

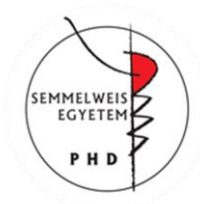
Az indometacin szerepe az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographiát követő heveny hasnyálmirigy-gyulladás megelőzésében

Doktori értekezés tézisei

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

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

1. BEVEZETÉS

Az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographiának (ERCP) a leggyakoribb és a legsúlyosabb kórlefolyású szövödménye a hasnyálmirigy-gyulladás. A poszt-ERCP-s pancreatitisnek (PEP) a definíciója az 1991-es konszenzus konferencián elfogadottakon alapul: (1) új vagy rosszabbodó pancreatitis-típusú fájdalom, (2) a szérum amiláz (vagy lipáz) a normális felső határának a 3-szoros vagy e fölötti értéke a beavatkozás után 24 órával vagy ennél később mérve, (3) a kórházi kezelésnek legalább 2 nappal történő meghosszabbodása. A hasnyálmirigy-gyulladás diagnózisát a hasnyálmirigy kontrasztos számítógépes rétegvizsgálata (CT) vagy mágneses rezonancia vizsgálata (MR) megerősítheti.

A PEP független kockázati tényezőit két csoportra bontják: páciensfüggő és beavatkozásfüggő tényezőkre. Biztos páciensfüggő kockázati tényező az Oddi-sphincter-dyskinesis gyanúja, a női nem, a korábban lezajlott pancreatitis. A biztos beavatkozásfüggő tényezők közé tartozik a ductus pancreaticusba a vezető drótnak egynél többszöri bevezetése és a hasnyálmirigy-vezeték kontrasztanyagotöltése. A valószínű kockázati tényezők közé sorolják a kórelőzményben szereplő PEP-et, a fiatalabb életkort, a nem tágult extrahepatikus epeutakat, a krónikus pancreatitis hiányát, az epevezetékhiányát, a normális szérum bilirubint, a nagyszámú

kanülálási kísérletet, az acinarisatiót, az előmetszést, a csekély vizsgáloi gyakorlatot, a sphincter ballonos tágítását, a ductus choledochusban bennhagyott köveket és az intraduktális ultrahang vizsgálat elvégzését.

Mivel a PEP pontos patomechanizmusa nem ismert, a PEP megelőzésére komplex stratégiát kell alkalmazni. Az ERCP javallatának gondos mérlegelése, a korán elkezdett, kellő mennyiségű infundálás (mely az első 6 órában 250-500 mL/h Ringer-laktátot jelent), a szokványos ERCP-s töltő katéter helyett papillotom használata, a kanülálási kísérletek számának a korlátozása, vezető drót alkalmazása, előmetszés, a magas kockázatú esetekben 5 Fr átmérőjű pancreas-sztent behelyezése: mind-mind e komplex stratégiának a része. Számos tanulmányozott gyógyszer közül jelenleg a sublingualis nitrát és két nemszteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID), a 100 mg-os végbélkúpban alkalmazott indometacin és a diclofenac a legelfogadottabb. A tisztán vágó áramról – mivel kevésbé okoz ödémát mint a kevert áram – azt gondolták, hogy kevesebb PEP-et okoz, de a metaanalízisek nem igazolták a tisztán vágó áramnak a PEP megelőzésében vélt előnyét a kevert árammal szemben.

Az indometacin a foszfolipáz A₂-nek, a cyclooxygenáz (COX)-2-nek és neutrophil- endotélsejt interakciónak hatékony gátlója, így alkalmas a PEP-ben a gyulladással kapcsolatos kaszkád beindulásának a megakadályozására. A szakirodalom egy részében az indometacint hatékonynak találták a PEP megelőzésében, de mások közleményeikben nem tudták bizonyítani a profilaktikus hatást és fölhívták a figyelmet az indometacinnak a tápcsatornai vérzéskockázatára és a COX-2 gátló hatásából származó kardiovaszkuláris veszélyekre.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Elsődleges célom volt értékelni a végbélkúp formájában alkalmazott indometacinnak a PEP megelőzésében játszott szerepét, különösen különböző páciens- és beavatkozásfüggő kockázat esetén. Másodlagos célom volt fölmérni az indometacinnak a mellékhatásait, leginkább a sphincterotomia utáni vérzést (PSV) és a szív- és keringési halálozást.

3. MÓDSZEREK

3.1. Betegek

Minden olyan osztályunkra kerülő, intakt papillával rendelkező beteget bevontunk a vizsgálatba, akinél az anamnézis, a fizikális és a hasi ultrahang vizsgálat, a laboratóriumi tesztek után epeúti endoszkópos beavatkozás volt indikált. A kizárási kritériumok voltak: 18 év alatti életkor, akut pancreatitis, terhesség vagy szoptatás, tápcsatorna elzáródás, Billroth II vagy Roux-Y anastomosis, ha a kórelőzményből ismert volt az indometacin- vagy kontrasztanyag-allergia, $>125 \mu\text{mol/L}$ (1.41 mg/dL) szérum kreatinin, 1,5 feletti INR, $50 \times 10^9/\text{L}$ alatti thrombocyta-szám, NSAID-használat a kórházi felvétel előtti héten és a vizsgálatba való belegezés hiánya. Az acetilszalicilsavat (ASA) és a clopidogrelt 1 héttel a kórházi felvétel előtt leállítottuk, ha ennek nem volt kontraindikációja, azonban a napi 100 mg ASA and 75 mg clopidogrel nem képezett kizárási kritériumot. Amennyiben a betegnek a minor papilláját kanuláltuk, előzőleg súlyos PEP-je zajlott le vagy papillectomiát végeztünk,

kizártuk a vizsgálatból és profilaktikus pancreas-sztentet helyeztünk be. A bevonás előtt minden beteg beleegyező nyilatkozatot írt alá.

Az 'A' jelű, a PEP megelőzésére rektálisan alkalmazott 100 mg indometacinnak a hatását vizsgáló randomizált, prospektív kettősvak klinikai tanulmányba 574 olyan intakt papillával rendelkező pácienszt vontunk be, akiknél epeúti endoszkópos terápiát terveztünk a Soproni Erzsébet Oktató Kórház I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztályán. A tanulmányt a Helsinkii Nyilatkozat és az ICH-nek a Helyes Klinikai Gyakorlatra vonatkozó irányelvei szerint végeztük. A vizsgálati protokollt a Soproni Erzsébet Oktató Kórház Orvosi Kutatás-Értékelési Bizottsága jóváhagyta. A ductus choledochus kanülálására több fázisból álló, az elhúzódozó, sikertelen kanülálások elkerülésére korai előmetszést is tartalmazó protokollt alkalmaztam. A „vakság” elérésére az indometacin- és a placebótartalmú kúpokat egy külön épületben, egy független gyógyszerészekből álló csoport készítette úgy, hogy a kúpokat tartalmuk szerint nem lehetett megkülönböztetni egymástól.

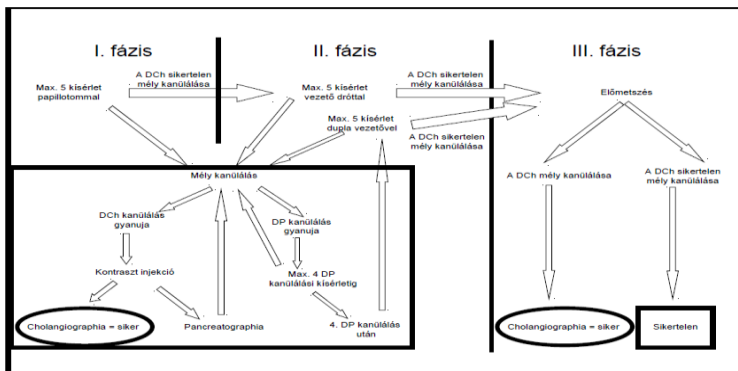
A 'B' jelű tanulmány a PEP prevenciójára 100 mg indometacinnal vagy placebóval kezelt pácienseknek az EST utáni vérzésre és a kardiovaszkuláris mortalitásra vonatkozó, prospektíven gyűjtött klinikai adatainak a 'post hoc' elemzése. A 'B' jelű tanulmány 576 betege az előző tanulmánynak a sphincterotomián átesett betegeből valamint ugyanennek az időszaknak az előző tanulmányból akut biliáris pancreatitis miatt kizárt betegeből jött össze.

A post-sphincterotomiás vérzést (PSV) két, intraprocedurális és posztprocedurális kategóriára osztottam. Intraprocedurális vérzést véleményeztem azokban az esetekben, amelyekben vérzéscsillapítás-

ra (elektrokoagulációra vagy adrenalin-injekcióra) volt szükség az ERCP során. Endoszkópos vérzéscsillapítás mellett két esetben helyzetben döntöttem, egyrészt akkor, ha erőteljes PSV jelentkezett, másrészt ha a vérzés nem állt meg 3 perccel az EST vagy a legutolsó endoszkópos manőver után. Posztprocedurális vérzést véleményeztem, ha vérzésre utaló klinikai jelek mutatkoztak vagy ha a haemoglobin-szint csökkenése nagyobb volt, mint 20 g/L az EST után 24 óra múlva és a felső gasztrointesztinális endoszkópia nem mutatott más vérzésforrást.

3.2 ERCP

A ductus choledochus intubálására az alábbi, a kanulálási kísérletek számát korlátozó protokollt (1. ábra) alkalmaztunk.



1. ábra: A ductus choledochus kanulálására alkalmazott protokollunk. DCh: ductus choledochus, DP: ductus pancreaticus

Az I. fázisban papillotommal legfőlőbb 5 alkalommal tettem kísérletet a ductus choledochus mély kanulálására. Ha az epe- vagy a hasnyálmirigyvezeték mélyen kanuláltam, kontrasztanyaggal töl-

töttem fel. Ha cholangiographiát értem el, az ERCP-t sikeresnek értékeltem. Ha a ductus pancreaticust ábrázoltam, törekedtem az acinarisatio elkerülésére. 5 sikertelen kísérlet után hidrophil vezető drótot vezettem be a kanülálás elősegítésére vagy kettős vezető technikát alkalmaztam 4 hasnyálmirigy-vezeték-kanülálás után (II. fázis). Ha 5, vezető dróttal történő kísérlettel sem tudtam elérni a ductus choledochus mély kanülálását, a következő előmetszési technikák (III. fázis) egyikét végeztem el. Ha vezetődrót volt a ductus pancreaticusban, transpancreatikus sphincterotomiát végeztem, ha a papillotom a papillában volt, de nem elég mélyen, az előmetszést ugyanazzal a papillotommal folytattam és végül, ha az orifitiumot nem tudtam kanülálni, tükéses előmetszést végeztem. Mély vezetékkanülálás előtt kontrasztanyag-injekció adására nem kerülhetett sor, hogy megelőzzük a submucosus depot képződést.

3.3. Statisztikai elemzés

Az 'A' tanulmányban a mintaszám megállapítását a korábbi tapasztalatomra alapoztuk, mely szerint a PEP előfordulása 10 % és a korábbi metaanalízisek szerint indometacinnal 64%-ra lehet csökkenteni a PEP incidenciáját. Az I. típusú hibát 5%-nak vettük, a statisztikai erőt 80%-nak, így összesen 273 beteget kellett bevonunk a kezelés mindegyik karjába. További 5%-kal növeltük a szükséges betegszámot avval kalkulálva, hogy a betegek 5%-a kerül kizárára a randomizáció után ($273 \times 1,05 = 287$).

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. Minden elemzést az R-nyelv és környezet felhasználásával végeztünk el. Szignifikánsnak tekintettük az eredményt, ha a P-érték kisebb volt, mint 0,05.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az 'A' tanulmány eredményei

Ebben a tanulmányban 539 olyan páciens elemzésére került sor, akiknél epeúti endoszkópos terápiát terveztünk (270 beteg az indometacin csoportban, 269 beteg a placebócsoportban). Csak diagnosztikus ERCP-t végeztem 16 páciensben (3%). Minden beteget követtünk legalább 30 napig.

Az indometacin- és placebócsoport között a demográfiai és klinikai adatokban valamint az endoszkópos beavatkozásban és ezek eredményében nem volt különbség. A sikeres kanülálás aránya egyezett az indometacin- és a placebócsoportban: az I. fázisban 70,7%-kal szemben 69,9%, a II. fázisban 82,6%-kal szemben 84,4%, a III. fázisban 98,5%-kal szemben 97,8% volt.

1. táblázat: Az indometacin hatása a PEP-re a kanülálás fázisai szerinti bontásban. PEP: poszt-ERCP-s pancreatitis, OR: esélyhányados, CI: megbízhatósági tartomány, NNT: egy sikeres esethez szükséges kezelések száma. I. fázis: legfőbb 5 kísérlet papillotommal epeút intubálására. II. fázis: 5 vezető dróttal végzett kísérlet epeúti kanülálásra vagy 5 kísérlet kettős vezetővel. III. fázis: előmetszés.

	PEP (összes, n=539)	PEP az indometacin-csoportban (n=270)	PEP a placebó-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

Eredményeink (**1. táblázat**) bizonyították, hogy rektálisan alkalmazott 100 mg-os indometacin kúp hatékony a PEP megelőzésére. A PEP incidenciája 13,8 %-ról 6,7 %-ra csökkent, az egy sikeres esethez szükséges kezelések száma (NNT) 14 volt.

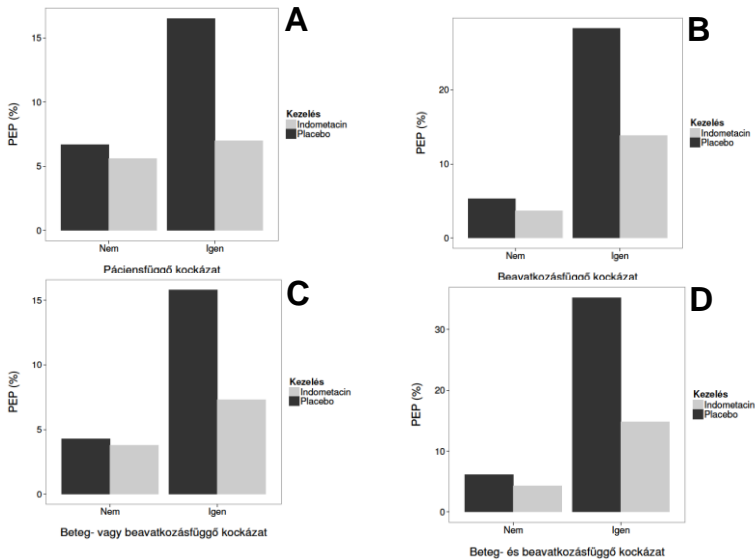
Az atraumatikus I. fázisban nem volt szignifikáns különbség az indometacin- és a placebó csoport között. Ha az I. fázisban nem volt sikeres az intubálás, de a ductus choledochus vezető dróttal asszisztált kísérletek során került kanülálásra, az indometacin- és a placebó csoport között a PEP gyakoriságban szignifikáns különbség mutatkozott (P=0.018), az NNT 15 volt.

2. 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. Se: szérum

	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
Se bilirubin ≤22 umol/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

Az alcsoport-elemzés (**2. táblázat**) azt bizonyította, hogy az indometacinnak a hatékonysága a magas kockázatú betegekben nagy, leginkább nőkben, SOD-ban és azokban a páciensekben, akiknek normális volt a szérum bilirubinjuk vagy a pancreas-vezetékükbe került kontrasztanyag.

A **2. ábrán** mutatom be a biztos beteg- vagy beavatkozásfüggő kockázattal rendelkező csoportok elemzését.



2. ábra: Az indometacin hatása a PEP gyakoriságára biztos beteg- és beavatkozásfüggő kockázati tényezők esetén. **A**, Biztos páciensfüggő kockázati tényező hiánya ($P=1$) vagy jelenléte ($P=0,004$) esetén. **B**, Biztos beavatkozásfüggő kockázati tényező hiánya ($P=0,61$) vagy jelenléte ($P=0,028$) esetén. **C**, Legalább egy biztos páciens- vagy beavatkozásfüggő kockázati tényező hiánya ($P=1$) vagy jelenléte ($P=0,007$) esetén. **D**, Legalább egy páciensfüggő és legalább egy beavatkozásfüggő kockázati tényező hiánya ($P=0,504$) vagy jelenléte ($P=0,009$) esetén. PEP: poszt-ERCP-s pancreatitis.

Az indometacin nem volt hatékony azokban a betegekben, akiknek nem volt biztos páciensfüggő kockázati tényezőjük (**2. A ábra**) és nem volt biztos beavatkozásfüggő kockázati tényezőjük (**2. B ábra**). Az indometacin szignifikánsan csökkentette a PEP gyako-

riságát a legalább egy biztos páciensfüggő kockázati tényezővel rendelkező betegekben (P=0,004) (**2. A ábra**) és legalább egy biztos beavatkozási kockázati tényezővel rendelkezőkben (P=0,028) (**2. B ábra**), a legalább egy biztos beavatkozás- vagy biztos páciensfüggő kockázati tényezővel rendelkezőkben (P=0,007) (**2. C ábra**) és azokban is, akiknek legalább egy biztos páciens- és legalább egy biztos beavatkozásfüggő kockázati tényezőjük volt (P=0,009) (**2. D ábra**).

4.2. A 'B' jelű tanulmány

576 beteg adatait elemeztük a 'B' tanulmányban (289 beteg az indometacincsoportban, 287 beteg a placebo csoportban). 87 betegünk szedett ASA-t és 29 beteg clopidogrelt.

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

	Indometacin (n=289)	Placebó (n=287)	P
Choledocholithiasis	185	180	0,894
Malignus epeúti elzáródás	49	42	0,491
Papilla sztenózis	39	43	0,640
Benignus epeúti sztenózis	7	14	0,182
Posztoperatív epecsorgás	6	5	1
Egyebek (PSC, choledochokele)	3	3	1

Az indometacin- és a placebo csoport között a demográfiai vagy a klinikai adatok, az endoszkópos beavatkozások között nem volt különbség. AZ EST javallata hasonló volt az indometacin- és a placebo csoportban (3. táblázat).

Az indometacin- és a placebo csoportban az endoszkópos terápia szövődményei hasonlóan alakultak (4. táblázat).

4. táblázat: Szövődmények (a vérzés kivételével). EST: endoszkópos sphincterotomia

	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
Cholecystectomya szövődményei	1	0	1
Rosszindulatú betegség	1	3	0,249
Nekrotizáló akut biliaris pancreatitis	1	1	1

Nem észleltünk indometacin okozta allergiát, veseelégtelenséget. A kardiovaszkuláris halálozás nem különbözött a két csoportban egymástól.

5. táblázat: Biliáris sphincterotomia utáni vérzés az indometacin- és placebócsoportokban

	Indometacin (n=289)	Placebó (n=287)	P
Sphincterotomia utáni vérzés n (%)	23 (8,0)	27 (9,4)	0,56
Intraprocedurális vérzés n (%)*	10 (3,5)	7 (2,4)	0,62
Posztprocedurális vérzés n (%)*	14 (4,8)	22 (7,7)	0,17

* Három páciensnek mind intraprocedurális mind posztprocedurális vérzése is volt

A biliáris sphincterotomia utáni vérzés aránya hasonló volt az indometacin- és a placebócsoportban (**5. táblázat**). Nem volt különbség az indometacin- és placebócsoportban az intraprocedurális és a posztprocedurális vérzés gyakoriságában sem.

A vérzés kockázati tényezőit multivariancia analízissel elemeztük. Nem találtuk vérzés szempontjából sem a kockázatot növelő, sem csökkentő tényezőt (**6. táblázat**). Adataink nem erősítették meg, hogy az indometacin, az ASA és a clopidogrel a sphincterotomia utáni vérzés kockázati tényezője, bár az alacsony esetszám miatt, különösen a clopidogrel esetében ennek tisztázására további vizsgálatokat tartunk szükségesnek.

6. 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
Előmetszés	0,98	0,43, 2,17	0,95
Kőtörés	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

5. KÖVETKEZTETÉSEK

Prospektív, véletlen beválasztásos tanulmányunk megerősítette, hogy a rektálisan alkalmazott 100 mg indometacin csökkenti a PEP gyakoriságát 13,8%-ról 6,7 %-ra ($p=0.007$), ha a ductus choledochus intubálására követjük a kanülálási protokollunkat, amely szerint korlátozzuk a kanülálási kísérletek számát és korai előmetszést alkalmazunk. Az indometacinnak ez a megelőző hatása nagyon kifejezett azokban a páciensekben, akik beteg- vagy beavatkozásfüggő kockázati tényezőkkel rendelkeznek.

Prospektív tanulmányunk eredményei arra utalnak, hogy az egyszeri dózisban alkalmazott indometacin nem növeli a rövidtávú kardiovaszkuláris halálózást. Bizonyítottuk azt is, hogy a preventív céllal alkalmazott indometacin nem hat a biliáris sphincterotomiát követő korai (intraprocedurális) és késői (posztprocedurális) vérzésre sem.

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 elsajátíthattam 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: orvoskollégáimnak, 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 nyelvességi tanácsait. Hálás vagyok dr. Kardos Ildikónak, a Soproni Erzsébet Oktató Kórház főgyógyszerészenek 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 bírálójának, 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 statisztika

तिकai 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.

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:4.867**
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:3.186**
3. **Patai Á**, Solymosi N, Mohácsi L. Patai ÁV. (2015) Prevention of ERCP-related pancreatitis. *World J Gastroenterol*, [Submitted] **IF:2.433**
4. **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.