

Dr. Gyökeres Tibor
MÁV Központi Kórház, Gasztroenterológiai Osztály
Budapest

Gastroenterológia a diadalív árnyékában – UEGW, Párizs, 2007.

A GASTRO UPDATE rendezvény eredeti célkitűzésének – az egyes gasztroenterológiai témákkal kapcsolatos előző évi irodalmi újdonságok szakértő összefoglalása és rövid formában történő publikálása – megőrzése mellett felmerült az igény, hogy a közlemények formájában még meg nem jelent legújabb eredményekről, aktualitásokról is képet kapjunk a szerkesztőbizottsági ülésen. A kora tavaszi rendezvényhez időben legközelebb a mindenkor “Európai Gasztroenterológiai Hét” elnevezésű kongresszus volt, melyet 2007. október végén Párizsban rendeztek meg majd 12.000 résztvevővel.

Kiemelendő a főprogramot megelőző két napon megrendezett Posztgraduális Oktató Program nagy sikere (1.400 regisztrált résztvevő). Ennek során két plenáris ülést tartottak, az egyik témája a gasztrointesztinális és hepatológiai képalkotó eljárások újdonságai, a másiké a gyulladásos bélbetegségek kezelése volt. Ezen túl három párhuzamos szekcióban (endoszkópia, májbetegségek, klinikai gasztroenterológia) folyt a munka. Az endoszkópos élő bemutató során döntően nem a mindennapok gyakorta előforduló eseteit mutatták be, sok volt a speciális centrumokban is csak kis számban végzett beavatkozások aránya. A hepatológusok a portális hypertenzió életteni és klinikai aspektusait tárgyalták, míg az általános szekcióban olyan gyakori problémákra fókuszáltak, mint a hasi fájdalom, a hasmenés, a székrekedés és a bélgáz képződés.

Az alábbiakban a párizsi kongresszuson központi hangsúlyt kapott témakörből, a gyulladásos bélbetegségekkel foglalkozó munkákból történő szemezgetésén túl napjaink egyik slágertémájával, a természetes testnyíláson át történő transluminális endoszkópos sebészettel kapcsolatos munkákat mutatom be.

Gyulladásos bélbetegségek

A témának az érdeklődés homlokterében állását jelzi, hogy a fő program első felkért előadását Colombel professzor tartotta a “Gyógyulás lehetősége IBD-ben a horizonton?” címmel. A betegség soklépcsős folyamatának jellemzése, mely a szubklinikus gyulladástól a “bél-rokkantság” állapotáig progrediálhat, valamint a jelenlegi terápiás lehetőségek taglalása után feltette a kérdést, vajon miért a kései betegséget kezeljük, miért nem fókuszálunk a kezdeti évekre. A rheumatoid arthritist hozta fel példának, mert a BeST tanulmány igazolta, hogy az immunszuppresszánsok alkalmazásával ebben a betegségben a csont destrukció megelőzhető. IBD esetében a hagyományos terápiás megközelítés a “step-up”, vagyis az új szereket csak a korábbiak sikertelensége esetén vesszük be. Ez hosszú, nem kellően kontrollált gyulladásos időszakokhoz, az életminőség romlásához, a betegség szövődményeinek megjelenéséhez vezethet. A különböző autoimmun betegségek korai agresszív kezelése lehetőséget nyújthat a betegségek modifikálására, talán visszafordítására, és esetleg a potenciális gyógyulásra is. A kongresszus folyamán több előadótól is javaslat hangzott el IBD-ben a terápiás piramis megfordítására: a kezelést kezd a leghatékonyabb szerrel (biológiai szerek), hogy elimináld a gyulladást, és utána építsd le a terápiát.

Szintén a nyitóprogramban kapott helyet két kiválasztott absztrakt. Németországból Lepage és mtsai (1) IBD-ben szenvedő di- és monoizigóta ikrek, valamint testvéreik bélflóráját vizsgálták, hogy IBD-ben elkülöníthessék a genetikai determináltság és a környezeti faktorok szerepét. Megfigyelték, hogy a négy domináló törzs megoszlása vonatkozásában (*Bacteroides*, *Proteobactericae*, *Actinobactericae*, *Firmicutes*) az egyipetűjű ikrek közelebb állnak egymáshoz, mint a kétipetűjűek. Crohn betegségben a bakteriális kolonizáció genetikai meghatározottsága mellett szól, hogy hasonló mikroba-megoszlási

trend figyelhető meg akkor is, ha az egyetűjű ikrek egyike beteg, míg a másik nem. Ezzel szemben a colitis ulcerosában szenvedő egyetűjű ikerpár beteg tagjának baktérium flórája jelentősen eltér az ikerpár egészséges tagjától. Ez a környezeti triggererek és a gyulladás fontossága mellett szól fekélyes vastagbélgyulladásban. Az *Escherichia* törzs tagjai nagyobb arányban fordulnak elő az ikerpár beteg tagjánál, mint az egészségesnél, vagy a többi testvéreknél. Néhány *Clostridium* fajnak (Firmicutes phylum) védő hatást tulajdonítanak a betegség kialakulásával szemben a nyálkahártya szintjén (előfordulása egészséges testvérekben 6%, nem beteg ikerpár testvérben 1,6%, míg az ikerpár beteg tagjában nem fordul elő) genetikailag nagyobb kockázattal bíró személyekben.

A másik munka (Ardizzone Olaszországból, 2) a refrakter Crohn betegségben alkalmazott autolog hemopoieticus őssejt átültetésről adott áttekintést. Hat középsúlyos, súlyos, kezelésre (influximab, immunszuppresszánsok) refrakter, vagy azt nem toleráló Crohn beteget kezeltek. Úgy tűnik a nem szelektált CD34+ sejtek átültetése biztonságos és hatékony refrakter Crohn betegségben, bár a betegszám nyilvánvalóan nem elégséges a végleges következtetések levonásához.

Az IBD-vel foglalkozó ebéd-szekciók közül az egyik a súlyos colitis ulcerosa kezelésével foglalkozott. A kezdeti nagy dózisu intravénás szteroid kezelés hatékonyságát a negyedik napon javasolják felmérni, s amennyiben a beteg nem reagál jól, úgy cyclosporin (2 mg/kg/nap dózisban) vagy influximab terápiát kell kezdeni. Ezt további 4-5 nap után ki kell értékelni, és vagy a terápia folytatása, vagy sebészi konzultáció kell következzen.

A beteg compliance rendszerint lényeges problémát jelent IBD-ben. A tanulmányokban a betegek együttműködése 80%-os, a mindennapi gyakorlatban csak 40-60%-os. A gyógyszer nem szedők 50%-a elfelejti bevenni azt, 30%-uk szándékosan nem veszi be, mert "túl sok gyógyszert szed", 20%-uk pedig "nem szeretne ilyen sok gyógyszert szedni". Az enyhe és középsúlyos colitis ulcerosa kezelésében a mesalazin alapgyógyszer, azonban a megfelelő dózis eléréséhez sok tabletta bevételére van szükség. 2007-ben publikálták, hogy az ún. MMX-mesalazin napi egyszeri adásával (2,4-4,8 g/nap) *aktív* colitis ulcerosában bizonyítottan nagyobb arányban lehet remissziót elérni, mint napi háromszorra elosztott kései felszabadulású mesalazinnal (Asacol 2,4 g). Az ún. Multi Mátrix System (MMX) technológia alkalmazásával a mesalazin teljes vastagbélben történő felszabadulása biztosítható.

Párizsban mutatták be az ún. PODIUM tanulmány eredményét (3), melyben colitis ulcerosa *fenntartó kezelésére* alkalmazott napi egyszeri adagolású mesalazint (Pentasa sachet – 1x2g per os) hasonlították össze ugyanazon kisserelés, ugyanazon napi dózisával, amit két részre osztottak el (2x1g). A vizsgálatban azt célozták bizonyítani, hogy ugyanannyi napi hatóanyag (2g) egyszerre történő adagolása nem ad majd rosszabb eredményt, mint a kétszeri alkalommal beadott, mivel a betegek együttműködése jobb lesz az első csoportban. Az egy éves követés végén a betegek 73,8% vs. 63,6%-a maradt klinikai és endoszkópos remisszióban. A Kaplan-Meier görbe alapján a remissziós arány nem csak hogy nem volt rosszabb, hanem egyértelműen (95% CI 1,4%-22,5%) jobb volt 11,9%-kal ($P=0,024$) a napi egyszeri alkalmazás esetén. A beteg együttműködés ($p<0,05$) és a kezelés elfogadottsága ($P<0,001$) is előnyösebb volt 1x2g Pentasa sacket fenntartó kezelésként való alkalmazásakor.

NOTES

A NOTES – a természetes testnyílásokon át történő transzluminális sebészet külön szekciót kapott, de ezen kívül is számos munka foglalkozott ezzel az új, és egyelőre helyét kereső szakterülettel. A közlemények nagy része kísérleti állatokban (rendszerint nagy termetű sertések) végzett megfigyelésekről számol be.

Bergstrom (4) a levegő befúvás, a pozicionálás és a bemetszési hely megválasztásának technikai kérdéseivel foglalkozott 80 sertésben végzett műtét kapcsán. A hasüregbe bejutás kapcsán felfűjt bél a későbbi beavatkozást megnehezíti, másfelől a műtét közben a hasüregből a gyomor felé is visszajuthat levegő. A nasogastricus szonda segít a megelőzésben. A hasüregbe történő alsó behatoláskor az anti-Trendelenburg helyzet biztosítja a felhas szerveinek legjobb megközelítését, az epehólyag ki-fejtését. A kismencedei szervek legjobb feltárását bármely behatoláskor a Trendelenburg helyzet biztosítja. A paracolicus területekhez oldalfekvésben lehet hozzáférni. A gyomor bemetszés legbiztonságosabb helye a mellső fal, a corpus közepén.

Von Delius és mtsai (5) a transgastricus peritoneoscopia hemodinamikai és belégzési nyomásra kifejtett hatásait tanulmányozták. Az intraabdominalis nyomás jelentős median emelkedését találták nagy egyéni variabilitással. Az észlelt hemodinamikai változások hasonlóak voltak a laparoscopia során tapasztaltakhoz, a belégzési nyomás jelentősen nőtt, a 40 mbar értéket is elérte.

A peritoneum lemezei közé bejutva oda speciális endoszkópokat is bevezethetünk, Kantsevov a confocalis lézer endomikroszkóp alkalmazhatóságát próbálta ki (6).

Giday és mtsai (7) sertésmodellben a fertőzés megelőzéssel foglalkoztak NOTES esetén. Amennyiben sterilizált overtube-ot, endoszkópot és tartozékokat használtak, valamint preoperatív antibiotikum adása mellett antiszeptikus gyomoröblítést is végeztek, úgy nem észleltek a boncoláskor sem intraabdominalis fertőzést, ellenben nem steril eszközök esetén 100%-ban hasúri fertőzés volt kimutatható.

Bergstrom (8) randomizált multicentrikus vizsgálatban hasonlította össze a vastagbél 4 cm-es perforációs nyílásának endoszkópos, illetve sebészi zárását. Tátongó nyílás endoszkópos klippel nem zárható, ezért fejlesztették ki a teljes falvastagságon átérő endoszkópos "szövetközelítési" technikát. 37 sertésben tűkessel ejtettek a sigmán nyílást, melyet vagy laparotomia során, vagy a fenti endoszkópos technikával zártak. Az endoszkóposan kezelt sertések 6 órán belül visszatértek normál aktivitásukhoz, míg nyitott műtét esetén ez az idő 48 óra volt. Az endoszkópos csoportban egy állatot kellett 4 óra múlva varratelégtelenség gyanúja miatt újra operálni, és egy sertésben fejlődött ki peritonitis, míg a nyitott műtetes csoportban egy peritonitis mellett két adhesios ileus és egy ureter lekötés is előfordult.

Park és mtsai (9) ugyanezen endoszkópos "szövetközelítési" technikát vetették össze a sebészi módszerrel gyomorfallal ejtett metszés zárásában. A tűkéses metszés után 20 mm-es ballonnal feltágították a nyílást, majd diagnosztikus peritoneoscopia után kezdték a zárást. A 30 sertés közül 27-ben nem volt szövödmény. Az endoszkópos módszer több időt vett igénybe (23,1 perc vs. 12,5 perc). Átlagosan két varratra volt szükség az endoszkópos csoportban. A műtét utáni felépülésben tendencia volt megfigyelhető az endoszkópos csoport javára, a testsúlyváltozásban nem volt különbség. Egy sertést vesztettek el szepszisben 12 órán belül az endoszkópos csoportban, de a boncoláskor varratelégtelenség jelét nem találták. A két hét múlva boncolt állatok közül a sebészi csoportban több volt a máj, a hasfal és a perforációs nyílás közötti adhézió.

Magnó (10) sertésben alkalmazta flexibilis tűzőgépét, amivel 4 sorban rakott kapcsokkal zárta a gyomor perforációs nyílását. Az eszköz nem elég hosszú volta technikai problémákat okozott.

Bergstrom (11) flexibilis endoszkóp munkacsatornáján keresztül alkalmazható új varrási technikát dolgozott ki, mellyel az endoszkóp kihúzása nélkül többszörös öltés behelyezése lehetséges. A sertésmodellben kidolgozott technika alkalmas perforációs nyílások zárása, teljes falvastagságú reszekció, gastro-jejunostomia és pylorusplastika végzésére. Előadásukban az első három emberben történt alkalmazásról is beszámoltak.

Ikeda (12) és mtsai teljes falvastagságú reszekciót végeztek sertésgyomorban speciális, kettős hajlítású sphincterotomot használva. A 14 beavatkozásból egyszer kaptak vérzést, melyet alálóltva elláttak.

Dray és mtsai (13) azt vizsgálták, vajon NOTES során a gyomron ejtett nyílás zárására különálló öltések, vagy folyamatos kapocssor a jobb. Mindkét módszerrel sikeres nyílás zárást értek el.

Rolanda és mtsai (14) a gyomron és a húgyhólyagon keresztüli kombinált megközelítést alkalmaztak 7 cholecystectomy és 6 nephrectomia során, sertésben. A kettős behatolási kaput komplexebb beavatkozásoknál előnyösnek tartják.

Lima és mtsai (15) a transgastricus és transvesicalis kombinált behatolásban elvégzett nephrectomiáik tapasztalatairól számoltak be video prezentációjukban.

Ng és mtsai (16) Hong Kongból a NOTES módszerével végzett cholecystectomiát két ultravékony, 3 mm-es laparoscpos trokár bevezetésével könnyítették meg.

Hazai szerzők két munkát prezentáltak ebben a témakörben. Kecskédi és mtsai (17) állatkísérletben flexibilis fémgyűrűt juttattak át a gyomorfallal keresztül az első jejunumkacsba direkt punkcióval. Ezt követően a gyomorba a fémgyűrűvel szemben mágneszt helyeztek, majd az összetapadás után az anastomosist azonnal létrehozták. A beavatkozást endoszkópos ultrahangvezérlés mellett végezték.

Lukovich és mtsai (18) új eszközt fejlesztettek ki, amellyel a NOTES beavatkozások biztonságosan végezhetők, miközben az endoszkópot csak mint fényforrást és kamerát alkalmazzák.

Coumaros és mtsai (19) sertésmoделlben végzett transzgastricus cholecystectomiát mutattak be videoprezentációjukban.

Park és munkatársai (20) a transzgastricusan bevezetett endoszkóp mellett a rectumon ejtett metszéssel át egy második endoszkópot is a lumenen kívülre juttattak. Ezek segítségével ileo-sigmoidealis, colo-colicus, jejuno-ilealis és recto-ilealis anastomosist is tudtak varrni.

Az első emberben végzett transvaginalis cholecystectomiáról számolt be Perretta (21). A munkacsoport a megelőző 3 évben 173 beavatkozást végzett élettelen vagy élő modellben. Bár a transzgastricus út tűnt a legmegbízhatóbbnak, mégis az első emberben végzett NOTES-epihólyag eltávolítást hüvelyen keresztül végezték. Ennek egyik oka az volt, hogy az epihólyag vizualizálhatósága, a hagyományos eszközökkel való manipuláció így volt az előnyösebb. Másrészt a behatolási kapu (a hüvelyfal) zárásának nőgyógyászatból már ismert módszere biztonságosabb, mint a gyomron ejtett metszés. A beteget a második posztoperatív napon otthonába bocsátották.

Egyéb

Érdekes színfoltja volt a kongresszusnak az orvosi Nobel-díj néhány évvel korábbi nyertesének, Barry Marschallnak, a *Helicobacter pylori* újra felfedezőjének előadása a fertőzés kezeléséről.

Irodalom:

1. *Lepage P, Rehmann A, Spehlmann M. et al:* Analysis of gut microbiota in discordant monozygotic twins with IBD to dissect the influence of genetic determination and environmental triggers. Gut 2007; 56 (Suppl III) A1
2. *Ardizzone S, Cassinoti A, Clerici M. et al:* Immunomodulatory effects of autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease: updating the Milan experience without CD34+ cell selection. Gut 2007; 56 (Suppl III) A1
3. *Dignass A, Vermeire S, Adamek H. et al:* Improved remission rates from once- versus twice-daily mesalazine (Pentasa) granules for the maintenance of remission in ulcerative colitis: results from a multinational randomised controlled trial. Gut 2007; 56 (Suppl III) A46
4. *Bergstrom M, Rothstein R, Swain P. et al:* Notes on NOTES: Technical issues with inflation, tilting body position and incision site for NOTES procedures. Endoscopy 2007; 39 (Suppl I) A61
5. *von Delius S, Huber W, Feussner H, et al:* Effect of pneumoperitoneum on hemodynamics and inspiratory pressures during transgastric peritoneoscopy in a porcine model. Endoscopy 2007; 39 (Suppl I) A360
6. *Kantsevov SV, Kiesslich R, Dray X. et al:* Translumenal intraperitoneal confocal laser endomicroscopy: a pilot study in a porcine model. Endoscopy 2007; 39 (Suppl I) A61
7. *Giday SA, Xue H, Dray X. et al:* Infection prevention in NOTES: Randomized controlled trial in a porcine model. Endoscopy 2007; 39 (Suppl I) A60
8. *Bergstrom M, Raju G, Swain P. et al:* Randomized multicenter controlled study of endoscopic and surgical closure of a 4-cm gaping wide colon perforation in a porcine model. Endoscopy 2007; 39 (Suppl I) A60
9. *Park P, Raju G, Swain P. et al:* Randomized multicenter controlled study of endoscopic and surgical closure of a gastric NOTES access perforation in a porcine model. Endoscopy 2007; 39 (Suppl I) A61
10. *Magno P, Giday SA, Dray X. et al:* A secure full thickness gastric access closure using a flexible stapling device. Endoscopy 2007; 39 (Suppl I) A188
11. *Bergstrom M, Fritscher-Ravens A, Ikeda K. et al:* A new simple flexible endoscopic suturing method for intraluminal and transgastric surgery (NOTES) – from bench top to bedside. Endoscopy 2007; 39(Suppl I) A60

12. Ikeda K, Swain P, Mosse S. *et al*: Endoscopic full thickness resection (EFTR) using a dual-bending sphincterotome and threaded T-tags. *Gut* 2007; 56 (Suppl III) A238
13. Dray X, Gabrielson KL, Xue H. *et al*: Best option for gastric access closure in NOTES: Separate stitches or continuous line of staples? *Endoscopy* 2007; 39 (Suppl I) A60
14. Rolanda C, Lima E, Pego JM. *et al*: NOTES – Transgastric and transvesical combined approach. *Gut* 2007; 56 (Suppl III) A61
15. Lima E, Rolanda C, Pego JM. *et al*: Third generation nephrectomy – by NOTES. *Endoscopy* 2007; 39 (Suppl I) A33
16. Ng EK, Chiu PW, Lau JY. *Et al*: Transgastric NOTES cholecystectomy in an animal model – A hybrid technique using endoscopic IT knife, hook knife and the Eagle Claw device. *Gut* 2007; 56 (Suppl III) A289
17. Kecskédi B, Lukovich P, Zsirka-Klein A. *et al*: New minimal invasive method for creation of gastro-entero anastomosis. Experimental results on biosynthetic model. *Endoscopy* 2007; 39 (Suppl I) A352
18. Lukovich P, Váradi G, Zsirka-Klein A. *et al*: Testing new semiflexible instrument on biosynthetic model developed for transgastric surgery. *Endoscopy* 2007; 39 (Suppl I) A353
19. Coumaros D, Perretta S, Dallemagne B. *et al*: From endoscopic submucosal dissection (ESD) to natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): Training on live tissue. *Endoscopy* 2007; 39 (Suppl I) A33
20. Park P, Bergstrom M, Swain P. *et al*: Stapled anastomoses during transrectal endosurgery with a supervising transgastric endoscope. *Endoscopy* 2007; 39 (Suppl I) A362
21. Perretta S, Dallemagne B, Wattiez A.: Natural orifices transluminal endoscopic surgery: Rationale for the first human cholecystectomy. *Gut* 2007; 56 (Suppl III) A61