és perforációjának a kockázatát (**5. ábra**) [120].



**5. ábra:** A NSAID-ok hatása a tápcsatorna vérzésének és perforációjának a kockázatára [120 engedélyével]

### 1.4.4. AZ INDOMETACIN HATÁSA A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI KOCKÁZATRA

Hét tanulmány adatait feldolgozó metaanalízis szerint a szív- és érrendszeri kockázat 1,36-szorosra (CI 95% 1,15-1,61) nő az indometacint szedők körében, bizonyára ebben szerepe van az indometacin COX-2 gátló hatásának [121]. Egy egészségeseken végzett vizsgálat szerint az ASA thrombocyta-aggregációgátló hatását az NSAID-ok közül leginkább az indometacin-szedés függeszti föl, a két szer együttes hatása közeledett a placebót kapókhoz (**6. ábra**) [122].



**6. ábra: Az acetilszalicilsav és NSAID-ok hatása a thrombocyt-aggregációra.** Mint az ábra bal oldalán látható, az indometacin megnöveli a thrombocyt-aggregáció idejét. Az indometacint és acetilszalicilsav kapók thrombocyt-aggregációja (az ábra jobb oldalán) áll a legközelebb a placebo hatáshoz (az ábra bal széle) [122 engedélyével]

Így joggal merül föl annak a lehetősége, hogy az indometacin erőteljes COX-2 gátló hatása révén az ASA kardiovaszkuláris védő hatását megszünteti.

#### 1.4.5. AZ INDOMETACIN RENÁLIS KOCKÁZATA

Az indometacin klinikai alkalmazásáról szóló első összefoglalóban hangsúlyozták a veseelégtelenségben való alkalmazás kerülésének fontosságát [118]. Újabb megfigyelések a magasvérnyomás-betegségben, szívelégtelenségben gyakori, diuretikum és angiotenzin-konvertáz-inhibitor (ACEI) vagy angiotenzin-receptor-blokkoló (ARB) kombinációt szedő betegekben történő NSAID-ok alkalmazásnak a heveny veseelégtelenség kockázatát növelő hatására hívták föl a figyelmet [123], amit valószínűleg alábecsülünk [124].



### **1.5. KÉTELYEK AZ INDOMETACINNAK / DICLOFENACNAK A PEP MEGELŐZÉSÉBEN JÁTSZOTT SZEREPÉVEL KAPCSOLATBAN 2008- BAN**

A fenti fejezetek (L. **1.4.2., 1.4.3., 1.4.4.**) alapján aggályok keletkezhetnének az indometacinnak / diclofenacnak a PEP prevenciójában való alkalmazhatóságával kapcsolatban az esetleges mellékhatások miatt, mégis az igazi kétely a hatékonyság kétségbevonásával merült föl [125,126].

Bár egy 2008-ben megjelent metaanalízis [127] és az ugyanezen adatok elemzésével készült későbbi is [128] arra a következtetésre jut, hogy az indometacin és a diclofenac hatásos a PEP megelőzésében, Cheon és munkatársainak 2007 decemberében megjelent, összesen 207 betegben orálisan alkalmazott diclofenac preventív hatását cáfoló tanulmánya [125] után a metaanalízist írók „general scepticism”-et fogalmaznak meg [127]. Az „általános kételkedést” jól tükrözi egyrészt a vezető amerikai gasztroenterológiai lap szerkesztőségi cikke [126], másrészt az európai gasztroenterológusok között végzett fölmérés, amely szerint az ESGE 2010-es ajánlása [129] (melyből „kifelejtik” Cheon 2007-es közleményét [125]) ellenére az európai gasztroenterológusok zöme (83,7%) nem használ NSAID-ot a PEP profilaxisában, 88,1%-a további megerősítést vár az NSAID használatával kapcsolatban [130]. Egy 2012-ben az Egyesült Királyságban végzett fölmérés is az NSAID-prevenció szerény elfogadottságára utal: az angol ERCP-sek 34,2%-a használt NSAID-t, igaz, az adekvát folyadékbevitelben még kevesebben hittek (13,2%), ugyanakkor 20,6%-a adott antibiotikumot a PEP megelőzésére [131].

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célunk volt megválaszolni az ERCP során végzett epeúti beavatkozásoknál az alábbi kérdéseket.

### 2.1. *ELSŐDLEGES CÉL: AZ INDOMETACINNEK VAN-E PREVENTÍV HATÁSA A PEP-BEN*

A vizsgálat elsődleges célja volt, hogy válaszoljunk arra: a végbélkúpban a vizsgálat előtt 1 órán belül alkalmazott 100 mg indometacin alkalmas-e a PEP gyakoriságának a csökkentésére? Ezen belül célul tűztük ki annak megválaszolását, hogyha az indometacin hatásos,

1. a kanulálás mely fázisában csökkenti a PEP gyakoriságát a legkifejezettebben?
2. mely páciens- és/vagy beavatkozás-függő betegcsoportokban a leghatásosabb?

### 2.2. *MÁSODLAGOS CÉLOK*

Megítélni azt, hogy a fenti módon alkalmazott indometacin befolyásolja-e a COX-1,2 gátló hatásból várható két szövődményt:

1. az indometacin befolyásolja-e a PSV gyakoriságát?
2. a PSV gyakorisága függ-e a TAG-szedés típusától?
3. az indometacin befolyásolja-e a kardiovaszkuláris halálozást?

Egy közkórházban rendelkezésre álló módszerek (klinikai vizsgálat, laboratóriumi vizsgálat, hasi ultrahang vizsgálat, szükség esetén hasi CT, MR, MRCP, dinamikus epeúti izotóp vizsgálat, Debray-teszt) alkalmazásával

4. milyen mértékben lehet csökkenteni a diagnosztikus ERCP-k arányát?

5. meddig lehet emelni a sikeres ERCP-k arányát?
6. az indometacin befolyásolja-e az egyéb szövődmények (perforáció, infekció) gyakoriságát?

A kérdések megválaszolásától azt reméltük, hogy hozzájárulhatunk a 100 mg indometacin kúpnek a PEP megelőzésében való alkalmazhatóságának a tisztázásához, ki tudjuk választani az indometacin használatból különösen profitáló beteg csoportokat és választ kapunk az indometacin esetleges mellékhatásaira is.

### 3. MÓDSZEREK

#### 3.1. A TANULMÁNY TERVEZÉSE

Az ERCP-kre a Soproni Erzsébet Oktató Kórházban került sor. A vizsgálatot a Helsinkii Deklaráció és ICH-nak a Helyes Klinikai Gyakorlatra vonatkozó irányelvét követve végeztük el. A tanulmányt a kórház Kutatásaitikai Bizottsága jóváhagyta (17-40/2008). A betegeket a beavatkozás előtt szóban és írásban tájékoztattuk, a beleegyezési szándékot a beteg aláírásával erősítette meg.

Az alacsony betegszámú tanulmányok értékelhetősége statisztikai szempontból kérdéses, ezért előzetes elemzést végeztünk a szükséges betegszám meghatározásra.

##### 3.1.1. A SZÜKSÉGES BETEGSZÁM MEGHATÁROZÁSA AZ ELSŐDLEGES CÉL MEGVÁLASZOLÁSÁHOZ ('A' JELŰ VIZSGÁLAT)

Az elsődleges cél megválaszolására, az indometacinnak a PEP gyakoriságot csökkentő hatásának a megítélésére az alábbiak szerint számoltuk ki a szükséges betegszámot. Korábbi tapasztalataink alapján a PEP-gyakorisága 10% körüli. Egy 2008-es metaanalízis adatai szerint a PEP gyakorisága indometacin alkalmazásakor 64%-ra csökken [78]. Hasonló tanulmányokban az I. típusú hiba 5%, a statisztikai erő 80%, így mindkét betegcsoportba 273 beteget kellett besorolnunk. Mivel 5%-ra becsültük az utólagos kizárás gyakoriságát például tápcsatorna-szűkület, pancreas-szent szükségessége miatt, így karonként 287-287, azaz összesen 574 beteg randomizálásakor terveztük a tanulmány befejezését az elsődleges cél megítélésére.

##### 3.1.2. BETEGEK A PSV MEGÍTÉLÉSÉHEZ ('B' JELŰ VIZSGÁLAT)

A PSV-vel kapcsolatos kérdéseinket prospektíven gyűjtött adatok 'post hoc' analízisével kívántuk megválaszolni. Az előzőekben kiszámolt betegszámot növelte a biliaris sphincterotomián átesett, de akut biliaris pancreatitisük miatt PEP megítélésére értelemszerűen alkalmatlan, ezért kizárt betegek köre. Ugyanakkor nem vontuk be

azokat, akiknél csak diagnosztikus vagy sikertelen ERCP történt, így nem került sor EST-re.

### *3.1.3. RANDOMIZÁCIÓ*

A 100 mg indometacint és a placebót tartalmazó kúpok a dr. Kardos Ildikó főgyógyyszerész vezette kórházi gyógyszerárban készültek, a randomizáció során 20-as csomagokba egyenlő számú hatóanyag- és placebótartalmú kúpok kerültek elhelyezésre. A kúpokat sem a vizsgáló személyzet, sem a beteg nem tudta megkülönböztetni. A kúpokat számozták, a kódot a patikában tárolták. Szükség esetén a kód feltörhető lett volna, azonban erre nem került sor. A végbélkúpokat az ERCP előtt nem több mint 1 órával helyezték föl.

### *3.1.4. STATISZTIKAI ELEMZÉS*

A PEP-kimenetel egyváltozós függetlenség-vizsgálatára kétoldali Fisher egzakt próbát használtunk. A folytonos változók csoportok közti eltérését Student-féle t-próbával teszteltük. Többszörös logisztikus regressziót alkalmaztunk a függőváltozó függetlenekkel való kapcsolatának elemzésére. Szignifikánsnak tekintettük az eredményt, ha a P-érték kisebb volt, mint 0,05. Minden elemzést az R-nyelv és -környezet felhasználásával végeztünk el [131,132].

## **3.2. A TANULMÁNY PROTOKOLLJA**

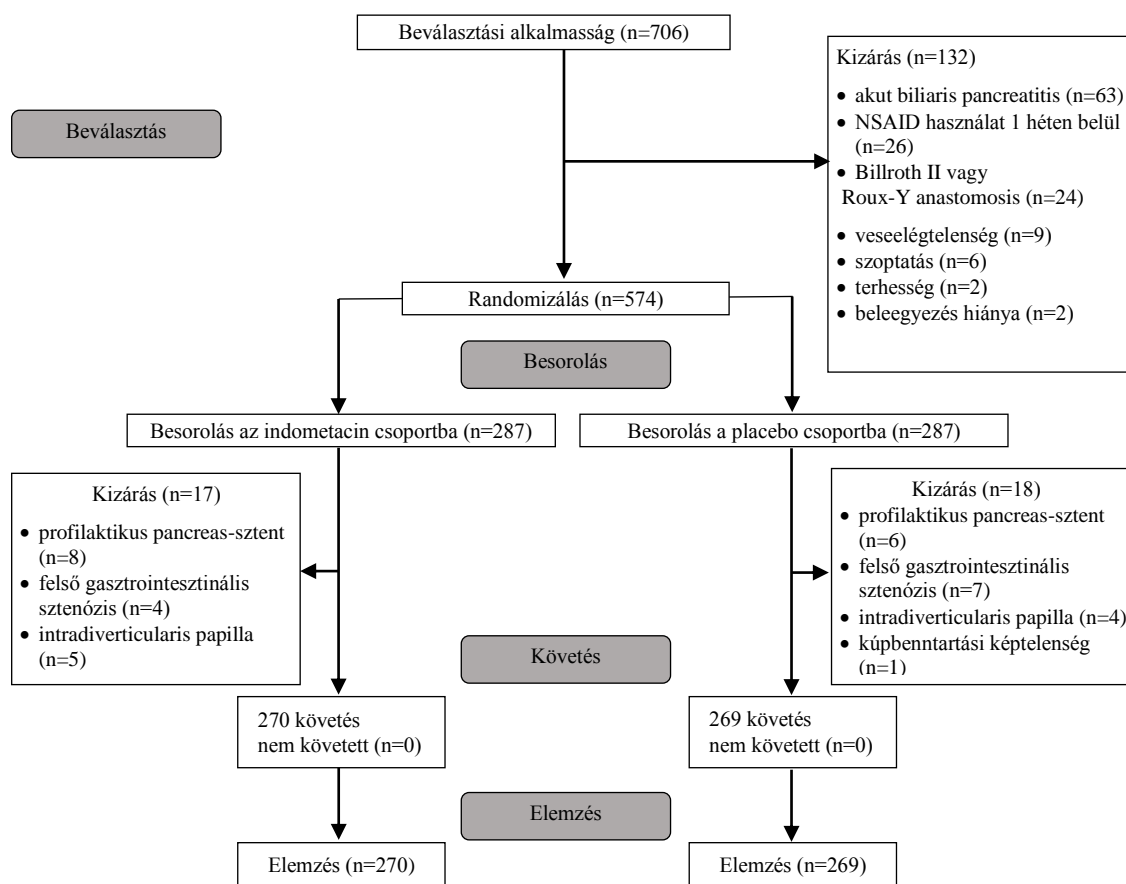
### *3.2.1. A BETEGEK BEVÁLASZTÁSA*

Az előzetes vizsgálatok alapján minden endoszkópos epeúti beavatkozást igénylő, intakt papillával rendelkező ERCP-s betegnek felajánlottuk a tanulmányban való részvételt. Értelemszerűen tehát azon betegeinket, akiknek eleve a ductus Wirsungianuson terveztünk endoszkópos beavatkozást, a tanulmányba nem vontuk be. Az első beteg beválasztására 2008. december 15-én került sor, az 574. betegünket (L. **3.1.1.**). 2013. január 13-án vizsgáltuk, és ezzel a betegbeválasztást befejeztük.

Minden intakt papillával rendelkező betegnél fölveztük az anamnézist, megtörtént a fizikális vizsgálat, a laboratóriumi és a hasi ultrahangvizsgálat. MÉRLEGELTÜK, HOGY

van-e szükség hasi CT, MR, MRCP, dinamikus epeúti izotóp vizsgálat, Debray-teszt elvégzésére, ha igen, ezek után, ha nem, ezek elvégzése nélkül mérlegeltük az ERCP-t.

A tanulmány protokollja szerint kizártuk a vizsgálatban való részvételből a 18 év alattiakat, a terhes és a szoptató nőket, a felső tápcsatornai elzáródásban szenvedőket, a Billroth II és Roux-Y anastomosis műtéten átesetteket, az ismert indometacin- és kontrasztanyag-allergiásokat, a  $125 \mu\text{mol/L}$  feletti szérum kreatinin-szinttel rendelkezőket és azokat, akik az ERCP előtt 1 héttel NSAID-ot kaptak. Az ERCP-t csak INR 1,5 alatt (ha e fölötti INR-t mértünk vagy K-vitaminnal vagy friss fagyasztott vérplazmával korrigáltunk) és  $50 \times 10^9/\text{L}$ -nél magasabb trombocytaszám esetén végeztük el. Kizártuk a vizsgálati részvételtől elzárkózókat és azokat, akik a végbélkúp benntartására képtelenek voltak (**7. ábra**).



**7. ábra:** Az 'A' jelű vizsgálat folyamatábrája

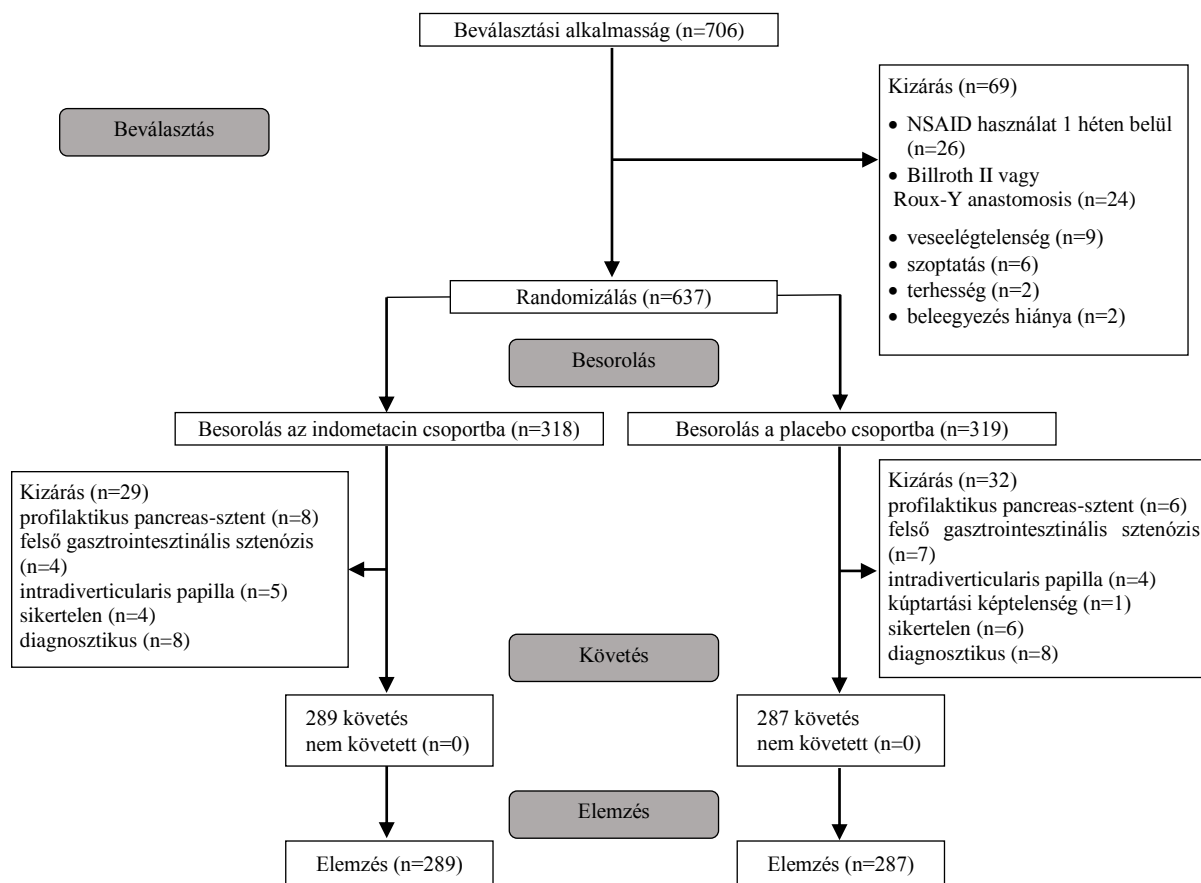
A TAG-készítményeket az elektív ERCP előtt lehetőleg 1 héttel elhagytuk vagy 100 mg/nap dózisu ASA-ra csökkentettük, ez volt az általános gyakorlatunk. Urgens ERCP vagy indokolt kardiológiai javaslat esetén a 75 mg/nap clopidogrelt fenntartottuk. Hasonlóképpen a 75 mg/nap clopidogrel és a 100 mg/nap dózisu ASA kettős TAG-kezelés mellett csak egészen kivételes helyzetben, gondos egyeztetés után végeztük el az ERCP-t. Esetleges vérzés esetén thrombocyta-készítmény rendelkezésünkre állt.

#### 3.2.1.1. Az 'A' jelű vizsgálat betegei

A **7. ábrán** feltüntettük az 'A' jelű vizsgálat 706, a beválasztási kritériumait teljesítő betegünket. Ebből a tanulmányból kizártunk 63 akut biliaris pancreatitisese beteget, 26 olyan páciens, aki 1 héten belül NSAID-ot szedett, 24-en Billroth II gyomor-resectiön estek át korábban vagy Roux-Y anastomosissal rendelkeztek. 9 betegünknek a szérum kreatininszintje meghaladta a 125  $\mu\text{mol/L}$ -t. Hatan lactatio miatt, ketten terhesség miatt nem vehettek részt a vizsgálatban. Két páciens visszautasította a beleegyezést.

Randomizálás után 14 beteget zártunk ki, mert pancreas-sztentet kapott, 11 esetben nem tudtuk elérni a Vater-papillát bélsztenózis miatt, 9 beteg Vater-papillája duodenum-diverticulumban helyezkedett el és ezért nem tudtuk kanülálható helyzetbe hozni, egy beteget azért zártunk ki (mint később kiderült a placebo csoportban), mert a végbélkúpot nem tudta a végbelében tartani. Végeredményben 539 páciens értékelését és követését tudtuk elvégezni.

#### 3.2.1.2 A 'B' jelű vizsgálat betegei



**8. ábra:** A 'B' jelű vizsgálat folyamatábrája

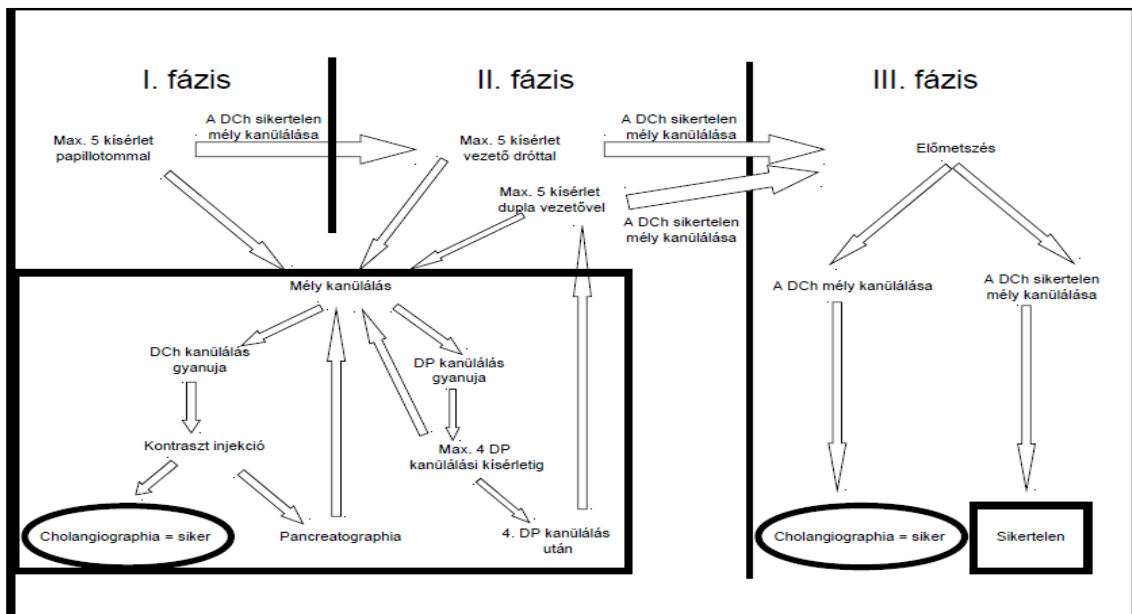
Mivel a 'B' jelű vizsgálat (**8. ábra**) az 'A' jelű vizsgálat során prospektíven gyűjtött adatoknak a 'post hoc' analizisével készült, a betegek lényegében azonosak, kivéve, hogy ebbe vizsgálatba bevontunk a 63 akut biliáris pancreatitises betegünket, de kizártuk a feldolgozásból a 14 csak diagnosztikus ERCP-n átesett valamint a 10 sikertelen ERCP-n átesett páciensünket. Mindösszesen 576 beteg adatait dolgoztuk fel.

### 3.2.2. AZ ERCP ÉS AZ EPEVEZETÉK KANÜLÁLÁSÁNAK P ROTOKOLLJA

Minden ERCP-t ugyanaz az endoszkópos végzett el (jómagam), standard 4,2 mm-es műszercsatornával rendelkező terápiás duodenoszkóppal (Fuji EPX2200 processor, ED 250XT8, Fujifilm, Tokyo, Japán) „rövid kacs” pozícióban. A páciensek minden esetben garatérzéstelenítésben (1% lidocain) és intravénásan adott midazolam (5 mg-tól 10 mg-ig) és/vagy atropin (0.5 mg) és/vagy pethidin (50-100 mg) éber szedációban



részesültek, esetenként buthylscopolaminet (Buscopan, Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim am Rhein, Németország) kaptak simaizom-görcsoldóként az élénk perisztaltika csökkentésére az endoszkópos döntése alapján. Az ERCP alatt a szívfrekvenciát és az oxigén-szaturációt monitoroztuk, szükség esetén oxigén-inhalációt alkalmaztunk. Az ERCP során levegővel tágitottuk fel a belet. A ductus choledochus kanulálására a kettős lumenű, rövid, elkeskenyedő végű, 30 mm-es vágóhosszúságú Medwork PAP1-CF-20-35-OL jelzésű papillotomot használtunk (Medwork GmbH, Höchstadt/Aisch, Németország).



**9. ábra:** Az epevezeték kanulálásának a protokollja. DCh: ductus choledochus. DP: ductus pancreaticus

Az ERCP-t az általunk kidolgozott protokoll alapján végeztük (9. ábra). Sikeresnek tekintettük az ERCP-t, ha az epevezeték sikertelen mélyen kanulálni és kontrasztanyaggal feltölteni. A kanulálási protokollnak a leglényegesebb elemei:

1. (1. fázis) az első (legfőbb 5-szöri) kanulálási kísérletet papillotommal végeztük,
2. (2. fázis) amennyiben az epevezeték kanulálására 5 kísérlet után sem került sor, vezetődróttal asszisztált kanulálásra tértünk át, az ilyen kísérletek számát szintén 5-ben maximáltuk,

3. amennyiben négy mély kanülálással csak a ductus pancreaticus volt elérhető, kettős vezetős technikára tértünk át,
4. (3. fázis) amennyiben 5 papillotommal és vezető dróttal támogatott kanülálási kísérlettel sem tudtuk elérni az epevezetéket, előmetszést végeztünk,
5. az előmetszésnek minden ismert formáját alkalmaztuk, fajtájáról mindig a konkrét helyzet alapján döntöttünk (L. 1.2.1.6.5.)

Ha a ductus pancreaticust kanüláltuk és kontrasztanyagöltésre is sor került, minden esetben a ductus pancreaticusba csekély mennyiségű kontrasztanyagot adtunk és különösképpen törekedtünk az acinarisatio megelőzésére.

A kanüláláskor használt vezető drótunk 0,035"-ös hydrophil vezető volt (Jagwire, Microvative Endoscopy, Boston Scientific Corp., Natick, MA, USA). Röntgenkontrasztanyagként a steril, desztillált vízzel 50%-ra hígított amidotrizoate-ot használtuk (Peritrast 600mg/ml, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Németország). Az endoszkópos sphincterotómiákat (EST-eket) tiszta vágó árammal végeztük (45W) (Surgistat, Valleylab, Covidien, Boulder, CO, USA). Intakt papilla ballondilatációját és Oddi-sphincter-manometriát nem végeztünk.

### 3.2.3. A PSV-BETEGEK ELLÁTÁSÁNAK PROTOKOLLJA

Intraprocedurálisan észlelt vérzés esetén, ha úgy ítélt meg, hogy a vérzés olyan intenzív, hogy megállítása azonnal beavatkozást igényel, akkor vágó áramról koaguláló áramra váltottam, így próbálva meg a vérzést megállítani. Mivel tapasztalatunk szerint néhány cseppnyi szivárgó vérzés EST kapcsán gyakori és spontán szűnik, ezeket az eseteket nem soroltuk a PSV csoportjába. Ilyen esetekben csak akkor használtunk koaguláló áramot, ha a vérzés 3 perccel az EST után spontán nem szűnt meg. (L. 1.2.2.1.) Ha a koagulálás eredménytelen volt, adrenalin injekció adásával, szükség szerint klip fölhelyezésével folytattuk a vérzés megállítását.

Posztprocedurális vérzést azokban az esetekben véleményeztünk, amelyekben vérzésre utaló klinikai jelek (haematemesis, melaena, tachycardia, vérnyomásesés,

verejtékezés) mutatkoztak vagy a haemoglobin (Hgb) szintjük 24 óra múlva 20 g/L-nél nagyobb mértékben csökkent. Minden ilyen esetben az EST után 24 órán belül oldaloptikás, szükség esetén előrettekintő eszközzel felső panendoszkópos vizsgálat történt, endoszkópos kezelésben a vérző területre adrenalin injekció adását, szükség esetén klip fölhelyezését terveztük.

PSV esetén a megfelelő folyadékpótlás, szükség esetén plazmaexpander adása, anaemizálódás esetén vörösvérsejt transfúziója szerepelt még a protokollban. Amennyiben a fenti terápiás lehetőségek eredménytelenek angiographia, szükség szerint embolisatio illetve a sebészi kezelés a rendelkezésre állt.

A vérzés súlyosságát az **1.2.2.2.** fejezetben leírtak szerint ítéltük meg.

#### *3.2.4. A BETEGEK ÉSZLELÉSE AZ EST UTÁNI ELSŐ 24 ÓRÁBAN*

A bevásztott betegeket minden esetben legalább 24 óráig a fekvőbeteg részlegünkön obszerváltuk, fizikális vizsgálat, ezen belül vérnyomás- és szívfrekvencia-ellenőrzés történt. Minden beteg a vizsgálat napján legalább 2000 mL infúziót kapott. A protokoll szerint az ERCP után 24 órával laboratóriumi vizsgálatot végeztettünk, amely tartalmazta minden esetben a szérum amiláz és a vérkép vizsgálatot. Amennyiben a klinikai kép indokolta, a szakma szabályai szerint soron kívül is sor került vérvételre, illetve képalkotó vizsgálatokra.

#### *3.2.5. A BETEGEK KÖVETÉSE A KÓRHÁZBÓL VALÓ ELBOCSÁTÁS UTÁN*

Az elbocsátott betegeinket tájékoztattuk a tápcsatornai vérzés tüneteiről, és ezek észlelése esetén azonnali, osztályunkon való jelentkezést javasoltunk. Minden betegünket az ERCP-t követő 30 nap múlva, legföljebb 6 héten belül ellenőriztük. Elhunyt betegeinknél boncolás történt.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. AZ 'A' JELŰ VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

#### 4.1.1. DEMOGRÁFIAI, KLINIKAI ADATOK

Az 'A' jelű vizsgálatba bevont 539 beteg közül 40 páciens volt olyan, akinél sikertelen ERCP történt más intézetben, 499 betegben ez volt az első ERCP-s kísérlet.

**7. táblázat:** Az 'A' jelű vizsgálat demográfiai és klinikai adatai. PSC: primér szklerotizáló cholangitis

	Indometacin (n=270)	Placebó (n=269)	P
Nem (férfi/nő)	89/181	88/181	1
Kor (év) átlag (tartomány)	66,25 (23-100)	64,51 (20-95)	0,163
Kor ≤50 év	54	61	0,514
Akut pancreatitis a kórelőzményben	8	7	0,994
Krónikus pancreatitis	7	8	0,994
Antibiotikum	43	44	0,985
Normális bilirubin (≤22 μmol/L)	104	101	0,886
Normális alkalikus foszfatáz (≤279 U/l)	59	59	1
Normális alanin-aminotranszferáz (≤41 U/L)	64	67	0,822
Normális tágasságú ductus choledochus	75	79	0,754
Diverticulum periampullare	32	45	0,130
Choledocholithiasis	161	155	0,700
Malignus epeúti elzáródás	49	42	0,491
Oddi-sphincter-diszfunkció gyanúja	39	45	0,540
Benignus epeúti sztenózis	7	14	0,179
Műtét utáni epecsorgás	6	5	1
Egyéb (PSC, choledochokele, máj-cirrhosis)	8	8	1

A 7. táblázatban összefoglalt demográfiai és klinikai adatok alapján az indometacin- és a placebótartalmú kúpot kapó betegeink nem különböztek egymástól a

nem, az életkor, a kórelőzményben szerepelő heveny hasnyálmirigy-gyulladás, az idült hasnyálmirigy-gyulladás, a vizsgálat idején alkalmazott antibiotikum-használat, a normális tartományban lévő szérumbilirubin, alkalikus foszfatáz, alanin aminotranszferáz, a normális tartományban lévő ductus choledochus átmérő, a periampullaris diverticulum, a choledocholithiasis, a malignus epeúti elzáródás, az OD, a benignus epeúti sztenózis, a posztoperatív epeúti csorgás gyakorisága alapján.

#### *4.1.2. ENDOSZKÓPOS BEAVATKOZÁSOK*

Endoszkópos biliáris terápia 513 páciensben történt, az indometacin-csoportban 258, a placebócsoportban 255 páciensben. A két csoport nem különbözött egymástól az endoszkópos beavatkozások fajtái szerint sem (**8. táblázat**).

**8. táblázat: Endoszkópos beavatkozás, sikeresség, szövődmények az 'A' jelű vizsgálatban.** I. fázis: legfőljebb 5 epeút-kanülálási kísérlet papillotommal, II. fázis további, legfőljebb 5 kanülálási kísérlet vezetődróttal, III. fázis: előmetszés. PEP: poszt-ERCP-s pancreatitis, EST: endoszkópos sphincterotomia

	Összes n=539 (%)	Indometacin n=270 (%)	Placebó n=269 (%)	P=
Siker az I. fázisban	379 (70,3%)	191 (70,7%)	188 (69,9%)	0,947
Siker az I+II. fázisban	450 (83,5%)	223 (82,6%)	227 (84,4%)	0,979
Siker az I+II+III. fázisban	529 (98,1%)	266 (98,5%)	263 (97,8%)	0,951
Sikertelen epeúti kanülálás	10 (1,9%)	4 (1,5%)	6 (2,2%)	0,745
Diagnosztikus ERCP	16 (3,0%)	8 (3,0%)	8 (3,0%)	1
Pancreatographia	145 (27,0%)	63 (23,3%)	82 (30,0%)	0,076
Előmetszés	89 (16,5%)	47 (17,4%)	42 (15,6%)	0,653
Transpancreaticus EST*	44 (8,2%)	21 (7,8%)	23 (8,6%)	0,865
Biliáris sphincterotomia	513 (95,2%)	258 (95,6%)	255 (94,8%)	0,694
Epeúti kőextrakció	296 (54,9%)	153 (56,7%)	143 (53,2%)	0,464
Lithotrypsia	24 (4,5%)	14 (5,2%)	10 (37%)	0,533
Biliáris sztenózis	144 (26,7%)	80 (29,6%)	64 (23,9)	0,483
PEP	55 (10,2%)	18 (6,7%)	37 (13,8%)	0,007
Enyhe	48 (8,9%)	15 (5,6%)	33 (12,3%)	0,007
Mérsékelt	5 (0,9%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)	0,686
Súlyos	2 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1
Cholangitis	4 (0,7%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	1
Intraprocedurális vérzés	12 (2,2%)	9 (3,3%)	3 (1,1%)	0,142
Perforáció	1 (0,2%)	1 (0,4%)	0	1

\*az előmetszéseken belül

Nem volt különbség a betegek között az összes és az egyes fázisokra lebontott sikerességi arányban sem. A két csoportban megegyezett a PEP kivételével a szövődmények aránya is.

#### 4.1.3. HYPERAMYLASAEMIA

Az ERCP előtt hyperamylasaemiát (amely akut pancreatitisre utaló klinikai jelek nélküli 100 IU/mL feletti szérum amiláz-szint) 44 betegben észleltünk (8,2%). ERCP

után az „új” hyperamylasaemia aránya 25,7 % (495-ből 127 beteg), a placebo-csoportban 26,3%, az indometacin-csoportban 25,7 % (P=0,758).

#### 4.1.4. PEP

**9. táblázat: Az indometacin hatása a kanülálási fázisok szerinti bontásban.** PEP: poszt-ERCP-s pancreatitis. OR: esélyhányados. CI: megbízhatósági tartomány. NNT: egy sikeres esethez szükséges kezelések száma. I. fázis: maximum 5 kísérlet a ductus choledochus mély kanülálására papillotommal. II. fázis: további legfőljebb 5 kísérlet vezetődróttal asszisztálva vagy 5 kísérlet kettős vezető technikával. III. fázis: előmetszés

	PEP (összes, n=539)	PEP az indometacin- csoportban (n=270)	PEP a placebo - csoportban (n=269)	OR (95% CI)	P	NNT
I. fázis	6,3 %	5,2%	7,4%	1,46 (0,58-3,77)	0,406	46
I+II. fázis	8,7%	5,4%	11,9%	2,37 (1,15-5,28)	0,018	15
I+II+III. fázis	10,2%	6,7%	13,8%	2,23 (1,2-4,28)	0,007	14

PEP-t diagnosztizáltunk az összes beteg 10,2%-ában, akik közül 18 (6,7%) tartozott az indometacinnal és 37 (13,8%) a placebo csoportba, a különbség szignifikáns (P=0,007) (**9. táblázat**). Az enyhe PEP előfordulásában a két csoport között hasonló különbséget észleltünk, azonban a ritkán előforduló mérsékelt és súlyos PEP vonatkozásában statisztikailag értékelhető különbség nem volt (**8. táblázat**). Egy placebo csoportba tartozó betegünk exitált PEP következtében.

##### 4.1.4.1. Az indometacin hatása a PEP gyakoriságára a magas kockázatú csoportokban

Megvizsgáltuk azt, hogy a legalább 10 beteget tartalmazó, PEP szempontjából ismert magas kockázatú csoportokban miként alakult az indometacin hatására a PEP incidenciája (**10. táblázat**).

**10. táblázat: Az indometacin hatása a PEP gyakoriságra magas kockázatú csoportokban.** PEP: poszt-ERCP-s pancreatitis. NNT: egy sikeres esethez szükséges kezelések száma. SOD: gyanított Oddi-sphincter-dyskinesis

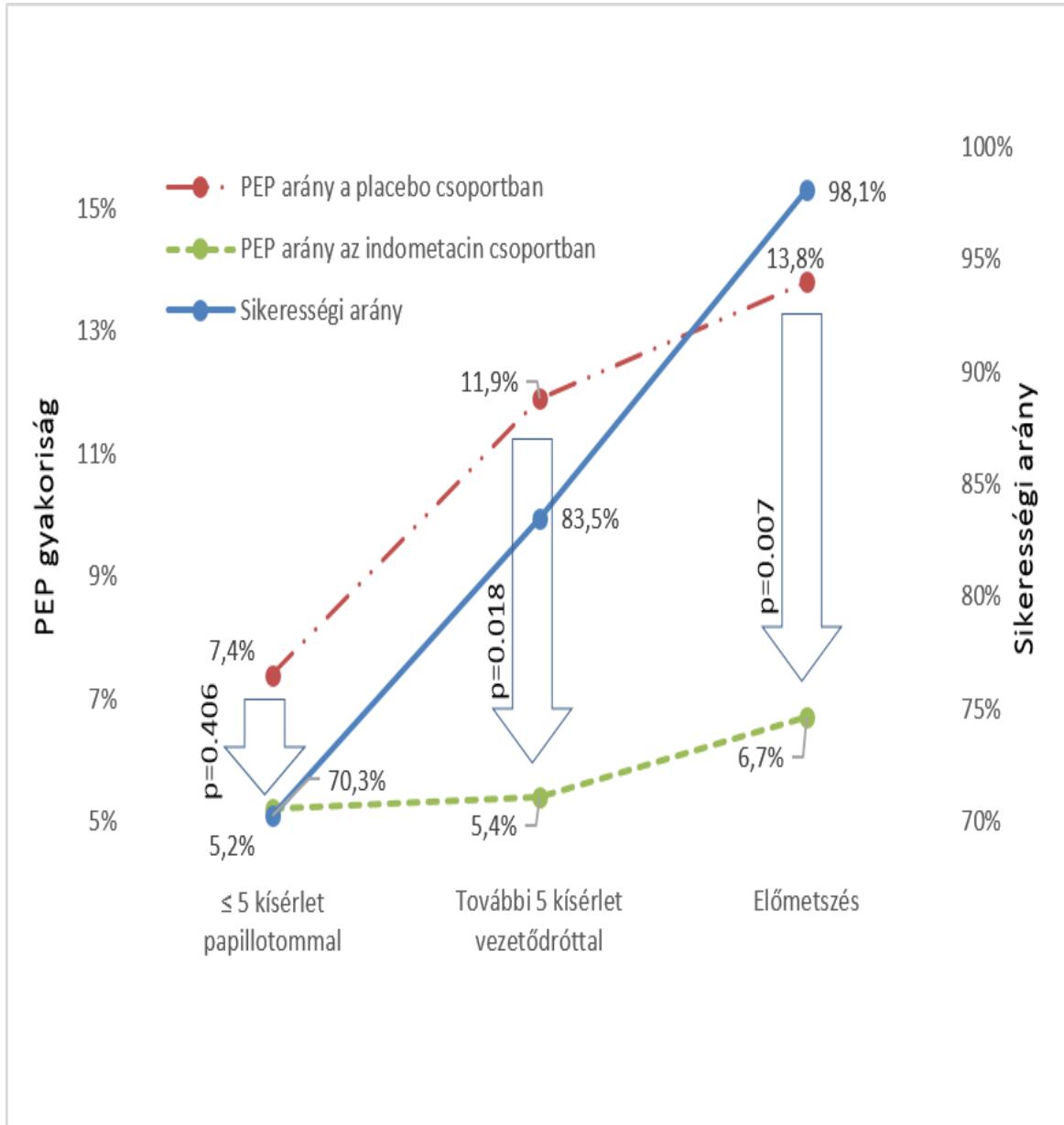
	PEP az indometacin-csoportban	PEP a placebo-csoportban	P	NNT
Nő	7,2%	17,1%	0,006	10
Kor ≤50 év	7,4%	21,3%	0,063	7
SOD	5,1%	22,2%	0,031	6
Bilirubin ≤22 μmol/L	2,9%	17,8%	<0,001	7
Előzőleg sikertelen ERCP	14,3%	15,4%	1	91
Pancreas injekció	15,9%	32,9%	0,022	6
Előmetszés	12,8%	23,8%	0,164	11

Adataink szerint különösen sokat profitálnak az indometacin kúp használatából a nők, az OD-ben szenvedők, a normális tartományú bilirubin-szinttel rendelkezők és azok, akiknél kontrasztanyagot juttattunk a ductus pancreaticusba. Egy PEP elkerülhető 10 nő, 7 fiatal (50 évesnél nem idősebb) és 7 normális bilirubinnal rendelkező, 6 OD-ben szenvedő és 6 ductus pancreaticus kontrasztanyag-töltésen áteső beteg indometacinnal történő kezelésével.

#### 4.1.4.2. A PEP gyakorisága a kanulálási protokollunk fázisai szerinti bontásban

A **9. táblázat**ban feltüntetett adatok szerint azokban az „atraumatikusan” kanulált betegekben (az összes betegünk 70,3 %-ában), akikben a papillotomot 5 vagy kevesebb kísérletben „betoltuk és beestünk” a ductus choledochusba, az indometacin preventív hatása (nagyon alacsony PEP-gyakoriság mellett) nem volt kimutatható (P=0,406). A vezetődróttal tovább kanuláltakat is beszámítva az indometacin védő hatású (P=0,018).



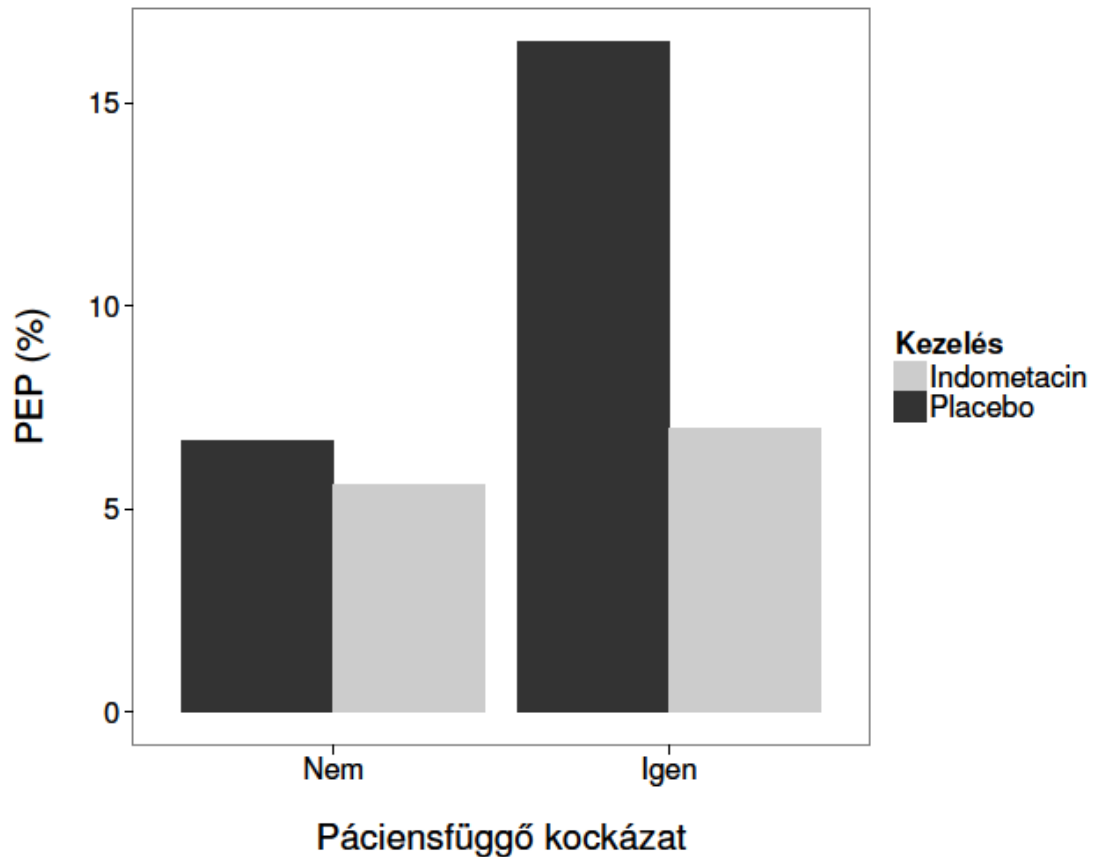


**10. ábra:** A sikeresség és a PEP-gyakoriság összefüggése valamint az indometacin preventív szerepe.

Előmetszést is alkalmazva az indometacin profilaktikus hatása szignifikáns ( $P=0,007$ ) (**10. ábra**).

## 4.1.4.3. A PEP gyakorisága páciensfüggő kockázat esetén

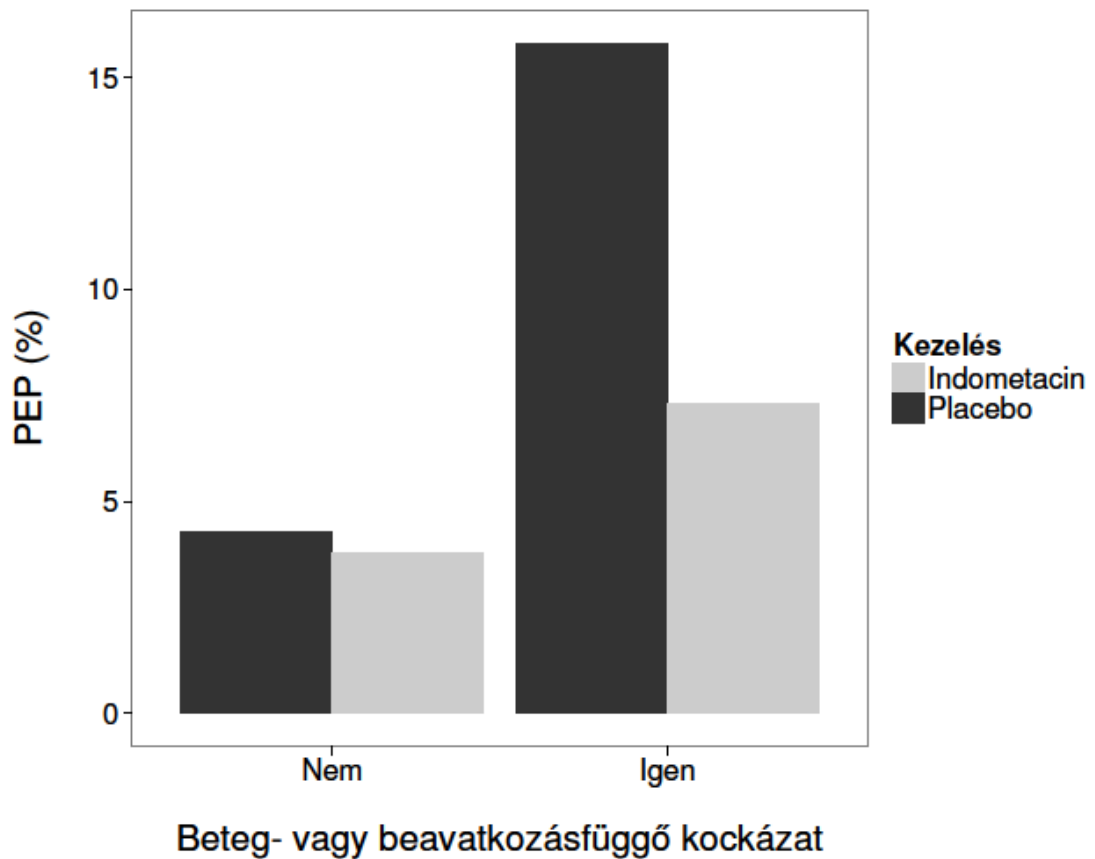
Külön vizsgáltuk azokat a betegeket, akik legalább egy páciensfüggő kockázati tényezővel rendelkeztek. (**11. ábra**).



**11. ábra:** A páciensfüggő kockázattal rendelkezők és nem rendelkezők PEP gyakorisága, az indometacin hatása.

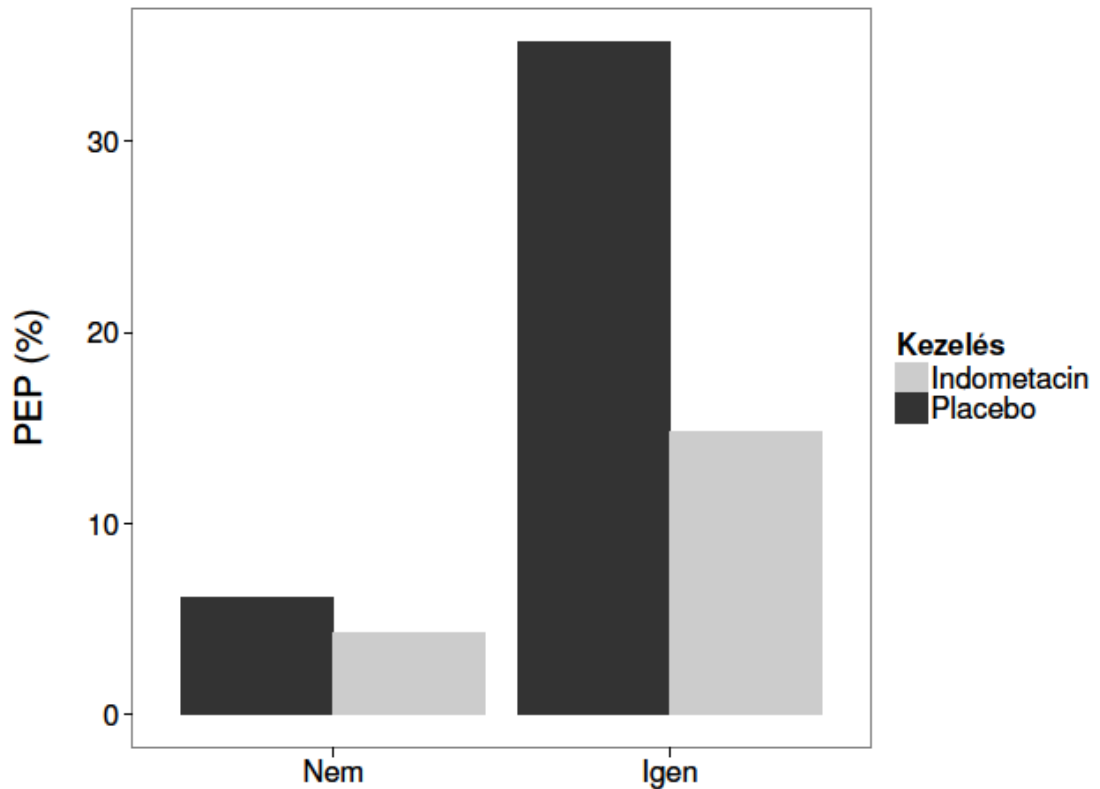
393 betegünknek (72,9%) volt legalább egy páciensfüggő kockázati tényezője. A placebo-csoportban 32 (16,5%), az indometacincsoportban 14 (7%) esetben észleltünk PEP-et ( $P=0,004$ ). Az egy sikeres esethez szükséges kezelések száma (NNT) 12 volt. A páciensfüggő kockázat hiányában az indometacin nem csökkentette szignifikánsan a PEP gyakoriságát.

## 4.1.4.5. A PEP gyakorisága páciens- és/vagy beavatkozásfüggő kockázat esetén



**13. ábra:** A páciensfüggő vagy beavatkozásfüggő kockázattal rendelkezők és nem rendelkezők PEP gyakorisága, az indometacin hatása.

Az elemzést elvégeztük abban a csoportban is, amelybe legalább egy páciens- vagy egy beavatkozásfüggő kockázati tényezővel rendelkezőket soroltuk (**13. ábra**). Az összes betegünk 81,6%-a került ebbe a csoportba. Az indometacint alkalmazók csoportjában a PEP gyakorisága 7,3 % volt, a placebócsoportban 15,8%,  $P=0,007$ ).



### Beteg- és beavatkozásfüggő kockázat

**14. ábra:** A legalább 1 páciens- és legalább 1 beavatkozásfüggő kockázattal rendelkezők és nem rendelkezők PEP gyakorisága, az indometacin hatása.

A **14. ábrának** a jobb oldalán azon betegeink szerepelnek, akik legalább egy páciens- és emellett még legalább egy beavatkozásfüggő kockázati tényezővel rendelkeznek. A betegekben a PEP gyakorisága a placebócsoportban nagyon magas (35,2%), az indometacincsoportban 14,8% (P=0,009). Az NNT 5.

## 4.2. A 'B' JELŰ VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

### 4.2.1. DEMOGRÁFIAI, KLINIKAI ADATOK

A betegeink demográfiai adatait, a PSV szempontjából kockázati tényezőként szóba jövő kórképeit, endoszkópos beavatkozásait foglaltuk össze a **11. táblázatban** TAG-készítmény használata szerinti bontásban.

**11. táblázat:** A 'B' jelű vizsgálat demográfiai, klinikai adatai indometacin, ASA és clopidogrel-szedés szerinti bontásban. ASA: acetilszalícilsav

	Indo- me- tacin	Nem indo- metacin	P	ASA	Nem ASA	P	Clopi- dogrel	Nem clopi- dogrel	P
A páciensek száma	289	287		87	489		29	547	
Életkor (év) ± SD	65,8 ± 16,3	64,1 ± 16,9	0,21	71,0 ± 11,1	63,9 ± 17,2	<0,001	72,6 ± 7,0	64,6 ± 16,9	<0,001
Életkor ≤50 év (%)	20,1	22,7	0,48	4,6	24,3	<0,01	0	22,5	<0,01
Nem, nők (%)	67,8	65,9	0,66	57,5	68,5	< 0,05	69,0	66,7	>0,999
Vater-papilla sztenózis (%)	13,5	15,0	0,64	16,1	13,9	0,62	20,7	13,9	0,28
Cholangitis (%)	41,9	31,4	<0,01	33,3	37,2	0,55	37,9	36,6	>0,999
Thrombocyta 10 <sup>9</sup> /L ± SD	241,3 ± 96,6	246,3 ± 87,6	0,51	232,3 ± 115,4	245,8 ± 87,4	0,30	231,3 ± 67,1	244,4 ± 93,3	0,32
Előmetzés (%)	16,6	16,0	0,91	20,7	15,5	0,7	17,2	16,3	0,80
Lithotripsia (%)	5,2	5,6	0,86	2,3	5,9	0,21	3,5	5,5	>0,999
Epeúti sztent implantáció (%)	29,8	23,3	0,09	19,5	27,8	0,2	27,6	26,5	0,83

A clopidogrelt és az ASA-t szedők idősebbek voltak, az ASA-t nem szedők között magasabb volt a nők aránya, mint az ASA-szedők között, cholangitis gyakoribb volt az indometacin végbélkúpot kapók között, egyébként a csoportok nem különböztek egymástól a papilla stenosis, a cholangitis, a thrombocytaszám, az előmetzés gyakorisága, a lithotripsia, az epeúti sztentelés gyakorisága szerint. A **12. táblázatban** tüntettük föl az EST indikációját indometacint és placebót alkalmazók szerinti bontásban. Mint a táblázatunk mutatja, nem volt különbség a két csoport között.

**12. táblázat:** ERCP-indikációk a 'B' jelű vizsgálatban. PSC: primér szklerotizáló cholangitis

	Indometacin (n=289)	Placebó (n=287)	P
Choledocholithiasis	185	180	0,8937
Malignus epeúti elzáródás	49	42	0,491
Papilla sztenózis	39	43	0,640
Benignus epeúti sztenózis	7	14	0,1817
Posztoperatív epecsorgás	6	5	1
Egyebek (PSC, choledochokele)	3	3	1

#### 4.2.2. PSV

PSV-t 50 betegünkben (8,7%) tapasztaltunk, ebből intraprocedurális vérzést 14 betegben, posztprocedurális vérzést 33 betegben, mindkettőt 3 betegben. Minden olyan betegünkben, akiknél intraprocedurális PSV-t állapítottunk meg, a tisztán vágó áram használatáról áttértünk a koaguláló áram használatára, a beavatkozás során tapasztalt 17 vérzés esetén 13 betegben azonnal, 4 betegben 3 perc várakozás után. Egy betegünkben kellett injekciós technikát alkalmaznunk 2 mL higított adrenalin felhasználva. Minden betegünkben megállt a vérzés. 3 betegünkben az obszerváció során mégis újravérzés jelentkezett.

A posztprocedurális vérzést az EST után legkorábban 3 órával, legkésőbb 19 nappal észleltünk. (A 36 posztprocedurális vérzésből 30 került észlelésre az első 24 órában). Endoszkópos terápiára mindösszesen 5 betegben került sor, ebből 4 betegben higított adrenalin injekció, 1 esetben elektrotermiás koaguláció használata volt eredményes.

Egy betegünknek kellett 2 egység vörösvérsejt koncentrátumot adnunk. Extralumináris vérzést nem tapasztaltunk. PSV miatt sebészeti vagy angiographiás beavatkozásra nem volt szükség egy esetben sem.

## 4.2.1.1 A TAG-készítmények hatása a PSV gyakoriságára

**13. táblázat:** EST utáni vérzés indometacin, ASA és clopidogrel-szedés szerinti bontásban. EST: endoszkópos sphincterotomia. ASA: acetilszalicilsav. PSV: poszt-EST-s vérzés.

	Indo- metacin (n=289)	Nem indometacin (n=287)	P	ASA (n=87)	Nem ASA (n=489)	P	Clopidogrel (n=29)	Nem clopidogrel (n=547)	P
Összes PSV n (%)	23 (8,0)	27 (9,4)	0,56	9 (10, 3)	41 (8,4)	0,54	2 (6,9)	48 (8,)	1
Beavatkozás alatti vérzés n (%)*	10 (3,5)	7 (2,4)	0,62	4 (4,6)	13 (2,7)	0,31	1 (3,5)	16 (2,9)	0,59
Beavatkozás utáni vérzés n (%)*	14 (4,8)	22 (7,7)	0,17	5 (5,8)	31 (6,3)	1	1 (3,5)	35 (6,)	1

\*3 páciensnek volt intra- and posztprocedurális vérzése is

Vizsgáltuk azt is, hogy a vérző és a nem vérző betegek különböznek-e egymástól (**14. táblázat**) kor, nem, előmetszés, lithotripsia, epeúti sztentimplantáció, indometacin, ASA, clopidogrel használat szerint.

**14. táblázat:** A vérző és a nem vérző betegek összehasonlítása. ASA: acetilszalicilsav

	Vérző betegek	Nem vérző betegek	P
Átlagéletkor (év) ± SD	66,7 ± 16,1	64,8 ± 16,7	0,43
≤50 évesek (%)	16	21,9	0,37
Nem, nő (%)	72	66,4	0,53
Thrombocyta 10 <sup>9</sup> /L ± SD	216,3 ± 79,3	246,7 ± 92,9	0,01
Előmentszés (%)	16	16,4	1
Lithotripsia (%)	6	5,3	0,74
Epeúti sztent implantáció (%)	26	26,6	1
Indometacin (%)	46	50,6	0,56
ASA (%)	18	14,8	0,54
Clopidogrel (%)	4	5,1	1

Adataink azt mutatják, hogy nincs ilyen különbség, egyetlen statisztikailag szignifikáns eltérés csak a vérlemezkeszám esetén található, ezt azonban klinikailag nem tekinthetjük szignifikáns eltérésnek. Az alacsony (150x10<sup>9</sup>, 100x10<sup>9</sup>, 80x10<sup>9</sup> alatti) thrombocyta-számú betegek arányában már nem volt szignifikáns különbség.

**15. táblázat:** A PSV kockázati tényezői multivariancia-analízissel. PSV: endoszkópos sphincterotomia utáni vérzés. CI: megbízhatósági tartomány. OR: esély hányados

	OR	95% CI	P
Kor > 50 év	1,52	0,67, 3,42	0,32
Női nem	1,36	0,71, 2,60	0,36
Előmentszés	0,98	0,43, 2,17	0,95
Kötörés	1,06	0,30, 3,70	0,93
Epeúti sztentbeültetés	0,94	0,48, 1,86	0,86
Indometacin	0,83	0,46, 1,49	0,53
Acetilszalicilsav	1,20	0,55, 2,64	0,64
Clopidogrel	0,72	0,16, 3,14	0,66

Multivariancia-analízis során sem lehetett kockázati tényezőt bizonyítani (**15. táblázat**).



Megvizsgáltuk azt is, hogy a TAG-készítményt nem használókhöz képest (**16. táblázat**) jelent-e PSV-kockázat növekedést az ASA és/vagy az indometacin alkalmazás. Adataink szerint ezen készítmények nem növelték a PSV kockázatát.

**16. táblázat:** EST utáni vérzés az acetilszalicilsav és indometacin szerinti csoportosításban. EST endoszkópos sphincterotomia

	Nem ASA + nem indometacin (n=242)	ASA + indome- tacin (n=42)	*P	ASA + nem in- dometacin (n=45)	*P	Nem ASA + indome- tacin (n=247)	*P
Összes PSV n (%)	20 (8,3)	2 (4,8)	0,75	7 (15,6)	0,16	21 (8,5)	1
Beavatkozás alatti vérzés n (%)	5 (2,1)	2 (4,8)	0,28	2 (4,4)	0,3	8 (3,2)	0,58
Beavatkozás utáni vérzés n (%)	17 (7,0)	0 (0)	0,09	5 (11,1)	0,36	14 (5,7)	0,58

\*: A P értéket az indometacint nem kapó acetilszalicilsavat nem szedőkhöz (bal szélső oszlop) viszonyítva számoltuk.

#### 4.2.3. EGYÉB SZÖVŐDMÉNYEK

**17. táblázat:** Szövődmények

	Indometacin (N=289)	Placebó (N=287)	P
Allergia	0	0	1
Akut veseelégtelenség	0	0	1
30-napos halálozás	4	6	0,752
EST-vel kapcsolatos halálozás	0	1	0,499
Nekrotizáló pancreatitis	0	1	0,499
EST-től független halálozás	4	5	0,752
Szívelégtelenség	1	0	1
Akut szívinfarktus	0	1	0,499
Cholecystectomy szövődményei	1	0	1
Roszzindulatú betegség	1	3	0,249
Nekrotizáló akut biliaris pancreatitis	1	1	1

A **17. táblázat**ban összefoglalt adatok szerint nem észleltünk indometacin-allergiát, heveny veseelégtelenséget. EST-vel összefüggő valamint az EST-től független halálozásban nem volt különbség aszerint, hogy alkalmaztunk-e indometacint vagy nem. A 30 napos követés során 1 betegünk exitált ERCP-t követő pancreatitisben, 7 betegünk az ERCP-től független betegségben. 4 beteget rosszindulatú folyamat következtében, 1 beteget szívelégtelenség, 1 beteget akut myocardialis infarctus, 1 beteget cholecystectomiát követő szövődmények miatt veszítettünk el. Külön szeretnénk kiemelni, hogy 1 betegünk exitált akut szívinfarktuszban és 1 beteg szívelégtelenségben, a halálozás nem függött össze az indometacin-használattal. Mind az indometacin-, mind a placebo-csoportban egy-egy betegünket súlyos cholangitisszel társult akut nekrotizáló pancreatitisben veszítettünk el, ahol „ultimum refugiumként” végeztünk ERCP-t, sikeres sphincterotomiát és kőextrakciót. Cholangitis 4 betegben jelentkezett az ERCP után, az indometacin- és a placebo-csoportban fele-fele arányban. Mindegyik eset megoldódott a bennmaradt kő eltávolítása után. Perforáció egy betegünkben alakult ki előmetszés kapcsán. Indometacinnal specifikusan összefüggő szövődményt nem észleltünk.

## 5. MEGBESZÉLÉS

### 5.1. SIKERESSÉGI ARÁNY, TERÁPIÁS ERCP-S ARÁNY, PEP-GYAKORISÁG

Az ERCP-t végző endoszkóposra két kihívás nehezedik: egy részről magas sikerességi rátát kell elérnie, más részről csökkentenie kell a szövődmények, ezen belül a leggyakoribb szövődmények, a PEP-nek a gyakoriságát [134]. A fent részletezett kanülálási protokollunkat követve, a tervezett epeúti kanülálást 98,1%-ban tudtuk megvalósítani. A pusztán diagnosztikus ERCP-k aránya 3% alatt maradt, 97%-ban végeztünk EST-t.

A **9. ábrán**k azt sugallja, hogy a sikerességi arány és a PEP-gyakoriság korrelál egymással, tehát az egyes közlemények korrekt elemzése csak a két paraméter párhuzamos értékelésével végezhető. A szelektív epeúti kanülálás sikertelenségét 15-35%-ban adják meg [135]. Mint a **9. ábrán**k-ból látszik, ha megelégszünk 30%-os sikertelenségi aránnyal, alacsony PEP-gyakorisággal kell számolnunk. Ha a sikerességi arányunkat tanulmányunkban 98% fölé emeljük, a PEP-gyakoriság megkétszereződik, 13,8%-ra emelkedik. Ez a PEP-arány az ASGE standard 15,7%-os felső határa alatt marad [12], illetve közelít a 2000 után megjelent véletlen beválasztásos tanulmányokból kiszámolt 10,0%-os arányhoz [4].

Azok a PEP-gyakorisággal foglalkozó közlemények, amelyek alacsony esetszámú megfigyelésből vontak le következtetést [72,136], nem tartalmazznak a sikerességi arányra vonatkozó adatot [26,72,136,137] vagy csak azon betegek kerültek feldolgozásra, akikben sikeres volt az ERCP [76], avagy nagyon magas volt a sikertelenségi arány (9,8%) [73], nehezen összehasonlíthatók tanulmányunkkal. A mai klinikai gyakorlat számára csekély relevanciával rendelkeznek azok a vizsgálatok, ahol előmetszés nem történt [73] vagy a napi gyakorlat számára korlátozott értékűek, amelyekben fölültreprezentált az OD [73] vagy nagyon magas a nehezen kanülálhatók aránya [125].

## **5.2. 100 MG INDOMETACIN VÉGBÉLKÚP HATÁSA A PEP MEGELŐZÉSÉBEN**

A PEP-gyakoriságot az ERCP előtt alkalmazott 100 mg-os végbélkúp jelentősen mérsékli, tanulmányunkban 13,8%-ról 6,7%-ra ( $P=0,007$ ). Adataink arra utalnak, hogy a betegek 70%-ában, akikben az epeutak kanulálása könnyedén elvégezhető (kanulálási protokollunk I. fázisa), az indometacin hatása alig detektálható, az NNT 46 volt. Ezzel szemben, ha az 5-nél több, vezetődróttal asszisztált kanulálást igénylő betegeinket is bevonjuk az elemzésbe, az indometacin hatása szignifikáns ( $P=0,018$ ), az NNT 15. E hatás még kifejezettebb, ha 10 kanulálási kísérlet után előmetszésre szoruló betegeinket is elemezzük: az indometacin 13,8%-ról 6,7%-ra csökkenti a PEP előfordulását ( $P=0,007$ ), az NNT 14.

Adataink ellentmondanak Senol [26] közleményének, amelyben az NSAID-nak a PEP csökkentő hatása csak akkor volt kimutatható, ha az OD-ben szenvedő betegeket kizárta, illetve Murray közleményének [72], aki szintén ineffektívnek találta az NSAID-ot az OD-ben szenvedők esetén. Hasonlóképpen nem találta szignifikánsnak az indometacin PEP gyakoriságot csökkentő hatását egy magyar egyközpontú tanulmány [137]. Véleményem szerint mindhárom munkában a betegszámot alultervezték, így a csekély számú beteg adata elégtelen volt a statisztikai elemzéshez. Cheon [125] szintén arra következtetésre jut, hogy az NSAID hatástalan a PEP prevenciójában. Adataik értékelésekor figyelembe kell venni, hogy ebben a tanulmányban a nehezen kanulálható papillát úgy definiálták, hogy 15-nél több kanulálási kísérletet végeztek a betegek több mint 50 %-ában, előmetszésre nem került sor, az így „agyonkanulált” papillák esetén találták ineffektívnek az NSAID-ot. Egy magyar többközpontú tanulmányban szintén hatástalannak bizonyult az indometacin a PEP gyakoriság csökkentésében [136], hátránya ennek a munkának, hogy nincs benne adat a sikeresen kanulált papillák arányára továbbá a papillák több mint 30%-t 20 percnél tovább próbálták kanulálni és az előmetszésre vonatkozóan a közlemény nem tartalmaz adatot.

A PEP csökkentésében a 100 mg indometacin végbélkúp hatásosságára vonatkozó eredményünk összhangban van számos közlemény [69-77,84] és több metaanalízis [78-82,85-87] következtetésével és az ezeken nyugvó nemzetközi ajánlásokkal [12,21].

Az NSAID-oknak a PEP megelőzésében játszott pozitív szerepét igazoló klinikai tanulmányokat a **18. táblázatban** foglaljuk össze.

**18. táblázat: Az NSAID-oknak a PEP megelőző hatását igazoló tanulmányok összehasonlítása.** NSAID: nemszteroid gyulladásgátló, PEP: poszt-ERCP-s pancreatitis. RR: kockázati hányados. CI: megbízhatósági tartomány

Elsőszerző [hiv. szám]	NSAID fajtája, dózisa	Vizsgált esetszám	PEP n (%)	Kontroll esetszám	PEP n (%)	RR [95% CI]
Murray [72]	diclofenac 100 mg	110	7 (6,4)	110	17 (15,5)	0,41 [0,18, 0,95]
Sotoudehmanesh [73]	indometacin 100mg	221	7 (3,2)	221	15 (6,8)	0,47 [0,19, 1,12]
Montano Loza [74]	indometacin 100 mg	75	4 (3,3)	75	12 (16,0)	0,33 [0,11, 0,99]
Koshbaten [75]	diclofenac 100 mg	50	2 (4,0)	50	13 (26,0)	0,15 [0,04, 0,65]
Elmunzer [76]	indometacin 100 mg	295	2 7 (9,1)	307	52 (16,9)	0,54 [0,35, 0,84]
Otsuka [77]	diclofenac 50 mg	51	2 (3,9)	53	10 (18,9)	0,21 [0,05, 0,90]
Patai [149]	indometacin 100 mg	270	18 (6,7)	269	37 (13,8)	0,48 [0,28, 0,82]

A tanulmányok közül kettő [72,75] a PEP diagnózisának a követelményeként a szérum amiláz normális értékének nem a háromszoros, hanem a négyszeres értékének a meghaladását rögzíti, több közlemény [72,74,75,77] esetszámát (L. 3.1.1.) alulméretezték, a japán tanulmány [77] csak 50 mg diclofenac hatását vizsgálta, így e munkák összehasonlító elemzése korlátozottan lehetséges. Összességében, ha a PEP vonatkozásában az NSAID-oknak a hatékonyságát cáfoló végkövetkeztetésű közleményeket [26,125,136,137] is figyelembe vesszük, tanulmányunk [149] jelentős relevanciával bír.

### ***5.3. 100 MG INDOMETACIN VÉGBÉLKÚP HATÁSA MAGAS PEP KOCKÁZAT ESETÉN***

Adataink nemcsak megerősítik a nemzetközi irodalom többségi állásfoglalását a rektálisan alkalmazott indometacin és diclofenac hatékonyságáról, hanem fölhívják a figyelmet arra, hogy a kockázati tényezők jelenléte (és betegeink több mint 80%-ában volt kockázati tényező) esetén az indometacin PEP-t megelőző hatása még kifejezettebb. Kiemelésre érdemes, hogy Elmunzer [78] nagy estszámú tanulmánya szerint is, hasonló a saját megfigyelésünkhöz, az indometacin alkalmazásából különösen a nők, az előmetszésre szorulók, a pancreas acinarisatió átesettek az átlagnál többet profitálnak, ugyanakkor a nagyszámban végzett pancreas-sztent implantáció miatt az indometacin hatására levonható következtetések korlátozott értékűek.

### ***5.4. AZ INDOMETACIN NÖVELI A PEP-KASZKÁD KIALAKULÁSÁT MEGAKADÁLYOZÓ KÜSZÖBÖT?***

Az ERCP során számos agresszív beavatkozást végzünk, amelyekkel a PEP-kaszkad beindulását segítjük elő. Bár a PEP kialakulásának a mechanizmusát nem ismerjük, mégis megfigyelésünk alapján fölvethető, hogy betegeinkben több-kevesebb PEP beindulását gátló tényező van, amelyeket pl. a kanulálási szám növelésével át lehet törni. Fölvethető, hogy a beavatkozás kapcsán alkalmazott indometacin végbélkúp ezt a defenzív oldalt erősíti. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy ezt az indometacin által magasabbra tolt küszöböt is pl. túl sok kanulálási kísérlettel át lehet törni, tehát az indometacin „PEP-védő” hatását le lehet rombolni.

### ***5.5. A PEP MEGELŐZÉSÉRE ALKALMAZOTT INDOMETACIN HATÁSA A PSV-RE***

Az EST az európai, az amerikai, és a brit irányelvben [91-93] egyaránt a magas vérzéskockázatú beavatkozások között szerepel, így jogos a félelem, hogy az indometacin, amelynek thrombocyta-aggregációgátló hatása ismert [126], különösen TAG-készítményt szedő betegeknél milyen mértékben fokozza a PSV-t. A korábbi

adatok alapján még azokban is, akik az ASA-t az EST előtt 7 nappal korábban leállították, a vérzések előfordulása növekedett [138].

Mindezek ellenére adataink bizonyítják, hogy sem az intraprocedurális vérzés nem vált gyakoribbá, sem a késői vérzések száma nem emelkedett az indometacin alkalmazása mellett. Ez a megfigyelésünk megerősíti mások tapasztalatait is [139] illetve korrelálnak a colon polypectomiákkal kapcsolatban szerzett eredményekkel [140].

Az acetilszalicilsavat rendszeresen szedő betegeknél nem növekedett a vérzés gyakoriság, így megfigyelésünk megerősíti a nemzetközi ajánlásokat (91-93). Eredményeink azt mutatják, hogy acetilszalicilsav-szedőkben a vérzés kockázat fokozódása nélkül alkalmazható az indometacin egyszeri dózisban.

Bár adataink arra utalnak (**13. táblázat**), hogy a clopidogrel mellett sem nő a PSV gyakorisága, és ez a tapasztalatunk megerősíti mások megfigyelését [141], mégis az alacsony esetszám miatt különös óvatosságot javasolunk: csak a feltétlenül szükséges esetben végezzük el az EST-t clopidogrel szedőkben és minden esetben álljon készenlétben thrombocyta-készítmény az esetleges vérzés kezelésére.

Hangsúlyoznunk kell azt, hogy az EST kivitelezése során a 2007-ben, 2008-ban közzétett ajánlásoknak megfelelően 45 W teljesítményű vágó áramot használtunk, előnyben részesítve a vágó áram vélt preventív hatását a PEP megelőzésében az esetleges vérzést fokozó hatással szemben [142-146], ugyanis a korábbi tapasztalataink szerint a PEP sokkal több alkalommal és súlyosabb formában jelentkezett szövődmenyként, mint a PSV. A jelenleg széleskörűen elfogadott metaanalízis szerint kevert áram használata az ajánlott [147,148].

## ***5.6. A PEP MEGELŐZÉSÉRE ALKALMAZOTT INDOMETACIN HATÁSA A SZÍVEREDETŰ HALÁLOZÁSRA***

Prospektíven gyűjtött adataink (**17. táblázat**) szerint a szíveredetű halálozás indometacin adása mellett nem növekedett meg, így a korábbi tanulmányok [121]

ellenére bátran javasolhatjuk az egyszeri 100 mg-os dózisban az indometacin végbélkúp alkalmazását a PEP megelőzésére.

### ***5.7. A PEP MEGELŐZÉSÉRE ALKALMAZOTT INDOMETACIN EGYÉB MELLÉKHATÁSAI***

Ugyan minden gyógyszer, így az indometacin is lehet allergén, ismert a renális mellékhatása [118], a tanulmányunkban ilyen mellékhatást nem tapasztaltunk.

### ***5.8. A DISSZERTÁCIÓM KORLÁTAI***

A Ph. D. disszertációm egyetlen központban egy endoszkópos által elvégzett vizsgálatok adatain alapul. Adataink, következtetéseink többközpontú tanulmányok megerősítésére várnak. A tanulmányunkban az EST-k elvégzését mindig vágó árammal kezdtünk (L. 5.5.), a jelenlegi ajánlások alapján EST során kevert (blended) áram használata az elfogadott [147, 148], így az indometacinnak a PSV-re gyakorolt hatását kevert árammal végzett EST-k során multicentrikus prospektív tanulmányban javasolt megvizsgálni.



## 6. KÖVETKEZTETÉSEK

A korábban megjelölt célkitűzéseink sorrendjében az alábbi következtéseket vonhatjuk le.

1. Van-e az ERCP előtt 1 órán belül alkalmazott 100 mg-os indometacin végbélkúpnak preventív hatása a PEP-ben?

Adataink bizonyítják, hogy a 100 mg-os végbélkúpban az ERCP előtt 1 órán belül alkalmazott indometacin hatékony a PEP megelőzésében.

2. A kanulálás mely fázisában csökkenti a 100 mg-os végbélkúpban az ERCP előtt 1 órán belül alkalmazott indometacin a PEP gyakoriságát a legkifejezettebben?

A 100 mg-os indometacin végbélkúp a legkifejezettebb PEP csökkentő hatást azokban a betegekben mutatott, akik nehezen kanulálhatóak voltak, akikben sem az 5, papillotommal végzett kanulálás, sem az ezt követően vezetődróttal asszisztált kanulálás révén nem tudtunk epeúti mély kanulálást elérni, tehát előmetszésre szorultunk.

3. Mely páciens és/vagy beavatkozásfüggő kockázattal rendelkező betegcsoportban van a 100 mg-os végbélkúpban az ERCP előtt 1 órán belül alkalmazott indometacinnak preventív hatása a PEP-ben?

A 100 mg-os indometacin végbélkúp minden páciens- és/vagy beavatkozásfüggő kockázat esetén hatásos a PEP megelőzésében; a legkifejezettebb ez a profilaktikus hatás az OD-ben szenvedő betegekben, az ERCP során ductus pancreaticus kontrasztanyagöltésen átesett, a normális bilirubinnal rendelkező és az 50 éves vagy ennél fiatalabb betegekben valamint a nehezen kanulálható, előmetszésen átesett betegekben jelentkezett.

4. A 100 mg-os végbélkúpban az ERCP előtt 1 órán belül alkalmazott indometacin befolyásolja-e a PSV gyakoriságát?

Tanulmányunkban bizonyítottuk, hogy az egyszeri dózisban alkalmazott 100 mg indometacin nem növeli a PSV gyakoriságát.

5. A PSV gyakorisága függ-e a TAG-szedés típusától?

Az ASA-szedőkben nem gyakoribb a PSV, még az indometacint egyszeri dózisban PEP prevenció céljával alkalmazó csoportban sem. Ugyan tanulmányunk csekély számú mintájából hasonló következtetést lehet levonni a napi 75 mg clopidogrelt alkalmazók esetében is, az alacsony betegszám miatt további tapasztalatok gyűjtését tartjuk szükségesnek.

6. A 100 mg-os végbélkúpban az ERCP előtt 1 órán belül alkalmazott indometacinnak van-e kardiovaszkuláris halálozást növelő hatása?

Adataink arra utalnak, hogy az egyszeri dózisban alkalmazott 100 mg indometacinnak nincs kardiovaszkuláris mortalitást növelő hatása.

7. Milyen mértékben lehet csökkenteni módszerünkkel a diagnosztikus ERCP-k arányát?

Tanulmányunk szerint akár 3% alá lehet csökkenteni a diagnosztikus ERCP-k arányát.

8. Meddig lehet emelni módszerünkkel a sikeres ERCP-k arányát?

A kanülálási protokollunk alkalmazásával akár 98% fölé lehet emelni a sikeres ERCP-k arányát.

9. Az indometacin befolyásolja-e az egyéb szövődmények (perforáció, infekció) arányát?

Tanulmányunkban nem emelkedett meg az indometacint alkalmazókban a szövődmények gyakorisága.

## 7. ÖSSZEFOGLALÁS

### 7.1. MAGYAR NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÁS

Az endoszkópos retrográd cholangiographia (ERCP) szövődményeinek a gyakoriságát komplex stratégiával lehet csökkenteni. Fontos gondosan mérlegelni az ERCP indikációját, a fölösleges ERCP-eket el kell kerülni, elemezni kell a kockázati tényezőket. 706 intakt papillájú betegeinkben elvégzett ERCP-ink alapján bizonyítható, hogy a diagnosztikus ERCP-k aránya 3%-ra csökkenthető.

A kanülálási protokoll meghatározó eleme az intubálási kísérletek számának korlátozása és a korai előmetszés alkalmazása. A poszt-ERCP-s pancreatitis (PEP) megelőzésére alkalmazott indometacin hatását vizsgáló véletlen beválasztásos, kettős-vak, prospektív tanulmányunkban megerősítettük, hogy az ERCP előtt egy órán belül alkalmazott indometacin a PEP gyakoriságát 13,8%-ról 6,7%-ra csökkenti ( $P=0,007$ ), az egy sikeres esethez szükséges kezelések száma (NNT) 14 volt. Azokban, akikben 5-nél többször kíséreltük meg az intubálást, az indometacinnak a PEP megelőző hatása kimutatható volt (a PEP gyakorisága a placebo csoportban 11,9%, az indometacin csoportban 5,4% volt ( $P=0,018$ )). A kockázati tényezőkkel rendelkezőkben az indometacin még hatékonyabb: a legalább 1 biztos páciensfüggő kockázati tényezővel rendelkezőkben az NNT 12, a legalább 1 biztos beavatkozásfüggő kockázati tényezővel rendelkezők esetén az NNT 7, és azokban, akik legalább 1 biztos páciensfüggő és 1 biztos beavatkozásfüggő kockázati tényezővel rendelkeznek, az NNT 5.

A prospektíven gyűjtött klinikai adataink 'post hoc' elemzése bizonyította, hogy a sphincterotomia utáni vérzés gyakorisága és a kardiovaszkuláris halálozás nem különbözött az indometacin- és a kontrollcsoportban, és ezt a szalicilátszedés sem befolyásolta.

Eredményeink megerősítették, hogy az endoszkópos sphincterotomia biztonságosan végezhető a thrombocyta-aggregációgátlót szedő betegekben, sem a kardiovaszkuláris halálozás, sem a PSV nem nőtt a PEP megelőzésére egyszeri dózisban alkalmazott 100 mg indometacin hatására. A klinikai vizsgálataink alapján az ERCP előtt 1 órán belül végbélkúp formájában beadott 100 mg indometacin hatékony és biztonságos a PEP megelőzésében.

## **7.2. ANGOL NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÁS**

A complex strategy should be used to decrease the complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Carefully considering the indications and analyzing the risk factors, endoscopists should avoid unnecessary ERCPs. Our data from 706 consecutive ERCPs on naïve papillas proved that the rate of diagnostic ERCP can decrease to 3%.

The most important element of our cannulation protocol is to restrict the number of attempts for intubation and apply early precut. Our randomized, double-blind prospective clinical trial to study the effect of indomethacin for prevention of PEP confirmed indomethacin within 1 hour before ERCP to decrease the PEP rate from 13.8% to 6.7%. ( $P=0.007$ ), the number needed to treat (NNT) was 14. In patients who were tried to be intubated with more than 5 attempts, the preventing effect of indomethacin for PEP could be detected (PEP rate in placebo group 11.9%, in indomethacin group 5.4%,  $P=0.018$ ). Our results proved that indomethacin in patients with risk factor for PEP is more effective: in patients having at least 1 definite patient-related risk factor the NNT was 12. In patients having at least 1 definite procedure-related risk factor the NNT was 7. In patients having at least 1 definite patient-related and at least 1 procedure related risk factor the NNT was 5.

Our ‘post hoc’ analysis using prospective clinical trial data proved that the rate of bleeding after biliary sphincterotomy (BABES) and cardiovascular mortality did not differ between indomethacin and placebo groups; and it was not influenced by acetylsalicylic acid. Our data confirmed that endoscopic sphincterotomy (EST) can be

performed safely in patients taking antiplatelet agents: neither cardiovascular mortality nor BABES increased in patients treated by single dose of 100 mg indomethacin for prevention of PEP.

Based on our clinical trials 100 mg of indomethacin administered rectally within one hour before ERCP is an effective and safe method for prevention of PEP.

## 8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Classen M, Demling L. (1974) Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla Vateri und Steinextraktion aus dem Ductus Choledochus. *Dtsch Med Wochenschr*, 99: 496-497.
2. Jamal MM, Yoon EJ, Saadi A, Sy TY, Hashemzadeh M. (2007) Trends of utilization of endoscopic retrograde cholangiography (ERCP) in the United States. *Am J Gastroenterol*, 102: 966-975
3. Nagy G, Orosz P. (2014) Jelentés a 2013. évi magyarországi gasztroenterológiai endoszkópos tevékenységről. *LAM*, 24: 433-435.
4. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, Khashab MA, Kalloo NA, Singh VK. (2015) Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*, 81: 143-149.
5. Bodger K, Bowering K, Sarkar S, Thompson E, Pearson MG. (2011) All-cause mortality after first ERCP in England: clinically guided analysis of hospital episode statistics with linkage to registry of death. *Gastrointest Endosc*, 74: 825-833.
6. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. (1991) Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*, 37: 383-389.
7. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. (1996) Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med*, 335: 909-918.
8. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, De Bernardin M, Ederle A, Fina P, Fratton A. (1998) Major early complications from

diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc*, 48: 1-10.

9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. (2013) Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62: 102–111.

10. Rabenstein T, Hahn EG. (2012) Post-ERCP pancreatitis: new momentum. *Endoscopy*, 34: 325-329.

11. Freeman ML, Guda NM. (2004) Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc*, 59: 845-64.

12. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS, Fanelli RD, Fisher DA, Fukami N, Hwang JH, Ikenberry SO, Jue TL, Khan KM, Krinsky ML, Malpas PM, Maple JT, Sharaf RN, Shergill AK, Dominitz JA. (2012) Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc*, 75: 467-73.

13. Simon L, Döbrönte Z, Patai A. (1995) A hypertóniás Oddi sphincter dyskinesis kezelése. Összefüggés az endoscopos sphincterotomiás szövődmények és az epevezetéktágassága között. *Orv Hetil*, 136: 1659-1662.

14. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP. (2001) Risk factors for post ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc*, 54: 425-434.

15. Takács T, Rosztóczy A, Maléth J, Rakonczay Z Jr, Hegyi P. (2013) Intraductal acidosis in acute biliary pancreatitis. *Pancreatology*, 13: 333-5.

16. Shrivastava P, Bhatia M. (2010) Essential role of monocytes and macrophages in the progression of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 16: 3995-4002.



17. Gross V, Leser HG, Heinisch A, Schölmerich J. (1993) Inflammatory mediators and cytokines: new aspects of pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology*, 40: 522–530.
18. Freeman ML. (2002) Post-ERCP pancreatitis: patient and technique-related factors. *JOP*, 3: 169-176.
19. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL. (2002) Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc*, 56: 652-656.
20. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA.. (2003) Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 35: 830–834.
21. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, Marek T, Baron TH, Hassan C, Testoni PA, Kapral C. (2014) Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated. *Endoscopy*, 46: 799-815.
22. Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C, Masci E, Macarri G, Ghezzi L, Familiari L, Giardullo N, Mutignani M, Lombardi G, Talamini G, Spadaccini A, Briglia R, Piazza L; SEIFRED Group. (2010) Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 105: 1753-1761.
23. Patai Á, Solymosi N, Mohácsi L, Patai ÁV. (2015) Prevention of Post-ERCP pancreatitis: Review of current strategies in clinical practice. *World J Gastroenterol*, [Submitted]
24. Herszényi L, Szmola R, Tulassay Z. (2011) A pancreas divisum kikinikai jelentősége. *Orv Hetil*, 152: 1764-1771.

25. Döbrönte Z, Simon L, Patai Á. (1995) Az Oddi sphincter dyskinesia kezelése. A gyógyszeres terapia és a sphincterotomia eredményei. *Orv. Hetil*, 136: 2165-2168.
26. Senol A, Ulku S, Halil D. (2009) Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 15: 3999-4004.
27. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Levy MJ, Sarr MG. (2009) Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology*, 9: 770-776.
28. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Cox M, Mackenzie T, Robinson S, Burchard PR, Gordon SR, Gardner TB. (2011) Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9: 705-709.
29. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. (2013) American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 108: 1400-1415.
30. Sagi SV, Schmidt S, Fogel E, Lehman GA, McHenry L, Sherman S, Watkins J, Coté GA. (2014) Association of greater intravenous volumen infusion with shorter hospitalization for patients with post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 29: 1316-1320.
31. DiMagno MJ, Wamsteker EJ, Maratt J, Rivera MA, Spaete JP, Ballard DD, Elmunzer J, Saini SD. (2014) Do larger periprocedural fluid volumes reduce the severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *Pancreas*, 43: 642-647.
32. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N, Laine L. (2014) Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12: 303-307.

33. Cortas GA, Mehta SN, Abraham NS, Barkun AN. (1999) Selective cannulation of the common bile duct: a prospective randomized trial comparing standard catheters with sphincterotomes. *Gastrointestinal Endosc*, 50: 775-779.
34. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, Lehman GA. (2007) Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification. *Gastrointest Endosc*, 65: 385–393.
35. George S, Kulkarni AA, Stevens G, Forsmark CE, Draganov P. (2004) Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metaanalysis. *Dig Dis Sci*, 49: 503-508.
36. Ogawa M, Kawaguchi Y, Kawashima Y, Mizukami H, Maruno A, Ito H, Mine T. (2013) A comparison of ionic, monomer, high osmolar contrast media with non-ionic, dimer, isoosmolar contrast media in ERCP. *Tokai J Exp Clin Med*, 38: 109-113.
37. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI. (2013) Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*, 245: 605-618.
38. Testoni PA, Testoni S, Giussani A. (2011) Difficult biliary cannulation during ERCP: How to facilitate biliary access and minimize the risk of post-ERCP pancreatitis. *Dig Liv Dis*, 43: 596-603.
39. Mariani A, Giussani A, Di Leo M, Testoni S, Testoni PA. (2012) Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients. *Gastrointest Endosc*, 75: 339-346.
40. Kobayashi G, Fujita N, Imaizumi K, Irisawa A, Suzuki M, Murakami A, Oana S, Makino N, Komatsuda T, Yoneyama K. (2013) Wire-guided biliary cannulation technique does not reduce the risk of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial. *Dig Endosc*, 25: 295-302.

41. Gyökeres T, Duhl J, Varsányi M, Schwab R, Burai M, Pap A. (2003) Double guide wire placement for endoscopic pancreaticobiliary procedures. *Endoscopy*, 35: 95-96.
42. Yoo YW, Cha SW, Lee WC, Kim SH, Kim A, Cho YD. (2013) Double guidewire technique vs transpancreatic precut sphincterotomy in difficult biliary cannulation. *World J Gastroenterol*, 19: 108–114.
43. Bailey AA, Bourke MJ, Kaffes AJ, Byth K, Lee EY, Williams SJ. (2010) Needle-knife sphincterotomy: factors predicting its use and the relationship with post-ERCP pancreatitis (with video). *Gastrointest Endosc*, 71: 266-71.
44. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Ceroni L, Laterza L, Fabbri C, Bazzoli F. (2010) Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy*, 42: 381-388.
45. Wang P, Zhang W, Liu F, Li ZS, Ren X, Fan ZN, Zhang X, Lu NH, Sun WS, Shi RH, Li YQ, Zhao Q. Wang P, Zhang W, Liu F. (2010) Success and complication rates of two precut techniques, transpancreatic sphincterotomy and needle-knife sphincterotomy for bile duct cannulation. *J Gastrointest Surg*, 14: 697-704.
46. Halttunen J, Meisner S, Aabakken L, Halttunen J1, Meisner S, Aabakken L, Arnelo U, Grönroos J, Hauge T, Kleveland PM, Nordblad Schmidt P, Saarela A, Swahn F, Toth E, Mustonen H, Löhr JM. (2014) Difficult cannulation as defined by a prospective study of the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy (SADE) in 907 ERCPs. *Scand J Gastroenterol*, 49: 752-758.
47. Rabenstein T, Ruppert T, Schneider HT, Hahn EG, Ell C. (1997) Benefits and risks of needle-knife papillotomy. *Gastrointest Endosc*, 46: 207-211
48. Manes G, Di Diorgio P, Repici A, Macarri G, Ardizzone S, Porro GB. (2009) An analysis of the factors associated with development of complications in patients undergoing precut sphincterotomy: a prospective controlled, randomized, multicenter study. *Am. J. Gastroenterol*, 104: 2412-2417.

49. Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C, Masci E, Macarri G, Ghezzi L, Familiari L, Giardullo N, Mutignani M, Lombardi G, Talamini G, Spadaccini A, Briglia R, Piazzzi L; SEIFRED Group. (2010) Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and nonexpert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 105: 1753-1761.
50. Kaffes AJ, Sriram PV, Rao GV, Santosh D, Reddy DN. (2005) Early institution of pre-cutting for difficult biliary cannulation: a prospective study comparing conventional vs. a modified technique. *Gastrointest Endosc*, 62: 669-674.
51. Chan CHY, Brennan FN, Zimmerman MJ, Ormonde DG, Raftopoulos SC, Yusoff IF. (2012) Wire assisted transpancreatic septotomy, needle knife precut or both for difficult biliary access. *J Gastroenterol Hepatol*, 27: 1293-1297.
52. Navaneethan U, Konjeti R, Lourdasamy V, Lourdasamy D, Mehta D, Sanaka MR, Vargo JJ, Parsi MA. (2015) Precut sphincterotomy: efficacy for ductal access and the risk of adverse events. *Gastrointest Endosc*, 81: 924-931.
53. Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak MV Jr, Agrawal D, Chak A. (2004) Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc*, 60: 544-550.
54. Andriulli A, Forlano R, Napolitano G, Conoscitore P, Caruso N, Pilotto A, Di Sebastiano PL, Leandro G. (2007) Pancreatic duct stents in the prophylaxis of pancreatic damage after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic analysis of benefits and associated risks. *Digestion*, 75: 156-163.
55. Zolotarevsky E, Fehmi SM, Anderson MA, Schoenfeld PS, Elmunzer BJ, Kwon RS, Piraka CR, Wamsteker EJ, Scheiman JM, Korsnes SJ, Normolle DP, Kim HM, Elta GH. (2011) Prophylactic 5-Fr pancreatic duct stents are superior to 3-Fr stents: a randomized controlled trial. *Endoscopy*, 43: 325-330.

56. Freeman ML, Overby C, Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 8-14.
57. Das A, Singh P, Sivak MV Jr, Chak A. (2007) Pancreatic stent-placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: a cost-effectiveness analysis. *Gastrointest Endosc*, 65: 960-968.
58. Price LH, Brandabur JJ, Kozarek RA, Gluck M, Traverso WL, Irani S. (2009) Good stents gone bad: endoscopic treatment of proximally migrated pancreatic duct stents. *Gastrointest Endosc*, 70: 174–179
59. Madácsy L, Kurucsai G, Joó I, Gódi S, Fejes R, Székely A. (2009) Rescue ERCP and insertion of a small-caliber pancreatic stent to prevent the evolution of severe post-ERCP pancreatitis: a case-controlled series. *Surg Endosc*, 23: 1887-1893.
60. Kerdsirichairat T, Attam R, Arain M, Bakman Y, Radosevich D, Freeman M. (2014) Urgent ERCP with pancreatic stent placement or replacement for salvage of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*, 46: 1085-1094.
61. Tulassay Z, Papp J. (1991) The effect of long-acting somatostatin analogue on enzyme changes after endoscopic pancreatography. *Gastrointest Endosc*, 37: 48-50.
62. Döbrönte Z, Juhász L, Tulassay Z. (1996) Az octereotid szerepe az ERCP-t követő hyperamylasaemia megelőzésében. *Orv Hetil*, 137: 2309-2312.
63. Tulassay Z, Döbrönte Z, Prónai L, Zágoni T, Juhász L. (1998) Octreotide in the prevention of pancreatic injury associated with endoscopic cholangiopancreatography. *Aliment Pharmacol*, 12: 1109-1112.
64. Herszényi L, Tulassay Z. (2007) Octreotide in the prevention of post-ERCP pancreatic injury. *Am. J. Gastroenterol*, 102: 1539-1540.

65. Herszényi L, Mihály E, Tulassay Z. (2013) A szomatostatin és az emésztőrendszer. Klinikai tapasztalatok. *Orv Hetil*, 154: 1535-1540.
66. Concepción-Martín M, Gómez-Oliva C, Juanes A, Díez X, Prieto-Alhambra D, Torras X, Sainz S, Villanueva C, Farre A, Guarner-Argente C, Guarner C. (2014) Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial. *Endoscopy*, 46, 851-856.
67. Bai Y, Ren X, Zhang XF, Lv NH, Guo XG, Wan XJ, Nie ZG, Han ST, Bie P, Tian A, Ji M, Li ZS. (2015) Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy*, 2015. Jan 15. [Epub ahead of print]
68. Ding J, Jin X, Pan Y, Liu S, Li Y. (2013) Glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis and improve the rate of cannulation: a meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *PloS One*, 2013, 8, e75645.
69. Sotoudehmanesh R, Eloubeidi MA, Asgari AA, Farsinejad M, Khatibian M. (2014) A randomized trial of rectal indomethacin and sublingual nitrates to prevent post-ERCP pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 109: 903-909.
70. Lankisch PG, Koop H, Winckler K, Kunze H, Vogt W. (1978) Indomethacin treatment of acute experimental pancreatitis in the rat. *Scand J Gastroenterol*, 13: 629-633.
71. Wildenhain PM, Melhem MF, Birsic WI, Sell HW, Rao KN. (1989) Acute hemorrhagic pancreatitis in mice: improved survival after indomethacin administration. *Digestion*, 44: 41-51.
72. Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. (2003) Diclofenac may reduce the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*, 124: 1786-1791.

73. Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, Ainechi S, Malboosbaf R, Nourai M. S. (2007) Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol*, 102: 978-983.
74. Montaña Loza A, Rodríguez Lomelí X, García Correa JE, Dávalos Cobián C, Cervantes Guevara G, Medrano Muñoz F, Fuentes Orozco C, González Ojeda A. (2007) Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes [in Spanish]. *Rev Esp Enferm Dig*, 9: 330-336.
75. Koshbaten M, Khorram H, Madad L, Ehsani Ardakani MJ, Farzin H, Zali MR. (2008) Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 23: e11-e16.
76. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, Hayward RA, Romagnuolo J, Elta GH, Sherman S, Waljee AK, Repaka A, Atkinson MR, Cote GA, Kwon RS, McHenry L, Piraka CR, Wamsteker EJ, Watkins JL, Korsnes SJ, Schmidt SE, Turner SM, Nicholson S, Fogel EL; U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). (2012) A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med*, 366: 1414-1422.
77. Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, Kamachi S, Oeda S, Sumida C, Akiyama T, Ario K, Fujimoto M, Tabuchi M, Noda T. (2012) Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol*, 47: 912-917.
78. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SM, Higgins PD. (2008) A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut*, 57: 1262-1267.
79. Zheng MH, Xia H, Chen YP. (2008) Rectal administration of NSAIDs in prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut*, 57: 1632-1633.



Ding X, Chen M, Huang S, Zhang S, Zou X. (2012) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*, 76: 1152-1159.

80. Yaghoobi M, Rolland S, Waschke KA, McNabb-Baltar J, Martel M, Bijarchi R, Szego P, Barkun AN. (2013) Meta-analysis: rectal indomethacin for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 38: 995–1001.

81. Sun HL, Han B, Zhai HP, Cheng XH, Ma K. (2014) Rectal NSAIDs for the prevention of post-ERCP pancreatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgeon*, 12: 141-147.

82. Sethi S, Sethi N, Wadhwa V, Garud S, Brown A. (2014) A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas*, 43: 190-197.

83. Park SW, Chung MJ, Oh TG, Park JY, Bang S, Park SW, Song SY. (2015) Intramuscular diclofenac for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized trial. *Endoscopy*, 47: 33-39.

84. Elmunzer BJ, Higgins PDR, Saini SD, Scheiman JM, Parker RA, Chak A, Romagnuolo J, Mosler P, Hayward RA, Elta GH, Korsnes SJ, Schmidt SE, Sherman S, Lehman GA, Fogel LE, and on behalf of the United States Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). (2013) Does Rectal Indomethacin Eliminate the Need for Prophylactic Pancreatic Stent Placement in Patients Undergoing High-Risk ERCP? Post hoc Efficacy and Cost-Benefit Analyses Using Prospective Clinical Trial Data. *Am J Gastroenterol*, 108: 410-415.

85. Akbar A, Abu Dayyeh BK, Baron TH, Wang Z, Altayar O, Murad MH. (2013) Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 78-83.

86. Choksi NS, Fogel EL, Cote GA, Romagnuolo J, Elta GH, Scheiman JM, Chak A, Mosler P, Higgins PD, Korsnes SJ, Schmidt SE, Sherman S, Lehman GA, Elmunzer BJ; United States Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy. (2015) The risk of post-ERCP pancreatitis and the protective effect of rectal indomethacin in cases of attempted but unsuccessful prophylactic pancreatic stent placement. *Gastrointest Endosc*, 81: 150-155.
87. Nicolás-Pérez D, Castilla-Rodríguez I, Gimeno-García AZ, Romero-García R, Núñez-Díaz V, Quintero E. (2015) Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A cost-effectiveness analysis. *Pancreas*, 44: 204-210.
88. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, Pilotto A, Forlano R. (2007) Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*, 102: 1781-1788.
89. Mellinger JD, Ponsky JL. (1991) Bleeding after endoscopic sphincterotomy as an underestimated entity. *Surg Gynecol Obstet*. 172: 465--469.
90. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA. (2001) Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 96: 417-423.
91. Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, Harnden SM, Tighe R, Cairns S; British Society of Gastroenterology; British Committee for Standards in Haematology; British Cardiovascular Intervention Society. (2008) Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut*, 57: 1322-1329.
92. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, Fisher L, Harrison ME, Fanelli RD, Fukami N, Ikenberry SO, Jain R, Khan K, Krinsky ML, Lichtenstein DR, Maple JT, Shen B,

Strohmeyer L, Baron T, Dominitz JA. (2009) Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*, 70: 1060-1070.

93. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, Bulois P, Deprez P, Laquiere A, Laugier R, Lesur G, Mosler P, Nalet B, Napoleon B, Rembacken B, Ajzenberg N, Collet JP, Baron T, Dumonceau JM; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. (2011) Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastroenterology (ESGE) guideline. *Endoscopy*, 43: 445-458.

94. Leung JW, Chan FK, Sung JJ, Chung S. (1995) Endoscopic sphincterotomy-induced hemorrhage. A study of risk factors and the role of epinephrine injection. *Gastrointest Endosc*, 42: 550-554.

95. Kim HJ, Kim MH, Kim DI, Lee HJ, Myung SJ, Yoo KS, Park ET, Lim BC, Seo DW, Lee SK, Min YI. (1999) Endoscopic hemostasis in sphincterotomy-induced hemorrhage: its efficacy and safety. *Endoscopy*, 31: 431-436.

96. Wilcox CM, Canakis J, Mönkemüller KE, Bondora AW, Geels W. (2004) Patterns of bleeding, the subsequent risk of bleeding and the role of epinephrine injection. *Am J Gastroenterol*, 99: 244-248.

97. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, Riley SA, Veitch P, Wilkinson ML, Williamson PR, Lombard M. (2007) Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*, 39:793-801.

98. Ferreira LE, Baron TH. (2007) Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *Am J Gastroenterol*, 102: 2850–2858.

99. Howard TJ, Tan T, Lehman GA, Sherman S, Madura JA, Fogel E, Swack ML, Kopecky KK. (1999) Classification and management of perforations complicating endoscopic sphincterotomy. *Surgery*, 126: 658-663.

100. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, Jowell PS, Branch MS, Pappas TM, Baillie J. (2002) ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy*, 34: 293-298.
101. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. (2009) Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc*, 70: 80-88.
102. Lai CH, Lau WY. (2008) Management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforation. *Surgeon*, 6: 45-48.
103. Tulassay Z, Zagoni T, Kotrlik J. (1997] Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med*, 336: 963.
104. Fumex F, Coumaros D, Napoleon B, Barthet M, Laugier R, Yzet T, Le Sidaner A, Desurmont P, Lamouliatte H, Letard JC, Canard JM, Prat F, Rey JF, Ponchon T; Société Française d'Endoscopie Digestive. (2006) Similar performance but higher cholecystitis rate with covered biliary stents: results from a prospective multicenter evaluation. *Endoscopy*, 38: 787-792.
105. Bai Y, Gao F, Gao J, Zou DW, Li ZS. (2009) Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: a meta-analysis. *Pancreas*, 38:126-130.
106. Banerjee S, Shen B, Nelson DB, Lichtenstein DR, Baron TH, Anderson MA, Dominitz JA, Gan SI, Harrison ME, Ikenberry SO, Jagannath SB, Fanelli RD, Lee K, van Guilder T, Stewart LE. (2008) Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*, 67:791-798.
107. Cotton PB, Connor P, Rawls E, Romagnuolo J. (2008) Infection after ERCP, and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years. *Gastrointest Endosc*, 67: 471-475.

108. Riphaut A, Stergiou N, Wehrmann T. (2005) Sedation with propofol for routine ERCP in high-risk octogenarians: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol*, 100: 1957-63.
109. Qadeer MA, Vargo JJ, Dumot JA, Lopez R, Trolli PA, Stevens T, Parsi MA, Sanaka MR, Zuccaro G. (2009) Capnographic monitoring of respiratory activity improves safety of sedation for endoscopic cholangiopancreatography and ultrasonography. *Gastroenterology*, 136:1568-1576.
110. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. (2005) A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 352:1293-1304.
111. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. (2006) Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 295: 306-313.
112. Meadows TA, Bhatt DL. (2007) Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res*, 100, 1261-1275.
113. Hall R, Mazer CD. (2011) Antiplatelet drugs: A review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg*, 112: 292–318.
114. Vane JR. (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol*, 231: 232-235.
115. Collet JP, G. Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. (2004) Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*, 110: 2361-2367.
116. Székely H, Tulassay Zs. (2009) Az antikoaguláns és thrombocytáaggregáció-gátló kezelés és az emésztőrendszeri endoszkópia. *Orv Hetil*, 150: 541-548.

117. DiSario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, Macmathuna P, Petersen BT, Jaffe PE, Morales TG, Hixson LJ, Sherman S, Lehman GA, Jamal MM, Al-Kawas FH, Khandelwal M, Moore JP, Derfus GA, Jamidar PA, Ramirez FC, Ryan ME, Woods KL, Carr-Locke DL, Alder SC. (2004) Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology*, 127: 1291-1299.
118. Hart FD, Boardman PL. (1963) Indomethacin: a new non-steroid anti-inflammatory agent. *Br Med J*, 2 (5363): 965-970.
119. FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts LJ 2nd, Lawson JA, Brash AR. (1983) Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest*, 71: 676–688.
120. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. (2010) Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*, 62: 1592-1601.
121. McGettigan P, Henry D. (2006) Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*, 296: 1633-1644.
122. Gladding PA, Webster MWI, Farrel HB, Zeng IS, Park R, Ruijne N. (2008) The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol*, 101: 1060–1063.
123. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. (2013) Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *Br Med J*, 8: 346: e8525.
124. Nitsch D, Tomlinson LA. (2013) Safety of coprescribing NSAIDs with multiple antihypertensive agents: triple drug combinations are associated with increased hospital admission for acute kidney injury, but questions remain. *Br Med J*, 8: 346: e8713.

125. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, Schmidt S, Lazzell-Pannell L, Lehman GA. (2007). Efficacy of diclofenac in prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc*, 66: 1126–1132.
126. Wagh MS, Sherman S. (2007) Indomethacin for post-ERCP pancreatitis prophylaxis: another attempts at the Holy Grail. *Am J Gastroenterol*, 102: 984-986.
127. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SM, Higgins PD. (2007) A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut*, 57: 1262-1267.
128. Zheng M-H, Xia H, Chen YP. (2008) Rectal administration of NSAIDs in prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut*, 57: 1632-1633.
129. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, et al. (2010) European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*, 42: 503-515.
130. Dumonceau JM, Rigaux J, Kahaleh M, Dumonceau JM, Rigaux J, Kahaleh M. (2010) Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a practice survey. *Gastrointest Endosc*, 71: 934-949.
131. Hanna MS, Portal AJ, Dhanda AD, Przemioslo R. (2014) UK wide survey on the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Frontline Gastroenterol*, 5: 103-110.
132. Agresti A. *Categorical data analysis*. Wiley, New York. 2002: 91-101.
133. R Core Team R. *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for statistical computing. Vienna, 2012. <http://www.R-project.org> Accessed 19 Sep 2013.

134. Bourke MJ. (2011) Biliary endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy*, 43: 42-46.
135. Testoni PA, Testoni S, Giussani A. (2011) Difficult biliary cannulation during ERCP: how to facilitate biliary access and minimize the risk of post-ERCP pancreatitis. *Dig Liver Dis*, 43: 596–603.
136. Döbrönte Z, Szepes Z, Izbéki F, Gervain J, Lakatos L, Pécsi G, Ihász M, Lakner L, Toldy E, Czakó L. (2014) Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *World J Gastroenterol*, 20: 10151-10157.
137. Döbrönte Z, Toldy E, Márk L, Sarang K, Lakner L. (2012) Az indometacin szerepe az endoszkópos retrográd pancreatographiát követő akut pancreatitis prevenciójában. *Orv Hetil*, 153: 990-996.
138. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, Wong WM, Lam SK, Lai CL. (2002) Does withholding aspirin for one week reduce the risk of post-sphincterotomy bleeding? *Aliment Pharmacol Ther*, 16: 929-936.
139. Hussain N, Alsulaiman R, Burtin P, Toubouti Y, Rahme E, Boivin JF, Barkun AN. (2007) The safety of endoscopic sphincterotomy in patients receiving antiplatelet agents: a case control study. *Aliment Pharmacol Ther*, 25: 579-584.
140. Manocha D, Singh M, Mehta N, Murthy UK. (2012) Bleeding risk after invasive procedures in aspirin/NSAID users: polypectomy study in veterans. *Am J Med*, 125: 1222-1227.
141. Samie AA, Stumpf M, Sun R, Theilmann L. (2013) Biliary-pancreatic endoscopic and surgical procedures in patients under dual antiplatelet therapy: a single-center study. *Clin Endosc*, 46: 395-398.



142. Elta GH, Barnett JL, Wille RT, Brown KA, Chey WD, Scheiman JM. (1998) Pure cut electrocautery current for sphincterotomy causes less post-procedure pancreatitis than blended current. *Gastrointest Endosc*, 47: 149-153.
143. Pasricha P. (1998) Current news about sphincterotomy-induced pancreatitis: does electrocautery setting make a difference? *Gastroenterology*, 115: 1024-1025.
144. Gorelick A, Cannon M, Barnett J, Chey W, Scheiman J, Elta G. (2001) First cut, then blend: an electrocautery technique affecting bleeding at sphincterotomy. *Endoscopy*, 33: 976-980.
145. Stefanidis G, Karamanolis G, Viazis N, Sgouros S, Papadopoulou E, Ntatsakis K, Mantides A, Nastos H. (2003) A comparative study of postendoscopic sphincterotomy complications with various types of electrosurgical current in patients with choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*, 57: 192-197.
146. Ferreira LE, Baron TH. (2007) Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *Am J Gastroenterol*, 102: 2850-2858.
147. Rey JF, Beilenhoff U, Neumann CS, Dumonceau JM. (2010) European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: the use of electrosurgical units. *Endoscopy*, 42: 764-771.
148. Verma D, Kapadia A, Adler DG. (2007) Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointest Endosc*, 66: 283-290.
149. Patai Á, Solymosi N, Patai ÁV. (2015) Effect of rectal indomethacin for preventing post-ERCP pancreatitis depends on difficulties of cannulation. Results from a randomized study with sequential biliary intubation. *J Clin Gastroenterol*, 49: 429-437.

## 9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 9.1. AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. **Patai Á**, Solymosi N, Patai ÁV. (2014) Does rectal indomethacin given for prevention of post-ERCP pancreatitis increase bleeding after biliary endoscopic sphincterotomy or cardiovascular mortality? *Post hoc* analysis using prospective clinical trial data. *Medicine*, 93: pe 159. **IF: 5.723**

2. **Patai Á**, Solymosi N, Patai ÁV. (2015) Effect of rectal indomethacin for preventing post-ERCP pancreatitis depends on difficulties of cannulation. Results from a randomized study with sequential biliary intubation. *J Clin Gastroenterol*, 49: 429-437. **IF:3.498**

3. **Patai Á**, Patai ÁV, Solymosi N, Tulassay Z, Herszényi L. (2015) Az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographiát követő heveny hasnyálmirigy-gyulladás megelőzése. *Orv Hetil*, 156: 711-715.

### 9.2. AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KÖZVETLENÜL NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. **Patai Á**, Héber S, Döbrönte Z, Kovács LG. (1992) A CA 19-9 és a CEA tumorantigén diagnosztikus értéke a gastrointestinalis kórképekben. *Orv Hetil*, 133: 1301–1307.

2. **Patai Á**, Héber S, Döbrönte Z, Kovács LG. (1993) The diagnostic value of CA 19-9 and CEA in various gastrointestinal diseases. *Labor Diagn*, 1: 85-88.

3. Simon L, Döbrönte Z, **Patai Á**. (1995) A hypertoniás Oddi-sphincter dyskinesis kezelése. Összefüggés az endoscopos sphincterotomia szövődményeinek gyakorisága és az epevezeték tágassága között. *Orv Hetil*, 136: 1659-1662.

4. Döbrönte Z, Simon L, **Patai Á.** (1995) Az Oddi-sphincter dyskinesia kezelése. A gyógyszeres terápia és a sphincterotomia eredményei. *Orv Hetil*, 136: 2165-2168.
5. Döbrönte Z, **Patai Á.** (1996) Fokozott kockázatú betegek nagy epeúti köveinek palliatív kezelése endoszkópos endoprothesis implantációval. *Orv Hetil*, 137: 461-464.
6. **Patai Á,** Sipos E, Döbrönte Z. (1996) Gastrooesophagealis reflux által provocált sinoatrialis block. A szimultán elvégzett 24 órás nyelőcső pH-mérés és a Holter - EKG jelentősége az agina pectoris elkülönítő kórisméjében. *Orv Hetil*, 137: 687-690.
7. Góg T, **Patai Á,** Márkus B, Rakos Gy, Döbrönte Z. (1997) Pancreas tumor okozta obstrukciós icterus palliatív sebészi és endoszkópos kezelése. *Magyar Sebészet*, 50: 217-221.
8. **Patai Á.** (1997) A *Helicobacter pylori* infekció pathomechanizmusa, kimutatása. *Orvosképzés*, 72: 370–374.
9. **Patai Á,** Jakab Zs, Nádasi G, Márkus B, Döbrönte Z. (1998) Az elektro-hidrotermoszondával végzett coagulatio eredményessége a nem varix eredetű felső gastrointestinalis vérzés kezelésében. *Orv Hetil*, 139: 2299–2304.
10. **Patai Á,** Jakab Zs, Varga F, Drác L, Rakonczai E, Döbrönte Z. (1998) A nem varix eredetű felső gastrointestinalis vérzés epidemiológiája Vas megyében. *Orv Hetil*, 139: 2705-2712.
11. **Patai Á.** Elektrokoagulációs eljárások a gasztrointesztinális vérzések ellátásában. In: Papp J, Popovics J. (szerk.): Gyakorlati tanácsok endoszkópos asszisztenseknek. Magyar Gasztroenterológiai Társaság, Budapest. 1998: 20-24.
12. Márkus B, Döbrönte Z, **Patai Á,** Pintér G. (2000) Traumás epeútsérülésről egy esetünk kapcsán. *Traumatológiai Lap*, 43: 299-302.

13. **Patai Á.** Ellenőrzés epeúti endoszkópos beavatkozások után. In: Döbrönte Z, Tárnok F. (szerk.) Az endoszkópos ellenőrzés és gondozás indikációi és tervezése. Medicom Szombathely, Budapest. 2000: 45-53.
14. Vizer G, **Patai Á,** Döbrönte Z. (2001) Ascaris lumbricoides okozta cholestasis endoszkópos megoldása. Orv Hetil, 142: 681-683.
15. Márkus B, Pintér G, Tamási T, **Patai Á,** Döbrönte Z. (2004) A hasnyálmirigy-rák kezelési algoritmus a kórházunkban. MOTESZ Magazin, 3-4 Suppl. 7-9.
16. Becher P, **Patai Á,** Májer K. (2009) A cukorbetegség és a daganatos kockázat. LAM, 19: 651-655.
17. Becher P, **Patai Á.** (2009) Arany, tömjén és mirrha. LAM, 19: 628-631.
18. Becher P, **Patai Á.** (2010) Alternatív medicina: gyógynövények és nyomelemek diabetes mellitusban. Diabetologia Hungarica, 18: 15-25.
19. Becher P, **Patai Á.** (2010) A cukorbetegéknél alkalmazható védőoltások, utazási prevenció. LAM, 20: 203–207.
20. Becher P, **Patai Á,** Májer K. (2010) Friedrich Schiller – orvos vagy költőfejedelm? LAM, 20: 538-540.
21. Becher P, **Patai Á,** Májer K. (2010) A diabetes mellitus és a máj. LAM, 20:721-726
22. Becher P, **Patai Á.** Májer K. (2010) A karácsony illatai. LAM, 20: 858-859.
23. Becher P, **Patai Á,** Májer K. (2011) A cukor mint gyógyszer az arab középkorban. LAM, 21: 6-7.
24. Becher P, **Patai Á,** Májer K. (2012) A nátrium-glükóz-kotranszporter-gátlók: új gyógyszer-csoport kerülhet a diabetológusok fegyvertárába. LAM, 22: 17-22.
25. Becher P, Májer K, **Patai Á.** (2013) Új inzulinkezelési lehetőség a hypoglykaemia kockázatának csökkentésére. LAM, 23: 189-192.

26. Döbrönte Z, Szenes M, Gasztonyi B, Csermely L, Kovács M, Lakatos L, Lakner L, Mester G, Pandur T, **Patai Á**, Pák P, Pécsi G, Rácz I, Sarang K, Stöckert A, Székely A, Varga Szabó L, Toldy E. (2013) A pulsoximetria szerepe a sedoanalgesiában végzett felső gastrointestinalis endoscopia során. *Orv Hetil*, 154: 825-833.

### **9.3. AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ IDÉZHETŐ KIVONATOK**

1. **Patai Á**, Döbrönte Z. (2006) Pancreas divisum következtében kialakult acut recidiváló pancreatitis endoscopy kezelése. (Abstract) *Magy Belorv Arch*, 59: Suppl. 2. 135.

2. **Patai Á**, Döbrönte Z. (2006) Improvement of successfulness of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. (Abstract) *Z Gastroenterol*, 43: 437.

3. **Patai Á**, Patai ÁV, Döbrönte Z. (2007) Long term follow-up for evaluating effectiveness of endoscopic therapy in early and late postoperative bile duct stenosis. (Abstract) *Endoscopy*, 39: (Suppl. I.) A186.

4. **Patai Á**, Patai ÁV, Döbrönte Z. (2008) What is the role of endoscopic therapy in early and late postoperative bile duct stenosis? (Abstract) *Z Gastroenterol*, 45: 508.

5. Szalai O, Hoffer K, Ringelhan B, Bodrogi N, Baranyai T, **Patai Á**. (2010) The use of MRCP effectively decreases the complications of ERCP in patients with suspected pancreatobiliary tract diseases (Abstract) *Z Gastroenterol*, 48: 616.

6. Patai AV, Solymosi N, **Patai A**. (2013) Effect of rectal indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. (Abstract) *UEG Journal*, 1: S1 A 483.

7. **Patai Á**, Solymosi N, Patai ÁV. (2014) What explains the contradictory results of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in prophylaxis of post-ERCP pancreatitis? (Abstract) *Z Gastroenterol*, 52: 470.

## 10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani dr. Herszényi László egyetemi docensnek és dr. Tulassay Zsolt professzor Úrnak, hogy lehetővé tették és támogatták a disszertációm megírását.

Hálás vagyok néhai dr. Zsámbéky Pál osztályvezető főorvos Úrnak, hogy lehetőséget adott a belgyógyászati ismeretek elsajátítására, dr. Bokor Nándor főorvos Úrnak, hogy bevezetett a gasztroenterológia területére, dr. Döbrönte Zoltán professzor Úrnak, aki mellett elsajíthattam az ERCP-t.

Köszönöm a mindenkori kórházigazgatóimnak, különösen dr. Baranyai Tibor és dr. Nagy Lajos professzor Uraknak, hogy biztosították a disszertációm alapjául szolgáló ERCP-vizsgálatok elvégzésének és a disszertáció megírásának a feltételeit.

Köszönöm munkatársaimnak: orvostársaimnak, asszisztenseimnek, az ápolóknak, kik végtelen türelemmel viselték el az ERCP megtanulásával, alkalmazásával járó erőfeszítéseimet.

Köszönöm dr. Mohácsi László Ph. D. -nek a szerkesztésben nyújtott munkáját. Köszönöm Pázmány Piroskának angol nyelvhelyességi tanácsait. Hálás vagyok dr. Kardos Ildikónak, a Soproni Erzsébet Oktató Kórház főgyógyszerészének a randomizálásban nyújtott támogatásáért. A disszertációm alapjául szolgáló eredeti közlemények kritikai elemzésében, megformálásában, angol nyelvre történő átültetésében hatalmas támogatást kaptam dr. Baffy György professzor Úrtól, akinek ezúttal is szeretném a hálámat kifejezni.

Szeretnék köszönetet mondani a disszertációm házi bírálóinak, dr. Miheller Pál Ph. D. és dr. Péter Zoltán Ph. D. -nek azért, hogy a dolgozatomat ilyen alaposan átnézték és értékes tanácsaikkal a színvonalát jelentős mértékben emelték.

Dolgozatom megírása elképzelhetetlen lett volna dr. Solymosi Norbert Ph. D.-nek a statisztikai ismereteimet bővítő tanításai és a disszertációm alapjául szolgáló rengeteg statisztikai számítása elvégzése nélkül. Áldozatos munkáját ezúttal is szeretném kiemelten megköszönni.

Hálás vagyok családomnak: Szabolcs fiamnak és Katalin lányomnak megértésükért, Csongor fiamnak a táblázatok szerkesztésében végzett munkájáért. Árpád fiamnak köszönöm az értő, nem egy nehézségemet leküzdő megjegyzéseit, javaslatait, kritikai észrevételeit, az adatok feldolgozásában és interpretálásában nyújtott pótolhatatlan segítségét, az angol fordítás lektorálásában végzett áldozatát, és a rengeteg vitánkat. Végezetül a feleségemnek szeretnék megköszönni mindent, mindent és mindent.