

Válasz Prof. Dr. Oláh Attila opponensi véleményére

Őszintén köszönöm Oláh Professzor Úrnak, hogy vállalta értekezésem bírálatát, és úgy találta, hogy az értekezés eredményei új információkkal szolgálnak a pancreas gyulladásos kórképeinek kezelésében, és hogy a doktori értekezés nyilvános vitára bocsátását javasolta. A különböző témakörökkel kapcsolatos kérdéseire sorrendben a következőket válaszolom:

Kérdések és kritikai észrevételek:

1. Kísérletes vizsgálatok.

Teljes mértékben egyetértek Professzor Úrral abban, hogy a kísérletes pancreatitis modellek csak korlátozott mértékben tükrözik a humán pancreatitis során történeteket. Számos gyulladásgátló hatású vegyület preventív alkalmazása hatásosnak bizonyult az akut pancreatitis kivédésében, vagy súlyosságának csökkentésében a különböző állatmodellekben. A klinikumban azonban ezek a vegyületek rendre elbuktak, nem bizonyultak sikeresnek. Ennek a legfőbb oka az, hogy a gyulladáshoz vezető reakciók az akut pancreatitis kiváltását követően 36 órával már maximális intenzitásúak. A gyulladáshoz vezető folyamat megállítását ezen időszak elején elkezdett valószínűleg több mediátor egyidejű blokkolásával lehetne elérni. Sajnos a betegek többsége csak ezt követően jelentkezik panaszával a sürgősségi ambulancián, ezért az állatkísérletek során hatásosnak tartott vegyületek hatékonysága ekkor már kétséges.

Ennek ellenére jelenleg úgy tűnik, hogy a klinikai pankreatológia fejlődésében nem nélkülözhetjük az állatkísérletes vizsgálatok során nyerhető tudományos eredményeket (*Orv Hetil 2008;149:1981-6*). A betegség patomechanizmusának tanulmányozása, különösen a korai fázisban, kizárólag állatkísérletes vizsgálatokkal lehetséges. Ugyancsak az állatkísérletes vizsgálatok adnak lehetőséget az esetleges terápiás hatású vegyületek, gyógyszerek előzetes tesztelésére.

Az értekezésben szereplő állatkísérletes vizsgálataink elsődleges célja nem egy a klinikumban is alkalmazható készítmény tesztelése volt, hanem a szabad gyökök akut pancreatitisben betöltött **pathogenetikai szerepének tisztázása, melyet az exogén gyökfogó terápia eredményességével tudunk indirekt úton bizonyítani.**

Akut pancreatitisben hatásos vegyület tesztelésére a klinikai szituációnak megfelelően az utókezelés lenne a releváns kísérleti protokoll, de ilyen vizsgálatok csak elenyésző számban találhatók az irodalomban, nagy valószínűséggel a szerény pozitív eredmények miatt.

A xantin oxidáz inhibitor és a cholecystokinin receptor antagonistát **preventív céllal** alkalmaztuk kísérleteinkben, ezért 30 perccel a pancreatitis kiváltása előtt kerültek beadásra. L-arginin indukálta kísérletes pancreatitis modellünkben a pancreatitis kiváltását követő 24. órában láttunk jelentős indukálható nitrogén-monoxid szintáz (NOS) szint emelkedést, ödéma képződést és a szövettani eltérések is ekkor voltak a legsúlyosabbak. A NOS inhibitor ezért ezen időpont előtt 5 órával, de a pancreatitist kiváltó első L-arginin dózis **után 19 órával** került beadásra (*Pancreas 2002;25:277–282*). Ebben a kísérletsorozatban tehát valójában **utókezelés történt**. Sajnálatos módon a NOS inhibitor beadásának időpontja pontatlanul került feltüntetésre az értekezés módszerek fejezetében.

Mint gyakorló klinikus, teljes mértékben egyetérték Professzor Úrral abban, hogy egy készítmény hatásosságát akut pancreatitisben a kemény végpontok (halálozás, súlyos szövődmények aránya), vagy a kórkép klinikai kimenetele alapján lehet megítélni. Ezeket a paramétereket azonban egyáltalán nem, vagy nem megbízhatóan lehet tanulmányozni patkányban.

2. Hiperlipidémiához társult akut pancreatitis.

Mortalitás.

Szeged városából és szűkebb vonzáskörzetéből a betegek akut pancreatitis diagnózissal a Szegedi Tudományegyetem belgyógyászati klinikáira kerülnek ellátásra. Az egyetem sebészeti klinikája a sürgősségi ambulanciáról a fenti diagnózissal beteget nem vesz fel, hiszen belgyógyászati betegségről van szó. Ha állapotának romlása, szövődmények jelentkezése miatt a beteg a belgyógyászati klinikákról az intenzív osztályra, vagy a sebészeti klinikára került áthelyezésre, akkor az eseteket ott is nyomon követtük.

Az akut pancreatitis mortalitása az USA-ban 1.6% (6446 haláleset/416.489 beteg) (*HPB (Oxford) 2009;11: 391–397*). **Magyarország 13 centrumából** szolgáltatott 2014-es adatok alapján a betegség mortalitása 2.95% (14/474) (*Pancreatology 2014;14:S97*). Vizsgálatunkban a 351 akut pancreatitiszes beteg közül 7 hunyt el, ami 2%-os mortalitásnak felel meg, azaz kissé rosszabb, mint az amerikai, de valamivel jobb, mint a magyarországi mortalitás. Egy beteg halálát okozta közvetlenül maga a pancreatitis, a többi hat esetben az akut pancreatitis csak súlyosbította a már meglévő és végül a betegek halálához vezető alapterbetegségeket.

Súlyosság.

Az akut pancreatitis súlyosságát a C reaktív protein (CRP) mérésével, a pancreas nekrosis, a szepszis és a komplikációk előfordulásával, valamint a kórházi tartózkodás idejével jellemeztük. A CRP a legfrissebb tényeken alapú irányelvben (*Pancreatology 2013;13:e1-e15*) is megemlített prognosztikus marker, mely **előrejelzi az akut pancreatitis súlyosságát**. A kórházi tartózkodás idejét illetően egyetértek Opponens Úrral. A bentfekvés ideje ugyan arányos a betegség súlyosságával, de nem tekinthető releváns paraméternek.

Etiológia.

A fejlett országokban az akut pancreatitis leggyakoribb oka az epekövesség (38-60%), melyet a második helyen az alkoholfogyasztás követ (8,5-36%) (*Dig Liver Dis 2004;36:205-11, World J Gastroenterol 2009;15:1427-1430, Gastroenterol 2007;132:2022–2044*). Az esetek 10-30%-ában a kiváltó ok ismeretlen marad. Azonban az idiopathiás eseték 75%-ában microlithiasis tekinthető etiológiai tényezőnek (*Surg Clin of North America 2014;94:257–280*).

Két **magyar sebészeti centrum** adatai alapján az alkoholos eredetű akut pancreatitis gyakoribb, mint a biliáris eredetű (60.7 vs. 24.0%) (*Pancreas 2002;24:223-7*). Gasztroenterológusok által közölt hazai tanulmány viszont az értekezés eredményeihez hasonlóan, de még nagyobb különbséggel, a biliáris etiológiát jóval gyakoribbnak találta (43,5%), mint az alkoholos eredet (13,7%) (*Orv Hetil 2008;149:645-54*). Mivel az I. sz. Belgyógyászati Klinika egyben gasztroenterológiai centrum is, nem zárható ki, hogy jobban odafigyelünk az epeköves etiológia felderítésére. Gasztroenterológusok és sebészek által **Magyarország 13 centrumából** szolgáltatott 2014-es adatok alapján az esetek 40.3%-ában biliáris 21.5%-ban alkoholos volt az etiológia (*Pancreatology 2014;14:S97*). Ezek az adatok csaknem számszerűen megegyeznek az értekezésben írottakkal.

Véleményem szerint természetes, hogy a belgyógyászati és sebészeti osztályokon az akut pancreatitis **mortalitása és etiológiája lényegesen különbözik**, hiszen a sebészi osztályokon észlelik a szövődményes, súlyos, nekrotizáló pancreatitisszel műtétre váró betegeket, míg a belgyógyászati osztályokon történik az enyhe, mortalitás nélküli esetek, valamint a biliáris eredetű betegek ellátása.

3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia (MRCP)

MRCP diagnosztikus értéke.

Számos tanulmány vizsgálta az MRCP diagnosztikus értékét különböző biliopancreatikus kórképekben (epeúti obstrukció, choledocholithiasis, krónikus pancreatitis, pancreas neoplasia) az arany standard endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographiával összehasonlítva (*értékezés 85, 86, 99-101 irodalma*). A megadott szenzitivitási, specitivitási, pozitív és negatív prediktív értékek és diagnosztikus hatékonyság (13. oldal) a fenti kórállapotokban **összesítve mutatják az MRCP diagnosztikus értékét.**

Vizsgálatainkban szignifikáns korrelációt találtunk a secretin-MRCP (S-MRCP) vizsgálat és a Lundh-teszt eredményei között krónikus pancreatitiszes betegeknél. Ez a korreláció erősebb volt az S-MRCP során mért duodenum telődés esetében, mint a T2 jelintenzitás változás során. Mindezek alapján az a következtetés vonható le, hogy az S-MRCP **alkalmas módszer az exokrin pancreas elégtelenség diagnózisára.** Az S-MRCP előnye a Lundh-teszttel szemben, hogy nem invazív, fiziológiás módszer: nem szükséges szonda levezetése a duodenumba a pancreasnedv nyeréséhez. A későbbiek során más vizsgálok hasonló korrelációt találtak az S-MRCP és a széklet elsztáz-1 meghatározás, a ¹³C kevert triglicerid teszt, valamint az endoszkópos pancreas funkciós teszt között (*J Magn Reson Imaging 2010;31:601-606, Radiol Med 2012;117:282-292, J Clin Gastroenterol 2006;40:851-855*). Az S-MRCP tehát nemcsak a Lundh-teszt, hanem a fentebb felsorolt pancreas funkcionális vizsgálatok kiváltására is alkalmas. A krónikus pancreatitis morfológiai és funkcionális diagnózisában az S-MRCP kritériumrendszer kidolgozása jelenleg történik, melyben van szerencsém részt venni (*Harmonising diagnosis and therapy of pancreatitis across Europe*).

Sebészi vonatkozású esetek.

Köszönöm a sebészi vonatkozású esetekkel kapcsolatos észrevételeket, teljes mértékben egyetértek ezekkel.

Nyolcvankét éves nőbetegnél az epehólyagkövek minuciózus panaszokat okoztak, ezért a beteg életkorát, komorbiditásait is figyelembe véve nem javasoltuk a cholecystectomy elvégzését.

Bilio-digestív anastomosis után végzett MRCP leletében a „sine morbo” arra utalt, hogy az anasztomózis megfelelő tágasságú, jól funkcionál, azaz az MRCP vizsgálat nem talált olyan morfológiai eltérést, mely magyarázná a cholestasist. A sine morbo kifejezés nem

szerencsés, mentségemre szolgáljon, hogy egy táblázat kisméretű rubrikájába kellett tömören megfogalmaznom az MRCP lelet lényegét.

A hosszanti pancreas reszekció az Izbicki féle műtetre utal (longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas) (*Ann Surg* 1998;227:213–219). Itt a szerzői név használata egyértelműsíthette volna a műtéti leírást.

A Whipple műtéttel kapcsolatos pontosítást is köszönöm, teljesen egyetértek Tisztelt Bírálómmal.

Secretin-MRCP.

A secretin hormon stimulálja a pancreas folyadék és bikarbonát szekrécióját, átmenetileg fokozza az Oddi sphincter tónusát. Mindez a pancreas vezeték átmérő átmeneti növekedését eredményezi, ami javítja a fővezeték és mellékágak ábrázolását, valamint a duodénumban lévő folyadékmennyiség kvantifikálásával jellemezhetjük **a pancreas exokrin funkciót** (*Radiographics* 2013;33:1889-906). A pancreas vezetékrendszer részletdús ábrázolása a **következő kórképek** esetében fontos: 1) oldalági intraduktális papilláris mucinosus neoplasia és az egyéb cystosus pancreas daganatok elkülönítése; 2) krónikus pancreatitis (korai) morfológiai diagnózisa; 3) „disconnected pancreatic duct” szindróma diagnózisa; 3) rendellenes pancreato-biliáris egyesülés és pancreas divisum diagnózisa; 4) pancreato-enterális anasztomózis átjárhatóságának vizsgálata; 5) Oddi sphincter diskinézis diagnózisa. Az utóbbi esetben egyértelmű ajánlás nem fogalmazható meg, de a módszer hasznossága a kórkép kórismézésében igazoltak tekinthető (*Gut* 2007;56:809-13).

A biliopancreatikus vezetékrendszer **rutin ábrázolásához továbbra is elegendő a hagyományos MRCP.**

Secretin alkalmazása valóban jelentősen megnöveli a költségeket. A készítmény ára 80.000 Ft/beteg (Secrelux®, Sanochemia), alkalmazását az OEP nem finanszírozza.

4. Autoimmun pancreatitis.

Hazai multicentrikus vizsgálat.

Sajnálatos módon az autoimmun pancreatitis (AIP) hazai multicentrikus vizsgálatában résztvevő centrumok felsorolása kimaradt az értekezésből. Ezért az érintettektől **elnézést kérek**. A vizsgálatban közreműködő orvosok és intézetek a beválasztott betegszámmal együtt természetesen felsorolásra kerültek, illetve társszerzőként szerepelnek az eredeti közleményekben. Köszönettel tartozom Prof. Dr. Takács Tamásnak (Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika: két beteg), Dr. Gyökeres Tibornak (Állami

Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály: négy beteg), Dr. Topa Lajosnak és Dr. Sahin Péternek (Szent Imre Kórház, Gasztroenterológiai Osztály: két beteg), Dr. Szepes Attilának és Dr. Dubravcsik Zsoltnak (Kecskeméti Megyei Kórház, Gasztroenterológiai Osztály: egy beteg), Prof. Dr. Pap Ákosnak (Országos Onkológiai Intézet, Gasztroenterológia-Endoszkópia: egy beteg) áldozatos munkájukért.

Betegeink közül 2 esetben a pancreas lokális kiszélesedése miatt a malignitás lehetőségét nem lehetett kizárni, ezért pancreasfej reszekció történt. A reszekátum szövettani vizsgálata alapján utólag igazolódott az AIP. Ezek a betegek a **műtét után szteroid kezelést nem kaptak**.

Teljes mértékben egyetértek azzal a megállapítással, hogy 17 beteg adatai alapján **messzemenő epidemiológiai következtetéseket nem lehet levonni**. Sajnos a 2 éves bevásztási időszak alatt csak 5 centrumban tudtak betegeket bevonni. Attól tartok, hogy még mindig vannak olyan intézetek hazánkban, ahol nem gondolnak erre a kórképre. Mindezek ellenére eredményeinket érdemesnek tartottuk megjelentetni, hiszen ritka betegség révén a korábbi publikációk esetszáma is hasonló nagyságrendű volt, a kórkép az egyes földrajzi régiókban eltérő sajátosságokat mutat, s közleményünk Közép-Kelet-Európa első publikációja ebben a témakörben. Az AIP alacsony incidenciája miatt nagyobb statisztikai erejű megállapításokhoz nemzetközi multicentrikus vizsgálatok szükségesek, melyben mi is részt tudunk venni (*értekezés 4.2.4.3. fejezete*).

Nemzetközi multicentrikus vizsgálat.

Az 1064 beteg közül 177 esetben pancreas neoplasia iránydiagnózissal műtetre került sor, 152 esetben reszekciós műtét, 25 esetben pedig inoperábilis pancreas térszűkítő folyamat lehetősége miatt palliatív bypass műtét történt. A műtėti reszekátum/biopszia immunhisztokémiai vizsgálata eredményeként került az AIP utólagosan diagnosztizálásra. Vizsgálatunkban szereplő betegeknél az AIP diagnózisakor **malignus pancreas daganat nem volt igazolható**. A palliatív bypass műtétet követően nagy arányban megfigyelhető volt **az AIP remissziója**, ami az esetek 55-66%-ában spontán is kialakul (*értekezés 13. táblázat*).

Köszönöm, hogy felhívta figyelmemet a műtėti leírások pontatlan megfogalmazására (pancreato-duodenectomia pancreatico-duodenectomia helyett, és distalis pancreatectomia splenectomiával disztális splenectomia helyett), amelyekkel teljes mértékben egyetértek. Az elírásokat kijavítottam.

Az utánkövetés ideje 6-62 hónap volt.

5. Jejunalisan adott tesztétel hatásának vizsgálata.

Egészséges önkéntesekben végzett **élettani jellegű** vizsgálatainkban a jejunum pancreas enzimszekréció szabályozásában betöltött szerepét kívántuk tanulmányozni. Kimutattuk, hogy az intrajejunalisan adott tesztétel stimulálja a pancreas enzimszekréciót, de ez szignifikánsan kisebb mértékű, mint az intragasztrikusan bejuttatott tesztétel által kiváltott enzimszekréció. Az intrajejunalis tesztétel kiváltotta enzimszekrécióért elsősorban a kolinerg szabályozás, kisebb részben a cholecystokin felszabadulás a felelős. Eredményeink **klinikai relevanciája** az, hogy magas kalória- és fehérjetartalmú tesztétel jejunalis adagolása nem alkalmazható olyan pancreas betegségekben, ahol a pancreas stimulációja nem kívánatos.

6. Pancreas enzimpótló terápia.

Hazai multicentrikus vizsgálat.

Egyetérték Tisztelt Bírálómmal abban, hogy az „enzimszubsztitúciós kezelés ...életminőségre gyakorolt hatása teljességgel ismeretlen” bevezető mondat **finomításra szorul**. Az „enzimszubsztitúciós kezelés életminőségre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre irodalmi adatok” megfogalmazás lényegesen pontosabb lett volna.

Sajnálatos módon a hazai multicentrikus vizsgálatában résztvevő centrumok felsorolása kimaradt az értekezésből. Ezért az érintettektől **elnézést kérek**. A vizsgálatban közreműködő orvosok természetesen társszerzőként szerepelnek az eredeti közleményekben. Köszönettel tartozom Prof. Dr. Takács Tamásnak (Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged), Dr. Lakner Lillának, Prof. Dr. Döbrönte Zoltánnak (Markusovszky Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Szombathely) és Dr. Prónai Lászlónak, Prof. Dr. Tulassay Zsoltnak (Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest) a vizsgálat során nyújtott lelkiismeretes munkájukért.

A vizsgálatban résztvevő betegeket két csoportba osztottuk. 1 csoport: az újonnan diagnosztizált, eddig enzimszubsztitúciós kezelésben még nem részesült krónikus pancreatitisesek; 2. csoport: elégtelen pancreas enzimszubsztitúciós kezelésben részesülő krónikus pancreatitisesek. Az 1. csoport 28 betege közül 3 anamnézisében szerepelt 8-12 évvel korábban más intézetekben elvégzett pancreas műtét. Gondozásban nem részesültek, **enzimpótló kezelést egyikük sem kapott**. Új keletű panaszokkal jelentkeztek klinikánkon, s az elvégzett képalkotó vizsgálatok és pancreas funkációs tesztek igazolták, hogy hasi panaszaik hátterében krónikus pancreatitis, s nem pedig más betegség áll.

Közleményünk 2003. évi megjelenése óta összesen 12 publikáció vizsgálta az egyes terápiás beavatkozások, elsősorban különböző műtétek életminőségre gyakorolt hatását krónikus pancreatitisben. Ez a közleményszám egy ilyen speciális tudományterületen nem elhanyagolható. Megállapítják, hogy az életminőség vizsgálatát rutinszerűen kellene alkalmazni a krónikus pancreatitiszes betegek ellátásában, hiszen általuk kapunk információt arról, hogy a beteg véleménye szerint betegsége és az alkalmazott terápia mennyire befolyásolta jólétüket és a mindennapi feladatok ellátásának a képességét (*Pancreas* 2007;34:191-196). Az életminőség megítélése csak a betegtől várható, hiszen a beteg és az orvos által végzett életminőségre vonatkozó megállapítások között meglehetősen rossz a korreláció (*Psychother Psychosom* 1990;54:145–60). Nem egyértelmű ugyanakkor, hogy melyik életminőségi kérdőívet használjuk krónikus pancreatitis esetén. A fenti 12 tanulmányban használt 7 különböző kérdőív is erre utal. Az általános jellegű kérdések teszik lehetővé más vizsgált populációban (pl. egészséges önkéntesekben) kapott eredményekkel való összehasonlíthatóságot, ugyanakkor a betegség specifikus kérdések szenzitívebbek és a klinikum számára jobban interpretálhatók (*J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:290–297). Összességében az **életminőség vizsgálatát fontosnak tartom** krónikus pancreatitisben a különböző terápiás lehetőségek összehasonlításában, hatékonyságuk megítélésében. Ugyanakkor egyet kell értenem Tisztelt Bírálómmal abban, hogy a kérdőív **több, általános jellegű kérdése nem szolgálja a terápiás beavatkozások hatékonyságának a megítélését.**

Nemzetközi multicentrikus vizsgálat.

A nemzetközi multicentrikus vizsgálat protokollját a vizsgálatot szponzoráló **gyógyszercég szakértői készítették**, ebbe beleszólásunk nem volt. A pancreatin készítmény hatékonysága a pancreas exokrin elégtelenség kezelésében természetesen régóta ismert (*Am J Gastroenterol* 2000;95:1932–1938). Nagy dózisú pancreatin készítmény hatásosságát azonban a pancreas műtétet követően még nem vizsgálták. **Hosszútávú hatékonysági és biztonságossági vizsgálatok** sem állnak rendelkezésre ebben a betegcsoportban. A vizsgálatunkban alkalmazott magas lipáz tartalmú enzimpótló terápia alkalmazását a következők indokolták:

- 1) A **szokásos lipáz dózisok nem bizonyultak hatásosnak** krónikus pancreatitisben. Napi 150.000 FIP-E egység lipázt tartalmazó terápia mellett a betegek 70%-a (!) zsírszékelésről számolt be, 42%-uknál testsúlycsökkenés jelentkezett (*Pancreatology* 2012;12:71-73).
- 2) A vizsgálatban résztvevő betegek **súlyos exokrin pancreas elégtelenségben szenvedtek**, zsír felszívódási koefficiensük (CFA) < 80% volt.
- 3) Betegeink **magas zsírtartalmú diétát kaptak.**

Tanulmányunk minőségét a kettős vak, placebo kontrollált kivitelezés jelentősen emeli, **a kettős vak periódus azonban a lehető legrövidebb időtartalmú**, azaz 1 hét volt.

Vizsgálatunkba pancreas reszekciós műtéten átesett, súlyos exokrin pancreas elégtelenségben szenvedő betegeket vontunk be. A pancreatin csoportban és a placebo csoportban a betegek 28%-ánál (9/32), illetve 19%-ánál (5/26) malignus betegség miatt került sor a műtetre. Feltétel volt, hogy ezek a betegek stabil állapotban legyenek (Karnofsky-index ≥ 70), és már befejezték az adjuváns kemoterápiát. A pancreatin hatásosságának megítélésére használt CFA értékét a bevitt zsír mennyisége és a pancreas lipáz termelése határozza meg. Az hogy benignus, vagy malignus alapbetegség miatti reszekciós műtét után alakult ki a pancreas exokrin elégtelenség **nem befolyásolja a CFA értékét**. Véleményem szerint a kezelés következtében kialakult **káros események előfordulását sem befolyásolja** az exokrin pancreas elégtelenség kiváltó oka. Az életminőség és a testtömeg hosszú távú alakulását viszont befolyásolhatja, hogy benignus, vagy malignus alapbetegség miatt történt a pancreas reszekció. A pancreatin és a placebo csoportban azonban közel azonos arányban szerepeltek malignus pancreas betegség miatt reszekált betegek. A vizsgálatba bevont betegek között halálozás nem volt. A kettős vak periódust követő 1 éves nyílt meghosszabbításos periódusban végzett teljes körű elemzéséhez a vizsgálatot elkezdő valamennyi beteg adata rendelkezésre állt. A vizsgálatot az 58 betegből 51 fejezte be, 7 beteg esetén a vizsgálatot megszakítottuk (*értekezés 36. ábra*).

Pancreas exokrin elégtelenség jelenléte **rontja a túlélést** pancreas carcinoma esetén (*Dig Liver Dis 2012;44:945-51*), és a pancreas enzimpótló terápia az ajánlások ellenére nem mindig képezi a rutin terápia részét, ezért fontosnak tartom, hogy pancreas malignus daganatai esetén alkalmazott enzimpótló terápiával kapcsolatban is álljanak rendelkezésre hosszú távú hatékonysági és biztonságossági adatok.

Végezetül még egyszer hálásan köszönöm Oláh Professzor Úr bírálatát, észrevételeit, sebészi szemléletű megjegyzéseit, kérdéseit és azt, hogy az értekezés elfogadását javasolja. Tisztelettel kérem, hogy opponensi véleményére és kérdéseire adott válaszaimat szíveskedjék elfogadni.

Tisztelettel és köszönettel:



Dr. Csakó László

Szeged, 2014. július 14.