

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Fyziologie a patofyziologie člověka



**Disertační práce**

**MUDr. Rastislav Hušák**

Gastroparéza – patofyziologie, etiopatogeneze  
a možnosti endoskopické léčby

Gastroparesis – pathophysiology, etiopathogenesis  
and possibilities of endoscopic treatment

Školitel: prof. MUDr. Jan Martínek, Ph.D., AGAF

2023

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 11.03.2023

Rastislav Hušťak

Podpis

## Poděkování:

V životě každého jednotlivce hraje důležitou roli rodina. Jsou to především moji rodiče, kteří mě podporovali nejenom během studia a kteří mají největší zásluhu na tom, že mohu právě psát následující stránky dizertační práce. Od mého dětství až do současnosti sledovali a maximálně podporovali mé kroky v osobním i profesním životě. Za to jim patří můj velký dík.

Moje žena, dvě naše nádherné dcery, i rodiče mé ženy stáli během postgraduálního studia vždy pevně při mně, což nebylo vždy jednoduché díky občasným cestám do Prahy v rámci naší výzkumné práce a v rámci plnění dalších studijních povinností. I jim proto vyjadřuji své velké poděkování a obdiv.

Nakonec bych rád poděkoval i mému školiteli, mentorovi a v neposlední řadě i příteli prof. MUDr. Janu Martínkovi Ph.D. nejenom, že navrhl téma mé dizertační práce, ale po celou dobu studia mi byl vždy k dispozici svojí radou, zásadně se podílel a podílí na mém odborném růstu, a to nejen v rámci této dizertační práce, ale i v rámci výuky endoskopických metod, za což mu jsem velmi vděčný.

Tato práce by nemohla vzniknout bez podpory a účasti velkého množství kolegů a kolegů (lékaři, sestry, administrativní pracovníci, pomocný personál) ať již ve Fakultní nemocnici Trnava nebo na Klinice hepatogastroenterologie IKEM. Byť někteří z nich již změnili své zaměstnavatele, přátelství či kolegiální vztahy zůstaly a mé postgraduální studium se stalo základem mnoha důležitých odborných i lidských kontaktů, které mi pomáhají nejenom v mé klinické praxi, ale i v dalších vědeckých aktivitách, které, věřím, neskončí obhajobou mé dizertační práce. Za velmi významné považuji i setkání s Ing. Janem Marešem (statistik), díky němuž se pro mě čísla stala srozumitelnější a naše výsledky dostaly jiný, širší rozměr.

Většina částí předkládané dizertační práce by nebylo možné realizovat bez finanční podpory Ministerstva zdravotnictví České republiky ve formě grantu. Jeden z našich hlavních výstupů byl v r. 2022 oceněný čestným uznáním ministra zdravotnictví České republiky.

Závěrem bych rád citoval Alberta Einsteina: „**Jenom život, který žijeme pro ostatní, stojí za to**“. Jeho parafrázováním budu věřit, že výsledky naší práce pomohou v blízké budoucnosti těm, kteří to nejvíce potřebují.

**Identifikační záznam:**

HUŠŤAK Rastislav. Gastroparéza – patofyziologie, etiopatogeneze a možnosti endoskopické léčby. [Gastroparesis – pathophysiology, etiopathogenesis and possibilities of endoscopic treatment] Praha, 2023. 91 s. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha. Vedoucí práce MARTÍNEK, Jan.

## Obsah

1	SOUHRN.....	7
2	ABSTRACT .....	9
3	SEZNAM ZKRATEK.....	11
4	GASTROPARÉZA.....	13
5	PATOFYZIOLOGIE GASTROPARÉZY .....	15
5.1	<i>Pylorus, pylorospasmus a jeho role v patogenezi gastroparézy .....</i>	<i>15</i>
5.2	<i>Další mechanismy v patogenezi gastroparézy .....</i>	<i>17</i>
5.3	<i>Možný model vzniku gastroparézy.....</i>	<i>21</i>
6	DIAGNOSTIKA GASTROPARÉZY .....	22
7	LÉČBA GASTROPARÉZY .....	29
7.1	<i>Všeobecná dietní opatření.....</i>	<i>29</i>
7.2	<i>Léky.....</i>	<i>30</i>
7.3	<i>Terapie cílící na pylorus .....</i>	<i>31</i>
7.3.1	<i>Intrapylorická aplikace botulinum toxinu .....</i>	<i>31</i>
7.3.2	<i>Dilatace pyloru .....</i>	<i>32</i>
7.3.3	<i>Transpylorické metalické stenty.....</i>	<i>32</i>
7.3.4	<i>Endoskopická pyloromyotomie.....</i>	<i>33</i>
7.4	<i>Ostatní metody léčby.....</i>	<i>35</i>
7.4.1	<i>Chirurgické metody .....</i>	<i>35</i>
7.4.2	<i>Gastrická elektrostimulace.....</i>	<i>37</i>
7.4.3	<i>Další metody.....</i>	<i>37</i>
7.5	<i>Shrnutí.....</i>	<i>38</i>
8	HYPOTÉZY .....	39
9	CÍLE PRÁCE.....	39
10	METODY.....	40
10.1	<b>ÚČINNOST G-POEM U NESELEKTOVANÝCH PACIENTŮ S TĚŽKOU FORMOU GASTROPARÉZY .....</b>	<b>40</b>
10.1.1	<i>Design .....</i>	<i>40</i>
10.1.2	<i>Pacienti .....</i>	<i>41</i>
10.1.3	<i>Intervence a sledování .....</i>	<i>42</i>
10.1.4	<i>Cíle studie .....</i>	<i>43</i>
10.1.5	<i>Statistická analýza .....</i>	<i>43</i>
10.2	<b>ZMĚNY PARAMETRŮ IMPEDANČNÍ PLANIMETRIE (ENDOFLIP) A SCINTIGRAFIE ŽALUDKU U PACIENTŮ S TĚŽKOU GASTROPARÉZOU PŘED A PO G-POEM. PŘEDIKTORY ÚSPĚCHU LÉČBY.....</b>	<b>44</b>
10.2.1	<i>Design .....</i>	<i>44</i>
10.2.2	<i>Funkční impedanční planimetrie (EndoFLIP).....</i>	<i>44</i>
10.2.3	<i>Scintigrafie žaludku .....</i>	<i>45</i>
10.2.4	<i>Cíle studie .....</i>	<i>45</i>
10.2.5	<i>Statistická analýza .....</i>	<i>45</i>

10.3	<i>BEZPEČNOST ENDOSKOPICKÉ PYLOROMYOTOMIE.....</i>	46
10.3.1	Design .....	46
10.3.2	Gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie (G-POEM).....	46
10.3.3	Definice pojmů .....	47
10.3.4	Cíle studie .....	47
10.3.5	Statistická analýza .....	47
10.4	<i>SROVNÁNÍ ÚČINNOSTI UZÁVĚRU MUKOZOTOMIE POMOCÍ KLIPŮ VS. ENDOSKOPICKÉ SUTURY.....</i>	48
10.4.1	Design .....	48
10.4.2	Pacienti .....	48
10.4.3	Techniky uzávěru.....	48
10.4.4	Cíle studie .....	49
10.4.5	Statistická analýza .....	49
11	<i>VÝSLEDKY.....</i>	50
11.1	<i>ÚČINNOST G-POEM U NESELEKTOVANÝCH PACIENTŮ S TĚŽKOU FORMOU GASTROPARÉZY .....</i>	50
11.2	<i>ZMĚNY PARAMETRŮ IMPEDANČNÍ PLANIMETRIE (ENDOFLIP) A SCINTIGRAFIE ŽALUDKU U PACIENTŮ S TĚŽKOU GASTROPARÉZOU PŘED A PO G-POEM. PŘEDIKTORY ÚSPĚCHU LÉČBY.....</i>	57
11.3	<i>BEZPEČNOST ENDOSKOPICKE PYLOROMYOTOMIE.....</i>	62
11.4	<i>SROVNÁNÍ ÚČINNOSTI UZÁVĚRU MUKOZOTOMIE POMOCÍ KLIPŮ VS. ENDOSKOPICKÉ SUTURY.....</i>	64
12	<i>DISKUZE .....</i>	66
12.1	<i>ÚČINNOST G-POEM U NESELEKTOVANÝCH PACIENTŮ S TĚŽKOU FORMOU GASTROPARÉZY .....</i>	66
12.2	<i>ZMĚNY PARAMETRŮ IMPEDANČNÍ PLANIMETRIE (ENDOFLIP) A SCINTIGRAFIE ŽALUDKU U PACIENTŮ S TĚŽKOU GASTROPARÉZOU PŘED A PO G-POEM. PŘEDIKTORY ÚSPĚCHU LÉČBY.....</i>	70
12.3	<i>BEZPEČNOST ENDOSKOPICKÉ PYLOROMYOTOMIE.....</i>	74
12.4	<i>SROVNÁNÍ ÚČINNOSTI UZÁVĚRU MUKOZOTOMIE POMOCÍ KLIPŮ VS. ENDOSKOPICKÉ SUTURY.....</i>	76
13	<i>HLAVNÍ ZÁVĚRY .....</i>	79
14	<i>PŘEHLED PUBLIKACÍ SOUVISEJÍCÍCH S DISERTAČNÍ PRACÍ .....</i>	80
15	<i>REFERENCE .....</i>	81

# 1 SOUHRN

**Úvod:** Gastroparéza (GP) je onemocnění charakterizované opožděným vyprazdňováním žaludku při absenci mechanické obstrukce žaludku s příznaky. Předpokládá se, že za vznik GP jsou zodpovědné dva základní patofyziologické mechanismy: globální hypomotilita žaludku a pylorospasmus. Vzhledem k tomu, že pylorospasmus může hrát důležitou roli u GP, účinnost léčebných modalit cílících na pylorus, např. gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie (G-POEM), je v současné době intenzivně studována, neboť tyto metody mají potenciál pomoci zvláště pacientům s těžkými příznaky, u kterých jsou jiná léčebná opatření neúčinná. Cílem projektů bylo: **(1)** zhodnotit účinnost G-POEM v léčbě závažné GP; **(2)** zhodnotit změny objektivních periprocedurálních parametrů měřených pomocí scintigrafie žaludku (GES) a funkční planimetrie; **(3)** zhodnotit bezpečnost G-POEM a **(4)** porovnání účinnosti dvou metod použitých k uzávěru slizniční incize při G-POEM: klipů a endoskopické sutury (ES).

**Pacienti a metody:** Kritériem pro zařazení pacientů byl věk > 18 let, symptomatické skóre (GCSI) > 2,3 a abnormální GES. Všechny projekty byly provedeny mezi lety 2015 až 2021. Projekt **(1)**: Účinnost G-POEM byla hodnocena v randomizované, sham (a cross-over) kontrolované studii. Primárním cílem byl podíl pacientů s léčebným úspěchem v 6. měsíci (M) po proceduře. Úspěšnost léčby byla definována jako pokles celkového GCSI alespoň o 50 % oproti vstupním hodnotám. Projekt **(2)**: Všichni pacienti byli vyšetřeni pomocí GES před zákrokem a 3M po G-POEM (buď primárním nebo cross-over G-POEM). Dynamické funkce pyloru byly hodnoceny pomocí funkční planimetrie před a po G-POEM a ve 3M sledování a identifikovali jsme prediktivní parametry léčebného úspěchu. Projekt **(3)**: Primárním cílem bylo vyhodnotit míru závažných i nezávažných komplikací spojených s G-POEM. **(4)**: Metoda uzávěru incize po G-POEM (pomocí klipů nebo endoskopické sutury) byla stanovena na základě uvážení endoskopisty před výkonem a hlavním výsledkem byl podíl pacientů s úspěšným uzavřením incize. Neúspěšné uzavření bylo definováno jako potřeba záchranné metody, nebo potřeba dodatečné intervence, nebo komplikace související s neúplným uzavřením. Sekundárními cíli bylo posouzení snadnosti uzávěru incize [hodnocené pomocí vizuální analogové stupnice (VAS)] a času uzávěru incize.

**Výsledky:** Projekt **(1)**: Ze 41 pacientů mělo diabetickou GP (41%), postchirurgickou (32%) a idiopatickou (27%) pacientů. Léčebný úspěch v 6M dosáhlo 14 z 20 pacientů (70%, 95% CI:

48% – 85%) v G-POEM skupině a 4 z 19 pacientů (21%, 95% CI: 9% – 43%) v kontrolní (sham) skupině. Devět z dvanácti pacientů (75%, 95% CI: 47% – 91%) dosáhlo léčebný efekt v 6M po cross-over G-POEM. Celkové GCSI se zlepšilo z průměru 3,5 (95% CI: 3,2 – 3,7) na 1,1 (0,5 – 1,5) po G-POEM vs. 3,2 (2,8 – 3,4) na 2,5 (1,9 – 3,2) po sham. U pacientů po cross-over G-POEM se GCSI významně snížilo z 2,8 (2,5 – 3,7) na 1,0 (0,6 – 1,7). Projekt (2): Mezi pacienty s dostupnou post G-POEM GES mělo 85% zlepšenou rychlost evakuace, přičemž u 55% z nich došlo k normalizaci GES. Neprokázala se korelace mezi GCSI a GES v 3M po G-POEM [ $r= 0,15$  (95% CI:  $-0,18$  až  $0,42$ )]. Distenzibilita pyloru (DI) (při 40 ml v  $\text{mm}^2/\text{mmHg}$ ) se po G-POEM zvýšila z 7,6 (6,0 – 9,3) na 12,7 (11,4 – 14,3) a v modelu logické regrese hodnota  $\text{DI} > 13 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  po G-POEM dokázala predikovat léčebný efekt. Projekt (3): U 63 pacientů se vyskytlo 12 komplikací (AE); pouze 4 (6,4%) byly dle klasifikace závažné a přímo související s G-POEM, nicméně žádný pacient v důsledku zákroku nezemřel ani nepotřeboval chirurgickou intervenci. Projekt (4): Ze 40 pacientů; mělo 20 uzávěr pomocí ES a 20 pacientů pomocí klipů [průměrný počet klipů na uzávěr 6 (4 – 19)]. Všech 20 pacientů s ES (100%, CI: 84% – 100%) a 18 pacientů s klipy (89%, CI: 70% – 97%) mělo úspěšné uzavření incize ( $p= 0,49$ ). Jeden pacient vyžadoval záchrannou metodu k uzávěru incize a druhý pacient další přidání klipů první postprocedurální den pro netěsnost uzávěru. Uzavření pomocí klipů bylo rychlejší [9,8 (4 – 20) vs 14,1 (5 – 21) min,  $p= 0,007$ ]. Endoskopista zhodnotil uzávěr pomocí ES a klipů jako porovnatelně náročné [průměr VAS, 7,5 (3 – 10) (ES) vs. 6,9 (3 – 10) (klipy);  $p= 0,3$ ]

**Závěry:** Prokázali jsme, že: (1). G-POEM je účinnější než placebo procedura u neselektovaných pacientů s těžkou formou GP. Tyto výsledky potvrzují hypotézu, že pylorospasmus může být jedním z hlavních patofyziologických faktorů u pacientů s GP. (2). Po G-POEM došlo ke zlepšení a/nebo normalizaci evakuace žaludku u většiny pacientů. Distenzibilita pyloru po G-POEM se zvýšila a  $\text{DI} > 13 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  po G-POEM by mohla představovat prediktivní indikátor klinického úspěchu. (3). G-POEM je bezpečnou procedurou, výskyt komplikací včetně závažných je nízký, byť se tyto mohou vyskytnout. (4). ES i klipy jsou účinnými metodami pro uzavření slizniční incize u pacientů podstupujících G-POEM. Klipy na rozdíl od ES nezaručují „100%“ úspěšnost.

**Klíčová slova:** gastroparéza, pylorospasmus, gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie, scintigrafie žaludku, endoluminální funkční planimetrie



## 2 ABSTRACT

**Background:** Gastroparesis (GP) is a disorder characterized by delayed gastric emptying in the absence of a symptomatic mechanical obstruction of the stomach with cardinal symptoms. Two principal pathophysiological mechanisms are believed to be responsible for development of GP: global gastric hypomotility and pylorospasm. As pylorospasm may play an important role in GP, the efficacy of treatment modalities targeting the pylorus, such as gastric peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM), is currently being intensively studied, as these methods have the potential to help especially patients with severe symptoms for whom other treatment measures are ineffective. The aims of our studies were: **(1)** to evaluate clinical efficacy of G-POEM in the treatment of patients with severe GP; **(2)** to evaluate the changes in objective periprocedural parameters measured by gastric emptying study (GES) and functional planimetry; **(3)** to evaluate safety of G-POEM and **(4)** to compare the efficacy of two closure methods used to close the mucosal incision in G-POEM: clips and endoscopic suturing (ES).

**Patients and methods:** Patients older > 18y, with gastroparesis cardinal symptoms index (GCSI) > 2.3 and abnormal GES were eligible for inclusion. All projects had been performed between 2015 and 2021. Project **(1)**: Clinical efficacy of G-POEM was assessed in a randomized, sham controlled (cross-over) trial. The primary outcome was the proportion of patients with treatment success at 6 months (M) after the procedure. Treatment success was defined as a decrease of at least 50% in the total GCSI from baseline. Project **(2)**: All consecutive patients were evaluated using GES prior to procedure and at 3M after G-POEM (either primary or cross-over G-POEM). Dynamic changes in pyloric function have been assessed using functional planimetry prior and after G-POEM and at 3M follow-up visit and we identified predictive parameters of treatment success. Project **(3)**: The primary objective was to evaluate the rate of serious and non-serious AEs associated with G-POEM. Project **(4)**: The closure method (clips vs ES) was assigned at the discretion of an endoscopist prior to the procedure and the main outcome was the proportion of subjects with successful closure. Unsuccessful closure was defined as a need for a rescue method, or a need for an additional intervention or incomplete closure related adverse events. Secondary objectives were to assess easiness of incision closure [scored by visual analogue scale (VAS)] and time to incision closure.

**Results:** Project (1): Total of 41 patients were included, GP etiologies were diabetic (41%), postsurgical (32%) and idiopathic (27%). Treatment success at 6M was observed in 14 of 20 patients (70%, 95% CI: 48% – 85%) in G-POEM group vs 4 of 19 patients (21%, 95% CI: 9% – 43%) in sham group. Nine out of twelve patients (75%, 95% CI: 47% – 91%) achieved treatment success after cross-over G-POEM at 6M. Overall mean GCSI improved from mean of 3.5 (95% CI: 3.2 – 3.7) to 1.1 (0.5 – 1.5) after G-POEM vs. 3.2 (2.8 – 3.4) to 2.5 (1.9 – 3.2) after sham. After cross-over G-POEM, mean GCSI significantly decreased from 2.8 (2.5 – 3.7) to 1.0 (0.6 – 1.7). Project (2): Among the patients with available postoperative GES, 85% had objectively improved GES with 55% having normalized GES post G-POEM. There was no correlation between GCSI and GES at 3 months after G-POEM [ $r= 0.15$  (95% CI:  $-0.18$  to  $0.42$ )]. Distensibility index (DI) at 40 mL ( $\text{mm}^2/\text{mmHg}$ ) increased from a baseline value of 7.6 (6.0 – 9.3) to 12.7 (11.4 – 14.3) after G-POEM and in the logistic regression model a DI value  $> 13 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  after G-POEM was able to predict the treatment effect. Project (3): Among 63 patients, twelve adverse events (AEs) occurred and only 4 (6.4%) were serious according to an accepted classification; no AE was fatal and no patients needed surgery. All serious AEs were related to G-POEM procedure. Project (4): Out of 40 patients; 20 received ES and 20 clips [mean 6 (4 – 19)]. All 20 patients with ES (100%, CI: 84% – 100%) and 18 with clips (89%, CI: 70% – 97%) had successful closure ( $p= 0.49$ ). One patient needed a rescue method and another patient an additional clipping on first postoperative day. Closure with clips was quicker [9.8 (4 – 20) vs 14.1 (5 – 21) min;  $p= 0.007$ ]. Endoscopist assessed the easiness of ES and clips as comparable [mean VAS, range: 7.5 (3 – 10) (ES) vs. 6.9 (3 – 10) (clips);  $p= 0.3$ ].

**Conclusions:** We have shown, that: (1). G-POEM is superior to placebo in unselected patients with GP. These results confirm the hypothesis that pylorospasm may play a major pathophysiologic role in patients with severe GP. (2). G-POEM improved and/or normalized GES in majority of patients.  $\text{DI} > 13 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  after G-POEM could predict of clinical success. (3). G-POEM appears is a safe procedure, although serious complications may rarely occur. (4). Both ES and clips are effective methods for mucosal closure in patients undergoing G-POEM. However, clipping, in contrast to ES, does not guarantee the “100%” success rate.

**Key words:** gastroparesis, pylorospasm, gastric peroral endoscopic pyloromyotomy, gastric emptying study, endoluminal functional planimetry

### 3 SEZNAM ZKRATEK

<b>AE</b>	adverse event/komplikace
<b>AGA</b>	Americká gastroenterologická společnost
<b>ASGE</b>	Americká společnost pro gastrointestinální endoskopii
<b>BD</b>	balónová dilatace
<b>BSGM</b>	body surface gastric mapping / mapování povrchu žaludku
<b>BT</b>	botulinum toxin
<b>CD206</b>	manósový receptor
<b>CDC</b>	Clavien-Dindo classification
<b>CI</b>	confidence interval / interval spolehlivosti
<b>CSA</b>	cross-sectional area / plocha průřezu
<b>CMV</b>	cytomegalovirus
<b>DI</b>	distensibility index / index distenzibility
<b>dGP</b>	diabetická gastroparéza
<b>DM</b>	diabetes mellitus
<b>EBV</b>	virus Epstein-Barrové
<b>EGG</b>	elektrogastrografie
<b>EndoFLIP</b>	endoluminální funkční planimetrie
<b>E-POEM</b>	esofageální perorální endoskopická myotomie
<b>ES</b>	endoscopic suturing /endoskopická sutúra
<b>ESGE</b>	Evropská společnost pro gastrointestinální endoskopii
<b>FD</b>	funkční dyspepsie
<b>FDA</b>	úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
<b>GCSI</b>	gastroparesis cardinal symptom index
<b>GCSI-DD</b>	gastroparesis cardinal symptom index daily-diary
<b>GES</b>	gastric emptying study/scintigrafie žaludku
<b>GEBT</b>	gastric emptying breath test / dechový test k měření evakuace žaludku
<b>GIST</b>	gastrointestinální stromální tumor
<b>GP</b>	gastroparéza
<b>G-POEM</b>	endoskopická pyloromyotomie
<b>HO1</b>	hemoxygenáza 1
<b><i>Hp</i></b>	<i>Helicobacter pylori</i>

<b>ICC</b>	intersticiální Cajalovy buňky
<b>iGP</b>	idiopatická gastroparéza
<b>IQR</b>	interkvartilové rozpětí
<b>ITT</b>	intention-to-treat analýza
<b>LAMS</b>	lumen apoziční metalický stent
<b>MMC</b>	migrating motor complex/migrující motorický komplex
<b>NO</b>	oxid dusnatý
<b>NOS</b>	NO syntetáza
<b>NMT</b>	nitregické neuromuskulární transmitery
<b>PAGI-SYM</b>	patients assessment of upper gastrointestinal disorders – symptoms
<b>PDGFR <math>\alpha</math>1</b>	fibroblastům podobné buňky $\alpha$ 1
<b>PDS</b>	postprandiální distress syndrom
<b>pGP</b>	postchirurgická gastroparéza
<b>PEG</b>	perkutánní endoskopická gastrostomie
<b>PEJ</b>	perkutánní endoskopická jejunostomie
<b>POEM</b>	perorální endoskopická myotomie
<b>POD</b>	postprocedurální den
<b>RCT</b>	randomizovaná kontrolovaná studie
<b><i>RhoA–ROCK</i></b>	Rodina Ras genů (Rho), Rho-asociovaná proteinkináza (ROCK)
<b>SAE</b>	severe adverse event, závažná komplikace
<b>SD</b>	směrodatná odchylka
<b>SLE</b>	systemový lupus erythematoses
<b>TCA</b>	tricyklické antidepresíva
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	tumor nekrotizující faktor $\alpha$
<b>UE</b>	undesirable event, nežádoucí událost
<b>USA</b>	Spojené státy americké
<b>VAS</b>	vizuální analogová stupnice
<b>WMC</b>	wireless motility capsule / bezdrátová motilitní kapsle

## 4 GASTROPARÉZA

Gastroparéza (GP) je definovaná jako symptomatická zpomalená evakuace žaludku bez průkazu mechanické obstrukce výtokové části žaludku. Syndrom je způsobený neuromuskulární dysfunkcí, která vede k opožděnému vyprazdňování žaludku. Mezi základní mechanismy vedoucí ke gastroparéze patří poruchy vnější (extrinsic) nervové kontroly (zejména bloudivého nervu, n. vagus), dysfunkce vnitřních (intrinsic) nervů a intersticiálních buněk zapojených do lokální kontroly svaloviny gastrointestinálního traktu.

Onemocnění postihuje častěji ženské pohlaví a jeho prevalence je 9,6 /100 000 u mužů a 37,8 /100 000 u žen. Gastroparézu není možné ve své podstatě považovat za benigní onemocnění, neboť prokazatelně zkracuje průměrnou očekávanou délku života, přičemž tento trend je pozorovaný častěji u non-idiopatické formy (Jung et al. 2009)(Gourcerol et al. 2022). Kromě jiného představuje i významný ekonomický faktor zatěžující zdravotnický systém. V USA došlo až k 158% nárůstu hospitalizací asociovaných s GP za sledované období (Wang, Fisher, and Parkman 2008). Nejčastějšími etiologickými faktory GP jsou diabetes mellitus (diabetická GP) nebo poškození n. vagus při hrudním či břišním chirurgickém výkonu (tzv. postchirurgická GP). U třetiny pacientů zůstává příčina neznámá (tzv. idiopatická GP). U pacientů s DM 1. typu je 10-letá incidence GP vyšší ve srovnání s DM 2. typu a kontrolami (5,2% vs 1,1% vs 0.2%)(Choung et al. 2012). Malá skupina pacientů se systémovými onemocněními pojiva a degenerativními onemocněními centrální nervové soustavy může taktéž trpět gastroparézou (Camilleri et al. 2018). Infekce *Helicobacter pylori* neovlivňuje zásadně evakuační funkci žaludku, a proto nehraje zásadní roli v etiopatogenezi GP (Schol et al. 2021). Shrnutí hlavních příčin GP je v tabulce 1.

**Tab. 1:** Nejčastější příčiny gastroparézy

Hlavní	Diabetická Idiopatická Post-chirurgická	Spojena s diabetes mellitus 1. nebo 2. typu Nejasná příčina Spojena s poškozením n. vagus
Ostatní	Neurologická onemocnění Virové infekce Systémová onemocnění pojiva	Parkinsonova choroba, amyloidóza Norovirus, EBV, CMV a herpes virus Sklerodermie, SLE

**Zkratky:** EBV – virus Epstein-Barrové, CMV – cytomegalovirus, SLE – systémový lupus erythematodes

Mezi hlavní příznaky GP patří nauzea, zvracení, pocit plnosti, pocit rychlého nasycení i po malé porci jídla a/nebo bolesti v horní třetině břicha. Nauzea je dominantním symptomem a vyskytuje se až u 90% pacientů s GP (Camilleri et al. 2018)

V posledních letech se objevily návrhy na změnu definice GP jako „Gastroparéza a související onemocnění“, čímž se GP ve své podstatě uznává jako součást širšího spektra neuromuskulárních dysfunkcí žaludku. Gastroparéza je stále relativně neprozkoumanou motilitní poruchou, navíc její symptomy nejsou specifické a mohou se vyskytovat i při strukturálních poruchách, jakými jsou peptická choroba gastroduodena, částečná obstrukce žaludku nebo tenkého střeva či poruchy žlučových cest a pankreatu. Mezi gastroparézou a tzv. „postprandiálním distress syndromem“ je jen tenká hranice a mnohé symptomy se vyskytují u obou typů onemocnění. I proto je zásadní otázkou, zda-li funkční dyspepsie (FD) představuje patofyziologicky odlišné onemocnění, nebo jsou si obě jednotky ve svém základě spíše podobné.

Složitost vzájemného propojení a variabilitu vývoje obou onemocnění ukázala nedávná studie, kde až u 42% pacientů během sledování došlo k překlasifikování z GP na FD, a naopak, u 37% pacientů s FD na GP (Pasricha et al. 2021).

## 5 PATOFYZIOLOGIE GASTROPARÉZY

Patofyziologie gastroparézy a s ní i fyziologie žaludeční motility nejsou v současnosti zcela objasněny. V tradičním pojetí byla za hlavní příčinu GP považována hypomotilita („obrna“) žaludku. Hypomotilita žaludku je zajisté základním patofyziologickým mechanismem a za její vznik je zodpovědných několik mechanismů, blíže popsanych níže. Druhým důležitým patofyziologickým faktorem, poprvé popsáným v r. 1986, může být pylorospasmus (Mearin, Camilleri, and Malagelada 1986). Fyziologie a patofyziologie pyloru, byť ne zcela objasněná, bude detailně popsána níže. Kromě zpomalené evakuace žaludku a pylorospasmu je u GP možné pozorovat i sníženou akomodaci fundu, narušenou antroduodenální koordinaci, gastrické dysrytmie, autonomní dysfunkci, viscerální hypersenzitivitu či abnormální zpracování periferní stimulace v centrální nervové soustavě. Každý z uvedených faktorů může sehrávat důležitou roli v patogenezi GP, ale je méně pravděpodobné, aby za uvedené symptomy zodpovídal pouze jeden samostatný mechanismus. Právě naopak, jednotlivé patofyziologické mechanismy se mohou kombinovat a doposud není jasné, který z nich je u jednotlivých typů gastroparézy tím hlavním.

Normální motorická funkce žaludku je zajištěna synchronizovaným a kontrolovaným komplexem aktivit řízených a) vnějšími nervovými drahami z mozku a míchy, b) nervovými plexy ve stěně žaludku a střeva a c) lokálně uvolňovanými aktivními peptidovými hormony, které ovlivňují kontraktilitu hladkosvalových buněk. Jakákoliv alterace v některém úseku z tohoto řetězce může vést k prodloužení vyprazdňování žaludku (tzv. gastrické stáze) a následnému rozvoji symptomů typických pro GP nebo i některých symptomů FD.

### 5.1 Pylorus, pylorospasmus a jeho role v patogenezi gastroparézy

Pylorický svěrač je možno charakterizovat jako anatomickou a funkční strukturu, která pomáhá ve vyprazdňování solidních a/nebo tekutých složek stravy ze žaludku do duodena. Funkčně se definuje proximální pylorická část vycházející z antra žaludku a distální pylorická část na duodenální straně, která je tlustší v čase relaxace a formuje pylorické ústí. Obě části se na malé křivatuře spojují ve svalovém uzlu spolu s pojivovým a tukovým vazivem a tvoří tzv. pylorický torus. Svěrač je bohatě zásoben větvemi n. vagus, a kromě jiného je pod vlivem primárního migrujícího motorického centra (migrating motor complex, MMC) a několika dalších faktorů, které ovlivňují antropylorickou funkci (cholecystokinin či kyselý reflux

v duodenu), a které vedou ke zvýšení tonu pylorického svěrače (Chandra et al. 2012). Představuje tak uzel, který řídí tok obsahu mezi žaludkem a dvanáctníkem a umožňuje přestup částic velikosti 1 až 2 mm. Průměr pyloru je řízený tonickou kontrakcí hlavně distálního pylorického prstence, která určuje základní (klidovou) resistenci. Existují dvě nezávisle kontrolované funkční oblasti pylorického svěrače: vnitřní část (směrem ke sliznici) cirkulárního svalu v blízkosti myenterického plexu, po kterém se šíří žaludeční pomalé vlny a vedou ke kontrakcím svěrače na konci každé peristaltické vlny žaludku; a hlouběji (směrem k seróze) uložená tlustší část svěrače, která je regulovaná motorickými neurony, protože pomalé vlny se do této oblasti nešíří.

Kontrakce a relaxace pyloru jsou regulované vnitřní i vnější inervací. Vnitřní inervaci zabezpečuje myenterický plexus žaludku, který prochází pylorem. Enterické motoneurony regulují funkci pyloru uvolňováním neurotransmiterů a transdukce signálu se následně uskutečňuje prostřednictvím **intersticiálních Cajalových buněk (ICC)**, které přenášejí signál do buněk hladkého svalstva pyloru. Excitační odpověď je zprostředkována enkefalinou a acetylcholinem, zatímco inhibiční odpověď je zprostředkována oxidem dusnatým (NO) a vazoaktivním intestinálním peptidem (VIP). Vnější nervovou síť tvoří hlavně parasympatické větve nervu vagu, které mohou mít inhibiční i excitační účinek na motilitu žaludku, zatímco sympatická vlákna nemají tak významnou roli. Sensorická nervová vlákna přenášejí aferentní signály do nucleus tractus solitarii. Mimo jiné je v pyloru vysoká koncentrace mechanoreceptorů, které reagují i na malé roztažení. Eferentní motorická vlákna vagu začínají od dorsálního motorického jádra a regulují pylorickou odpověď interakcí s enterickým nervovým systémem. Poškození vagu vede k poklesu v poddajnosti a ztrátě relaxace pyloru, a tedy ke snížení transpylorického toku. Nitregická dráha v submukózní a myenterické vrstvě pyloru je hlavní inhibiční dráhou. K jejím alteracím může vést ztráta NO syntázy (NOS), NOS neuronů nebo ICC. Poškození této dráhy proto vede k abnormální pylorické relaxaci a narušuje tak gastrickou evakuaci.

V širším slova smyslu gastroparézu charakterizuje globální porucha motility žaludku a/nebo je problémem výtoková část žaludku v oblasti pylorického svěrače. Už koncem 80-tých let minulého století **Mearin et al** srovnával manometrické nálezy v oblasti pylorického svěrače u pacientů s diabetem a zdravou kohortou. Přibližně u poloviny pacientů (14 z 24) s gastroparézou prokázal prodlouženou **presurizaci tlaku v pyloru** a intenzivnější tonické kontrakce (10 mmHg v průběhu přibližně 7 minut), které označil jako tzv. „**pylorospasmy**“



(Mearin et al. 1986). Tyto výsledky naznačily, že pylorospasmus může být způsobený diabetickou neuropatií. Při postchirurgické GP se prokázalo, že proximální žaludeční vagotomie opoždí vyprazdňování žaludku, ale nedochází ke změnám antrálních kontrakcí. I proto se pylorospasmus dá v určité míře považovat za izolovaný proces v patogenezi GP.

Postulovala se další klíčová hypotéza týkající se právě dysfunkce pyloru jako možné příčiny GP a po přibližně 40-ti letech od první písemné zmínky se „pylorospasmus“ stal středobodem intenzivního zkoumání. V minulosti byla jedním z důvodů nezájmu o studium „pylorospasmu“ absence relevantní vyšetřovací metody schopné měřit tonus pyloru. Dodnes používaná antroduodenální manometrie byla dostupná jen v terciárních centrech a limitací její širší implementace do praxe bylo technicky náročné správné transpylorické vložení samotného katétru. Díky nové metodě fungující na principu impedanční planimetrie a miniinvazivním terapiím cílících na pylorus se v současné době na roli pyloru u GP zaměřuje velká pozornost.

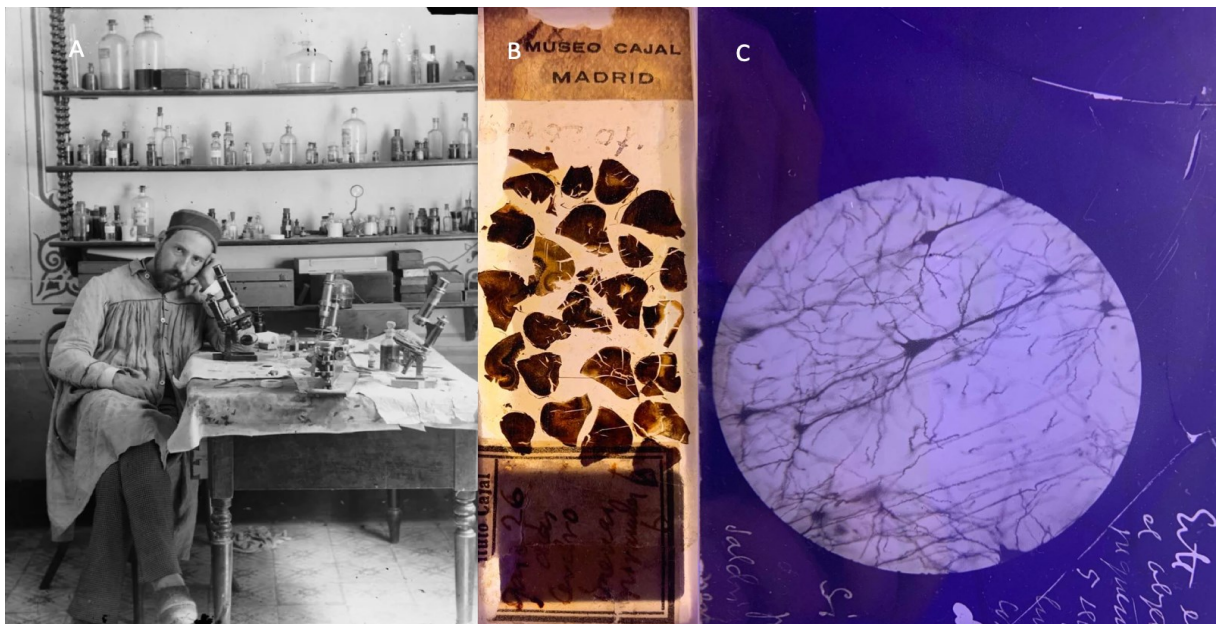
## 5.2 Další mechanismy v patogenezi gastroparézy

### Intersticiální Cajalovy buňky

Kromě výše uvedeného pylorospasmu existuje celá řada dalších mechanismů podílejících se na vzniku GP. Nejčastějšími buněčnými alteracemi u pacientů s GP jsou až v 80% případů poškozené **ICC** (obrázek 1), které za fyziologických okolností *a*) generují elektrickou aktivitu pomalých vln, *b*) zabezpečují koordinaci aktivity gastrického pacemakeru a aktivního šíření pomalých vln, *c*) zabezpečují transdukcii motorických nervových vstupů z enterálního nervového systému a *d*) zabezpečují mechanopercepci distenzibility (roztlačnosti) hladkých svalů. Použitím protilátek proti tyrozin kinázovému receptoru (c-kit) se objektivizovala jejich distribuce v celém trávicím traktu. První studie potvrdily jejich snížené procento zastoupení, resp. alterace jejich funkcí u pacientů s GP. V literatuře se obecně za patologický považuje pokles ICC < 10/HPF v žaludku, někteří autoři připouští hranici až < 5/HPF (Grover et al. 2012). Ačkoliv globálně bylo popsáno snížení počtu ICC až u 40% pacientů s těžkou GP, existují přitom rozdíly v jejich nerovnoměrné distribuci v těle, resp. antru žaludku (Blair et al. 2014)(Moraveji et al. 2016). Naproti tomu až 50% pacientů se závažnými symptomy může mít i normální zastoupení ICC v submukóze. Pomineme-li samotné tělo a antrum žaludku, jedna studie potvrdila u více jak 70% pacientů s GP absenci ICC i v pylorickém svěrači (Angeli et al. 2015).

Ztráta a ultrastrukturální změny ICC v antru byly pozorované i u pacientů s gastroparesis-like syndromem, u kterých se vyskytovala chronická nauzea a vomitus, ale neměli abnormálně opožděnou evakuaci žaludku (Angeli et al. 2015).

**Obr. 1:** A) Nobelovou cenou za fyziologii oceněný „otec moderní neurovědy“ Santiago Ramón y Cajal (autoportrét, 1885), B) histologická sklíčka z daného období, C) intersticiální buňky trávicího traktu (obrázky B a C pocházejí z fotoarchívu MUDr. Rastislava Hušťáka během návštěvy Museo de Ciencias Naturales de Barcelona, 25.11.2019 v rámci vyzvané přednášky o gastroparéze na kongresu W.I.D.E.R.)



### Poruchy imunitního systému

Další abnormalitou je u 40 – 50% pacientů **dysregulace imunitního systému**. Poškození samotných ICC, resp. některých jejich funkcí je spojeno se snížením počtu protizánětlivých **M2 makrofágů** v submukóze, které za fyziologických podmínek exprimují CD206 (manósový receptor) a hemoxygenázu 1 (HO1). Za normálních podmínek je exprese HO1 v muscularis propria žaludku nízká, zatímco výrazně narůstá v případě výskytu diabetu (Choi et al. 2008). Snížení počtu M2 makrofágů vede ke ztrátě ochrany nervových buněk před oxidačním stresem a může tak vést k poškození intrinsic nervového systému žaludku.

### **Alterace buněk hladkého svalstva a fibroblastům podobné buňky**

Morfologické odchylky **v buňkách hladkého svalstva** jsou přítomné asi u 20% pacientů. **Degenerace** a následná **atrofie buněk** v cirkulárních a longitudinálních vrstvách svaloviny žaludku byla dokumentovaná zejména u diabetické GP v časných stádiích (Pasricha et al. 2008). V patogenezi GP se uplatňují i **fibroblastům podobné buňky  $\alpha 1$**  (PDGFR  $\alpha 1$ ). Tyto buňky představují subpopulaci intersticiálních buněk, predominantně se vyskytujících v longitudinální svalové vrstvě, kde v oblasti myenterického plexu vytvářejí síť kolem jeho ganglií. U pacientů s diabetickou a idiopatickou GP byla pozorovaná jejich výrazná deplece v oblasti fundu a těla, ale ne až tak v antru žaludku (Park et al. 2016). **Fibróza v muscularis propria** je vzácností (< 10%) a v případě jejího výskytu postihuje pouze některé části žaludku, postižení tedy není difúzní (Takahashi 2003).

### **Změny neurotransmiterů**

Nedávné studie se zaměřily i na možnou **změnu exprese** různých **neurotransmiterů** v enterálním nervovém systému. V souboru se srovnatelným zastoupením idiopatické GP, diabetické GP a zdravé kontrolní skupiny nebyly zjištěné žádné odlišnosti ve výskytu např. VIP, substance P, proteinu S100 $\beta$ , buněk s CD45 nebo CD68 znaky apod. Jedinou odlišností byl nižší počet inhibičních neuronů exprimujících **neuronovou NO syntetázu** (NOS, u idiopatické GP redukce o 40%, u diabetické o 20% proti kontrolám). Samotný NO je jedním z nejsilnějších inhibitorů pylorického svěrače. Na myších modelech s homozygotní deplecí NOS genu se prokázala hypertrofie pylorického svěrače s výraznou prepylorickou dilatací žaludku. Podobně i při novorozenecké pylorostenóze absentuje nNOS v hypertrofické cirkulární svalovině pyloru (Takahashi 2003). Naproti tomu u **1/3 pacientů** s GP se **nevyskytují žádné abnormality** ve smyslu exprese neurotransmiterů nebo abnormálního výskytu specifických buněk (Grover et al. 2012).

### Dysfunkce autonomního systému

Diabetes vede k abnormálnímu vyprazdňování žaludku změnou motorické činnosti různých segmentů žaludku. Nejčastěji se projeví abnormalitami **autonomního nervového systému**, které mohou vést k prodlouženému vyprazdňování žaludku, ale u části pacientů se vyskytuje i zrychlená evakuace (Goyal 2021). Za těmito změnami mohou být náhlé změny **hladiny glykémie** v krvi, které ovlivňují neurony v inhibičních a excitačních nervových okruzích. Trvalá hyperglykémie (při DM) ovlivňuje biochemické reakce v neuronech, funkce buněk hladkého svalstva či ICC prostřednictvím oxidačního stresu a vede k posunu diferenciaci ve prospěch M1 makrofágů. Jejich zánětlivé produkty, jako je tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), mohou způsobit transkripční zvýšení *miR133a* a reciproční potlačení signalizace *RhoA–ROCK*. Tato poškozená dráha vede k narušení kontrakce hladkého svalstva. Samotná chronická hyperglykémie může být komplikovaná oxidačním stresem, který způsobuje ztrátu purinergních a nitregických neuromuskulárních přenašečů a vede tak k poškození inhibiční neurotransmise a projeví se poruchou relaxace hladkého svalstva. Kromě toho M1 makrofágy stimulací produkce TNF- $\alpha$  způsobují depleci ICC (Grover et al. 2011).

### Nervus vagus

I **nervus vagus** hraje důležitou roli při regulaci gastrointestinální motility. Poškození bloudivého nervu např. po chirurgickém zákroku na žaludku nebo jícnu (antirefluxní či bariatrické výkony, multiviscerální transplantace apod.) či po operaci gastrointestinálního stromálního tumoru (originálně vycházejícího z Cajalových buněk) může mít za následek sníženou akomodaci fundu, zpomalení antrálních kontrakcí, zhoršení relaxace pyloru či dokonce rozvoje dumping syndromu (Hu et al. 2016)(Lacy and Cangemi 2021). Další změny dokumentované při GP jsou uvedené na obrázku 2.

**Obr. 2:** Sumarizace dalších buněčných a molekulárních změn v etiopatogenezi gastroparézy. Upravené podle (Grover, Farrugia, and Stanghellini 2019)

ICC buňky	Nervová vlákna	Hladkosvalové buňky	Imunitní systém
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ↓ ICC v těle a antru (antrum &gt; tělo)</li> <li>○ Apoptotická tělíška, intracytoplazmatické vakuoly, rozšířené drsné endoplazmatické retikulum, edematozní mitochondrie</li> <li>○ Alterovaná Ano-1 exprese u dGP, která postihuje elektrickou aktivitu ICC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dysfunkce n. vagu</li> <li>○ Histologické změny v myelinizovaných a nemyelinizovaných vláknech</li> <li>○ Ztráta synaptických vezikul, ztlustělá bazální lamina a perineurální fibróza (iGP &gt; dGP)</li> <li>○ ↓ inhibičních (nNOS, VIP) a excitačních (Ach, SP) vláken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Degenerace, fibróza, kolagenové ztlustění s eozinofilními inkluzními tělísky (pylorus &gt; tělo)</li> <li>○ Snížená exprese smoothelínu u ~ 20 % pacientů</li> <li>○ ↓ FOXF1 a FOXF2</li> <li>○ ↑ mRNA MYH11, MYLK1 a ACTA2 u iGP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ↓ CD206 pozitivních protizánětlivých makrofágů</li> <li>○ ↑ exprese prozánětlivých makrofágových genů u iGP</li> <li>○ Imunitní dysregulace v makrofázích</li> </ul>

**Zkratky:** Ach – acetylcholin, Ano-1 – anoktamin-1, dGP – diabetická gastroparéza, ICC – intersticiální Cajalovy buňky, iGP – idiopatická gastroparéza, nNOS – neuronální syntetáza oxidu dusnatého, SP – substance P, VIP – vasoaktivní intestinální peptid, MYH11, ACTA2 a MYLK1 – kontraktilní proteiny, FOXF1, 2 transkripční faktory, které sehrávají důležitou roli při regulaci diferenciaci a funkce buněk hladkého svalstva. FOXF1 je specificky potřebný k expresi telokinu Cav1.2b a jiných kontraktilních proteinů viscerálních buněk hladkého svalstva, mutace ve FOXF2 vedou k hypoplazii buněk hladkého svalstva a aganglioze.

### 5.3 Možný model vzniku gastroparézy

Asi nejlépe zdokumentovaný je vývoj diabetické GP. Při diabetu jsou pozorovány vaskulární komplikace (nefropatie či retinopatie), a proto prvotní změny mohou začínat poruchou mikrocirkulace. U části pacientů je pozorován úbytek neuronů enterálního nervového systému obsahujících NO-syntetázu, a proto je narušená dráha oxidu dusnatého (NO) v myenterickém plexu, což může vést k narušení akomodačního reflexu žaludku s následnými dyspeptickými symptomy. Ztráta ICC a nedostatek ochranného enzymu hemoxygenázy 1 (HO1), který je exprimován v makrofázích typu 2, jsou spojené s rozvojem GP. Experimentální modely naznačují potenciální spojení mezi sníženou signalizací inzulin/IGF-1 a následnou deplecí ICC, atrofií hladkého svalstva a sníženou produkcí růstového faktoru kmenových buněk (Krishnasamy and Abell 2018).

## 6 DIAGNOSTIKA GASTROPARÉZY

Základem je důkladná **anamnéza**. Charakteristické symptomy asociované s GP jsou: nevolnost, zvracení, ztráta chuti k jídlu, pocit časně sytosti a plnosti už po normální porci jídla, nadýmání, zvětšení či bolest v horní etáži břicha. Kardinální symptomy se obvykle vyskytují v kombinaci a nikoliv samostatně. U diabetické GP se častěji vyskytuje například bolest s časným pocitem sytosti a pálením žáhy, či regurgitace s nadýmáním, nevolností a zvracením. Symptomy idiopatické a diabetické GP jsou si podobné, ačkoli zvracení a pocit časně sytosti jsou častější u diabetické GP a bolest spíše u idiopatické GP. Nauzea je dominantním příznakem GP bez ohledu na etiologii a často se pojí se zvracením. Bolest v epigastriu různé intenzity se vyskytuje až u poloviny pacientů (Parkman et al. 2016).

Diferenciální diagnostika nauzey a vomitu vyžaduje vyloučení zejména organické příčiny příznaků a i dalších (méně častých) onemocnění jako jsou syndrom chronické nauzey a vomitu, cyklického zvracení či kanabinoidy navozené hyperemezy. Kromě jiného by se měly vyloučit například poruchy defekace a důležité je odlišení funkční dyspepsie. Je potřeba pomýšlet i na možné lékové interakce a jiné reverzibilní příčiny GP uvedené v tabulce 2.

**Tab. 2:** Reverzibilní příčiny gastroparézy

Farmakologické	Anticholinergika, kalciové blokátory, cyklosporin, lithium, oktreotid, opioidy
Mechanické	Syndrom arteria mesenterica superior (syndrom Wilkie)
Psychiatrické	Anorexia nervosa, bulimia nervosa
Endokrinní	Hypotyreóza, adrenální insuficience, diabetes mellitus*
Neurologické	Sclerosis multiplex, M. Parkinson
Paraneoplastické	ANNA-1 (anti-Hu) protilátky

**Zkratky:** ANNA-1 – anti-neuronální nukleární protilátky typ 1, \*reverzibilní pouze do určité míry v časných stádiích

Stanovení základních antropometrických parametrů (hmotnost, body mass index) patří ke komplexnímu zhodnocení somatického statutu. Glykémie a glykovaný hemoglobin, parametry vnitřního prostředí, krevní obraz či panel autoprotilátek můžou pomoci diferencovat možnou etiologii GP.

Pro běžnou klinickou praxi je etablovaná klasifikace GP na mírnou, středně závažnou a závažnou (Waseem, Moshiree, and Draganov 2009). Existuje několik stupnic hodnocení

závažnosti symptomů jako např. GCSI (Gastroparesis Cardinal Symptom Index Daily Diary) (tabulka 3), která vychází z PAGI-SYM (Patients Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders–Symptoms) nebo revidovaný GCSI, který hodnotí denní výskyt příznaků (GCSI-DD) (Revicki et al. 2003)(Rentz et al. 2004)(Revicki et al. 2009). Uvedené dotazníky se používají k posouzení účinků léčby hlavně v klinických studiích, méně často pak v klinické praxi. Obecně platí, čím vyšší je bodové ohodnocení, tím závažnější jsou symptomy, a i celkové skóre. Nejvyšší možné skóre je 5 bodů, úplně asymptomatický pacient má nulu. Nepřímo se závažností symptomů korelují i dotazníky kvality života, kde nižší hodnoty ukazují na méně negativní ovlivnění životních aktivit, či lepší společenské uplatnění pacienta. Existuje konsensus, kdy za těžkou GP se považuje onemocnění s GCSI > 2,3 (Weusten et al. 2020).

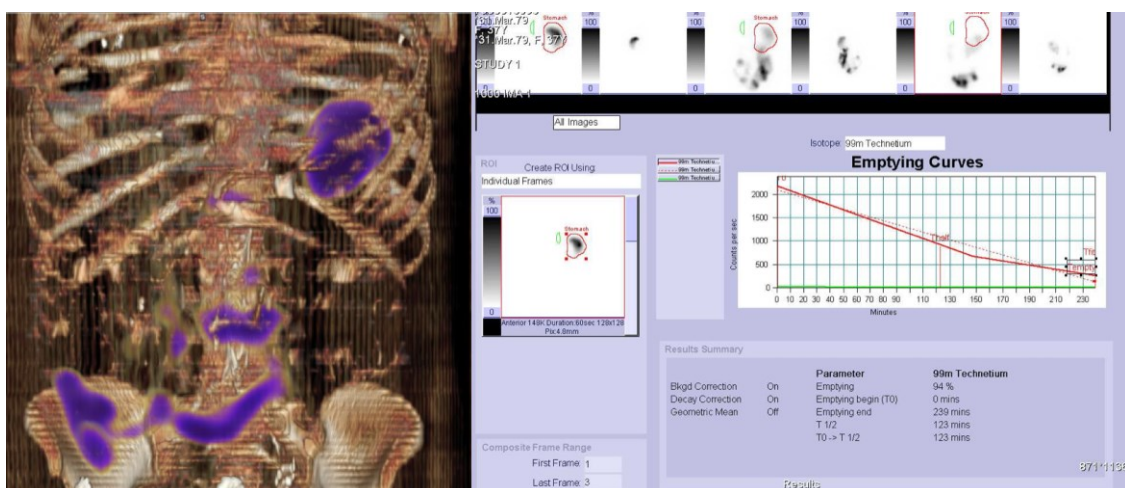
**Tab. 3:** GCSI skóre. Symptomy, které pociťují pacienti s GP (hodnocené poslední 2 týdny). Celkové skóre se skládá ze tří symptomových subskóre (bodové ohodnocení závažnosti příznaků od 0 do 5; první subskóre: nauzea, otázky 1 – 3, druhé: pocit plnosti, otázky 4 – 7, třetí: nadýmání, otázky 8 – 9). Výsledná hodnota GCSI se vypočítá jako průměr součtu průměrů všech tří subskóre ( $GCSI = [(1+2+3)/3 + (4+5+6+7)/4 + (8+9)/2] / 3$ )

	Příznaky	Žádné	Velmi mírné	Mírné	Středně těžké	Závažné	Velmi závažné
1.	Nutkání na zvracení (nauzea)	0	1	2	3	4	5
2.	Pocit zvednutí žaludku, dávení	0	1	2	3	4	5
3.	Zvracení	0	1	2	3	4	5
4.	Pocit plnosti	0	1	2	3	4	5
5.	Nemožnost dojít běžnou porcí	0	1	2	3	4	5
6.	Pocit nadměrné plnosti	0	1	2	3	4	5
7.	Nechutenství	0	1	2	3	4	5
8.	Nadýmání	0	1	2	3	4	5
9.	Viditelné zvětšení břicha	0	1	2	3	4	5

Mezi základní paraklinické vyšetřovací techniky v diagnostice GP patří **scintigrafické vyšetření žaludku a dechový zátěžový test se značeným <sup>13</sup>C**. Scintigrafie žaludku (GES = gastric

emptying study) pomocí radioaktivně značeného jídla je zlatým (i když ne ideálním) standardem v diagnostice gastroparézy, přičemž za patologickou hodnotu se pokládá retence značené stravy >60% po 2 hodinách, resp. >10% ve 4. hodině testu v žaludku (obrázek 3). Obsah a složení jídla je jednou z nejdůležitějších proměnných při GES, a proto použití standardizovaného jídla (obsahujícího vaječný bílek, máslo, džem, pečivo a značené Tc-99m sulfur-koloidem) je zásadní. Standardní společný protokol GES definovala Americká neurogastroenterologická a motilitní asociace a Americká společnost pro nukleární medicínu (Abell et al. 2008). Během vyšetření je důležité zhodnotit množství přijaté potravy (ne všichni pacienti s GP jsou schopni sníst celé množství standardizovaného pokrmu). Problémem v našich zemích (Česká a Slovenská republika) je jednak neuvážené a ničím nepodložené zkrácení vyšetření (jenom na 2 hodiny) a používání nestandardního testovacího pokrmu k vyšetření (např. rizoto či brambory). Limitací GES je omezená senzitivita i specifita samotného vyšetření k průkazu prodloužené evakuace žaludku jako i chybějící konzistentní a reprodukovatelné vztahy mezi symptomy GP a mírou poruchy vyprazdňování žaludku (Parkman et al. 2016)(Desai et al. 2018). Na druhé straně má GES dobrý korelační koeficient mezi dvěma opakovanými vyšetřeními k ověření evakuační poruchy žaludku (0,54 – 0,83). Léky, které mohou ovlivňovat evakuaci žaludku (prokinetika, opioidy), se doporučuje vysadit 48 až 72 hodin předem a glykémie u diabetiků by neměla přesáhnout 15,3 mmol/l v den testu.

**Obr. 3:** Scintigrafické vyšetření žaludku, grafické znázornění rozložení radioizotopu v lumen žaludku a kličkách tenkého střeva (archiv IKEM, MUDr. Buncová Eva), křivka vylučování radioizotopové látky během scintigrafie žaludku (archiv, MUDr. Zuzana Vančová, Gammalab - Trnava)

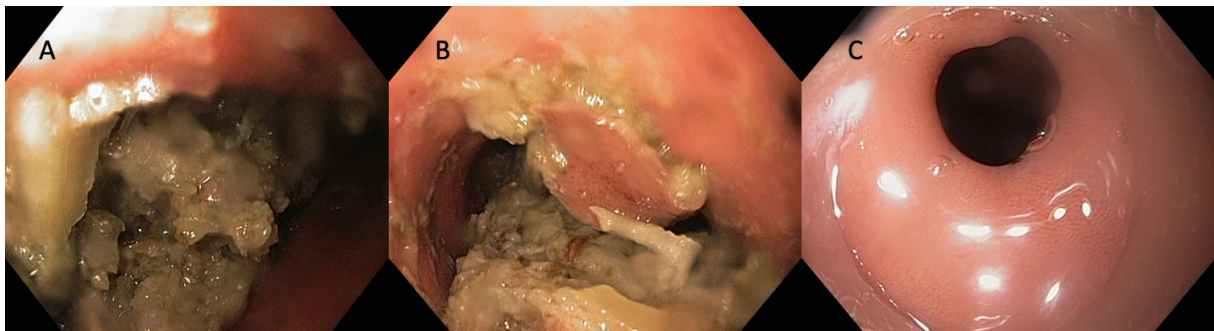




Slibnou metodu diagnostiky poruch evakuace žaludku představuje dechový test (GEBT – gastric emptying breath test), který je dostupný již v některých státech Evropy a nabírá na popularitě. V USA byl schválený FDA již v roce 2016. V praxi je možné k testu použít buď značenou  $^{13}\text{C}$ -oktanovou kyselinu nebo  $^{13}\text{C}$ -spirulinu *platensis* (Maes et al. 1994)(Bures et al. 2005)(Szarka et al. 2008). Nevýhodou GEBT je nutnost normální absorpce tenkého střeva, funkce jater a nezbytná je i neporušená alveolo-kapilární funkce plic. K vyhodnocení získaných vzorků je potřebný hmotnostní spektrometr, čímž je daná významná finanční náročnost tohoto testu. Oba testy, tj. GES a dechový test jsou do jisté míry komplementárními metodami, neboť GES měří retenci stravy v žaludku, zatímco dechový test měří množství stravy (aktivity), která již žaludek opustila.

K vyloučení organické příčiny symptomů je zapotřebí **endoskopie horní části trávicího traktu** (obrázek 4) a eventuálně i biopsie ze sliznice k vyloučení např. eozinofilní gastroduodenitidy.

**Obr. 4:** A – B) nález retinovaných zbytků stravy v antru žaludku u pacientky s GP, C) endoskopický pohled na mírně zúžené pylorické ústí u pacientky s diabetickou GP (archiv, MUDr. Rastislav Husťák, FN Trnava)

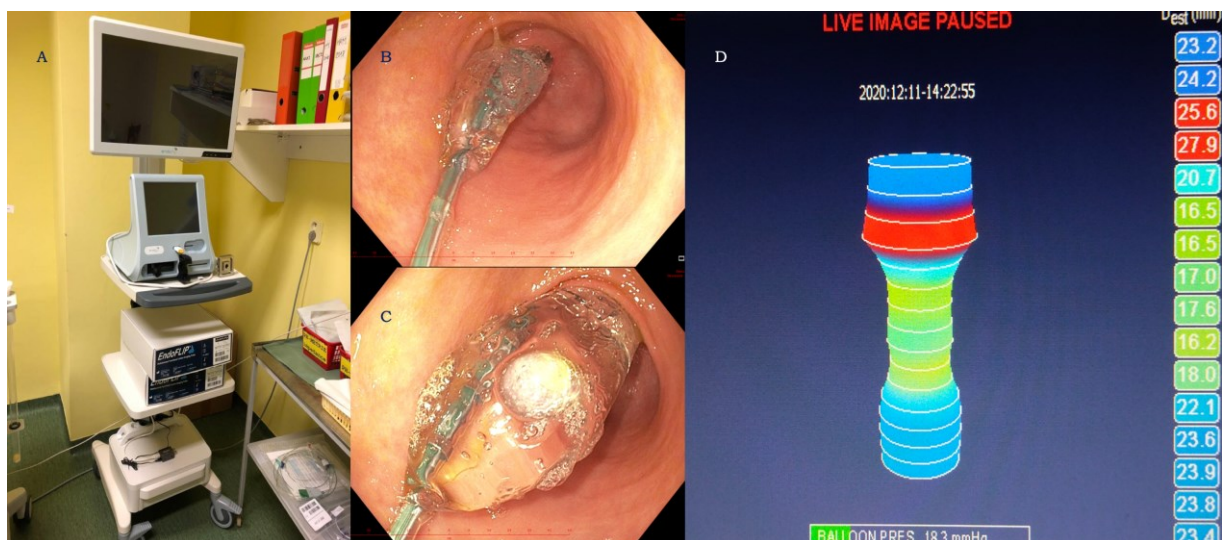


**Elektrogastrografie (EGG)** (jednokanálová, nízcce nebo vysoce-rozlišovací) umožňuje hodnotit myoelektrickou aktivitu žaludku pomocí několika povrchových (kožních) elektrod. Přestože metoda byla popsána již v roce 1921, nepatří mezi častěji indikovaná vyšetření v klinické praxi a není pomocí ní možné stanovit diagnózu GP. Vyšetření se zpravidla provádí 30 minut nalačno a 30 minut po standardní snídani (méně často je třeba provést 24hodinový záznam) (Bures et al. 2011). Hlavním úskalím aktuální, v klinické praxi dostupné, EGG verze je její nepřesná korelace s GES a problematická interpretace získaných výsledků (Parkman et al. 2003). Novou, ale zatím v praxi neověřenou technikou je tzv. „**body surface gastric mapping**“ (BSGM). Jedná

se o techniku s vysoce-rozlišovací elektrogastrografií, která detailně mapuje myoelektrickou činnost žaludku. Druhá generace BSGM (na rozdíl od první, která vyžadovala operační ukotvení senzoru na serózu žaludku) představuje tělový pás, který je schopný detekovat i pomalé vlny a jiné elektrické abnormality žaludku (Koch 2011)(O'Grady and Abell 2015). BSGM představuje technický posun k dosažení komplexní prostorové analýzy žaludečních potenciálů a znázornění aktivačních map gastrických vzorců v různých situacích (nalačno, během jídla či při trávení). Ve srovnání s EGG je BSGM schopné zaznamenávat elektrofyziologii žaludku ve vysokých časoprostorových detailech v důsledku vyššího počtu elektrod. Zároveň představuje potenciální cestu k překonání anatomických variací velikosti, tvaru a polohy žaludku; to znamená, že použitím dostatečně velké elektrodové matrice (pásu) je možné zajistit, že je značná část žaludku zachycená ve snímaném okně.

Novou a do jisté míry revoluční diagnostickou techniku k měření roztažitelnosti (distenzibility) pylorického ústí představuje už výše zmiňovaná impedanční planimetrie - tzv. EndoFLIP (obrázek 5).

**Obr. 5:** A) EndoFLIP přístroj na pracovišti Kliniky hepatogastroenterologie IKEM, B - C) impedanční katetr v pylorickém ústí (typ balónu: 325N), D) grafické v reálném čase zobrazení hodnot distenzibility (distensibility index, DI) impedančního balónu v pylorickém ústí (archiv, prof. MUDr. Jan Martinek Ph.D., IKEM; MUDr. Rastislav Hušťák, FN Trnava)



Samotná technika je založená na principu impedanční planimetrie, která umožňuje přímé měření intraluminálních průřezových ploch (cross-sectional area, CSA) a průměrů, změn tlaku

a distenzibility. V širším slova smyslu dokumentuje biomechanické vlastnosti vyšetřovaného lumen a poskytuje tak jeho trojrozměrný obraz v reálném čase. Prozatím existuje jen limitovaný počet prospektivních studií zabývajících se změnou distenzibility pyloru před a po endoskopické či chirurgické léčbě GP. Zdá se, že hodnota indexu distenzibility  $< 10 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  (90% cut-off) při naplněném balónku na objem 40 ml u sedovaných pacientů byla akceptovaná jako cut-off hodnota *pylorospasmu*. Dalším možným parametrem, který by mohl být pro pylorospasmus diagnostický, je CSA v  $\text{mm}^2$ . První práce prokázaly u 1/3 pacientů se závažnou gastroparézou sníženou distenzibilitu pyloru, která nepřímo korelovala s vyprazdňováním žaludku. Tento fenomén je spíše podhodnocený, neboť novější práce s těžkou formou GP poukazují na mnohonásobně častěji narušenou distenzibilitu pyloru (Gourcerol et al. 2015)(Jacques et al. 2019)(Desprez, Roman, et al. 2020)(O'Grady et al. 2021). Vzhledem k dokumentovaným alteracím distenzibility a CSA má impedanční planimetrie potenciál identifikovat pacienty, u kterých pylorospasmus může být důležitým patofyziologickým faktorem a podílet se na příčině GP. Pacienti s funkční dyspepsií („s postprandiálním distress syndromem“, PDS) a GP mohou sdílet podobnou symptomatologii (Van Den Houte, Carbone, and Tack 2019). Odlišení obou entit v některých případech nemusí být jednoduché. Lze i spekulovat, že u některých pacientů s PDS je možné, že pylorospasmus sehrává určitou patofyziologickou roli a impedanční planimetrie by jej u těchto pacientů mohla diagnostikovat.

Dostupná je i bezdrátová motilitní kapsle (WMC), která není v našich podmínkách široce dostupná a z obecného hlediska není k diagnostice GP doporučena. Antroduodenální manometrie umožnila současné hodnocení motility žaludku a duodena měřením frekvence a intenzity svalových kontrakcí. Širší klinické využití manometrie limituje např. problematické umístění katétru, horší tolerance vyšetření pacientem, nemožnosti měřit objemy žaludku před a po jídle jako i chybění standardizovaného postupu její realizace. Nedostupnost a problematická interpretace nálezů gastroduodenální manometrie jsou dalšími faktory, které výrazně limitují uplatnění v běžném algoritmu GP (Patcharatrakul and Gonlachanvit 2013)(Keller et al. 2018). Role dalších diagnostických metod k hodnocení peristaltiky žaludku (např. ultrasonografie, magnetická rezonance či emisní pozitronová počítačová tomografie) není zásadní. Je vhodné však poznamenat, že využití funkční magnetické rezonance mozku představuje slibnou metodu ke studiu „brain-gut“ osy pacientů s GP, jejíž cílem je objektivizace korelace symptomů vázaných k tomuto onemocnění a psychické alterace, která

se často vyskytuje u pacientů s GP i FD či u různých neuro-psychiatrických onemocnění (deprese, poruchy příjmu potravy apod).

V roce 2021 členové Evropské společnosti pro neurogastroenterologii a motilitu (ESNM) a United European Gastroenterology (UEG) vypracovali komplexní klinická doporučení pro diagnostiku GP podle Delphi protokolu (Schol et al. 2021)(Camilleri and Sanders 2022). Scintigrafie žaludku (se čtyřhodinovým záznamem), WMC a stabilní izotopový (<sup>13</sup>C spirulina) dechový test jsou spolehlivými diagnostickými metodami k hodnocení pacientů s GP. Naopak, EGG a testování za pomoci radiokontrastních (RTG) markerů nejsou doporučenými metodami. Transmurální (tzv. full thickness) biopsie ze žaludku rovněž nejsou rutinně doporučované.

## 7 LÉČBA GASTROPARÉZY

Léčba pacientů se závažnými symptomy zůstává nadále problematická. Asi u 30% pacientů nemoc progreduje do těžké formy, ale v klinické praxi se nejčastěji vyskytují mírné nebo středně těžké průběhy GP. Všeobecné principy léčby spočívají v **a)** balancování hydratace, **b)** korekci výživového deficitu včetně suplementace minerálů, stopových prvků a vitamínů, případně **c)** eliminaci vyvolávajících faktorů zodpovědných za vznik onemocnění nebo za zhoršení stavu (korekce glykemií, vynechání opioidů či GLP-1 agonistů, apod), **d)** dalších léčebných opatření, které cílí na předpokládaný patofyziologický mechanismus (prokinetika, na pylorus cílící terapie, elektrostimulace žaludku) nebo které poskytují symptomatickou úlevu, aniž by ovlivňovala patofyziologii onemocnění (další léky, další chirurgické metody léčby). Základní metody léčby GP jsou shrnuty v tabulce 4.

**Tab. 4:** Shrnutí základních léčebných metod GP

Typ léčby	Důkazy, účinnost
Konzervativní	Dietní opatření – RCT není dostupná <b>Antiemetika</b> – účinná v symptomatické léčbě Analgetika, antidepresiva – TCA neúčinná <b>Prokinetika</b> (metoklopramid, itoprid, domperidon – částečně účinné; prukaloprid – účinný)
Endoskopická (na pylorus cílící)	<b>Botulinum toxin</b> – 2 RCT neprokázaly účinnost <b>Balonková dilatace</b> – RCT není dostupná, účinnost sporná <b>Transpylorický metalický stent</b> – nedostatek dat, nedoporučovaná metoda vzhledem k riziku migrace stentu <b>Gastrická endoskopická pyloromyotomie</b> – pilotní RCT potvrdila efektivitu
Chirurgická	<b>Laparoskopická pyloroplastika</b> – účinnost sporná, RCT není dostupná <b>Elektrická gastrická stimulace</b> – účinnost omezená, existuje RCT (Subtotální/totální gastrektomie) – ultimum refugium, sporná účinnost
Jiné způsoby léčby, neovlivňující samotné onemocnění	<b>Perkutánní endoskopická gastrostomie</b> (venting PEG) <b>Perkutánní endoskopická jejunostomie</b> (venting PEJ) Kombinace PEG s jejunální extenzí (PEG-J) Nasojejunální sonda Hospitalizace s enterálně – parenterální výživou

**Zkratky:** TCA – tricyklická antidepresiva, RCT – randomizovaná kontrolovaná studie, PEG – perkutánní gastrostomie, PEJ – perkutánní jejunostomie

### 7.1 Všeobecná dietní opatření

Mezi základní metody léčby gastroparézy řadíme úpravu stravovacích návyků, kdy je vhodné vynechat vlákninu a konzumovat častěji menší porce jídel. Ideální je, obsahuje-li jídlo méně tukové složky (Benini et al. 1995).

## 7.2 Léky

Při dominantním výskytu nauzey a zvracení jsou indikovaná **antiemetika**.

**Prokinetika** kromě stabilizace gastrických dysrytmií cílí na zlepšení antroduodenální koordinace. Mnohé studie s prvními prokinetiky nicméně prokázaly pouze mírnou superioritu proti placebo efektu. Za 35 let byl v USA schválený pouze jediný lék k léčbě GP, metoklopramid, který se navíc nemá indikovat na období delší než 3 měsíce pro výskyt extrapyramidových projevů (1% až 15%) (Patterson et al. 1999). Navzdory tomu zažívá tento lék renesanci. V roce 2021 FDA schválila sprejovou nazální formu metoklopramidu k léčbě diabetické GP (lépe tolerovaná i vzhledem k formě podávání). Navíc, na Digestive Disease Week 2022 byla Americkou gastroenterologickou společností (AGA) oceněná práce, která monitorovala bezpečnostní profil metoklopramidu (za 10 let), kde incidence tardivní dyskinezy dosáhla pouze 0,1% (98,8 /100 000), což je několikanásobně méně, než se uvádělo předtím (McCallum et al. 2022).

Domperidon (selektivní antagonist dopaminových receptorů typu 2) nepřekračuje hematoencefalickou bariéru, nemá extrapyramidové komplikace, v USA však doposud nebyl schválen ke standardnímu používání (Reddymasu, Soykan, and McCallum 2007).

Pro svůj prokinetický účinek byl agonista motilínu (erytromycin; tabletová, tak i intravenózní forma) použit v klinické praxi. Intravenózní forma je obecně vyhrazena pro akutní stavy dekompenzace GP. Použití v tabletové formě je sice účinné (rychlý nástup účinků), ale pouze krátkodobě – jeho užívání po dobu déle než jeden měsíc vede ke ztrátě léčebné odpovědi (Maganti, Onyemere, and Jones 2003). Navíc se jedná o antibiotikum, jehož dlouhodobé podávání mimo „infekční“ indikaci není obecně doporučované vzhledem k problému růstu antibiotické rezistence.

Nová generace prokinetik prokázala zlepšení určitých symptomů, avšak některé z nich jsou teprve ve druhé fázi testování. Zajímavým je prukaloprid (agonista 5-HT<sub>4</sub> receptorů), který prokázal zlepšení symptomů u pacientů s diabetickou GP proti placebo (Carbone et al. 2019). V našich zemích (České a Slovenské republice) je jeho použití v dané indikaci zatím off-label (schváleno pouze pro léčbu zácpy). Mosaprid, renzaprid, agonisté ghrelinových a cholinergních receptorů se slibnými předběžnými výsledky se do klinické praxe ještě nedostaly (Camilleri et al. 2017).

Podobně ani tricyklická antidepresiva v RCT nepřinesla zlepšení stavu u pacientů s GP, nicméně zvláště u pacientů s psychickou nadstavbou lze jejich efekt vyzkoušet (Pittayanon et al. 2019). Komplexnost konzervativní léčby doplňuje i užívání analgetik (slabých opioidních agonistů), neboť bolest břicha při GP je poměrně častá. V léčbě je možné uplatnit i antiepileptika, akupunkturu, hypnózu nebo biofeedback, které mohou, ale nemusí přinést efekt (Parkman et al. 2010). Inhibitory protonové pumpy nemají zásadní vliv na symptomy či funkci žaludku u pacientů s potvrzenou GP.

### 7.3 Terapie cílí na pylorus

Mezi terapie cílí na pylorus řadíme několik metod, které uvolňují předpokládaný spasmus pyloru u pacientů s GP. Alterace funkce pylorického svěrače u GP byla manometricky dokumentovaná už poměrně dávno, avšak díky nové metodě EndoFLIP se poprvé v historii adekvátně testuje jeho funkce ve zdraví i nemoci. Vice versa se proto postulovala hypotéza, že uvolněním pylorospasmu by mohlo dojít ke zlepšení symptomů gastroparézy.

#### 7.3.1 Intrapylorická aplikace botulinum toxinu

Botulinum toxin (BT) působí inhibicí uvolňování acetylcholinu z presynaptického nervového zakončení. Léčba pylorospasmu pozorovaného při gastroparéze pomocí BT byla inspirována léčbou spasmu kardie při jícnové achalázii. Ačkoli v prvotních studiích zlepšila intrapylorická aplikace BT symptomy GP, dvě placebem kontrolované studie neprokázaly klinické zlepšení (Arts et al. 2007)(Friedenberg et al. 2008). Jedna studie naznačila potencionální přínos BT při GP se sníženou roztažitelností pyloru jako prostředek selekce pacientů k cílené léčbě pylorické dysfunkce, ale navzdory této studii není doporučeno využívat odpověď na BT jako selekční kritérium k jiným na pylorus cílícím terapiím (ESGE guidelines 2020) (Weusten et al. 2020). Navíc submukózní fibróza po aplikaci BT může negativně ovlivnit další případné endoskopické řešení onemocnění. Stejně jako Americká, tak i Evropská společnost pro digestivní endoskopii (ASGE, ESGE) ve svých doporučeních umožňují výjimečné podání BT u polymorbidních pacientů, u nichž není možná jiná (i miniinvazivní) léčba a běžné konzervativní postupy jsou neúčinné.

V ostatních případech **není doporučeno** používat BT v léčbě GP (Weusten et al. 2020).

### 7.3.2 Dilatace pyloru

Endoskopická balonková dilatace (BD) je účinnou technikou v léčbě benigních obstrukcí výtokové části žaludku (např. postulcerózní deformace či stenóza pyloru) pro její jednoduchost a bezpečnostní profil, zatímco v léčbě GP je její efekt diskutabilní hlavně pro chybějící kvalitní studie a data. Většina studií má retrospektivní charakter s nerovnoměrným zastoupením etiologií GP a není zde jasný ani typ použité dilatace (hydraulická s rozměrem balónu do 20 mm nebo pneumatická s rozměrem balónu 30 až 35 mm). Určitý efekt BD je možno dokladovat u pacientů s post-chirurgickou GP, ale u pacientů s idiopatickou nebo diabetickou GP je účinnost dilatace sporná (Kim et al. 2008). Nedávno byla publikována prospektivní studie s limitovaným počtem pacientů (n= 46), která implementovala techniku EsoFLIP-u (kontrolovaná postupná elektrohydraulická dilatace pyloru s využitím impedanční planimetrie, dilatace až na max. 30 mm) u pacientů s GP. V krátkodobém sledování (3 měsíce po dilataci) autoři prokázali zlepšení symptomů, zrychlení evakuace žaludku a zvýšení distenzibility pyloru. Tyto výsledky jsou slibné, avšak ověření daného postupu bude vyžadovat další studie, včetně kontrolovaných (Murray et al. 2021).

V současné době BD **nepatří** mezi **standardní způsoby** léčby GP (Weusten et al. 2020).

### 7.3.3 Transpylorické metalické stenty

U malého počtu pacientů se závažnou GP transpylorická inzerce plně krytého kovového stentu vedla k signifikantnímu klinickému zlepšení. Vysoké riziko migrace stentu (100%, nefixuje-li se a 38% s endoskopickou fixací) nicméně brání širšímu rozšíření daného postupu (Khashab et al. 2015). S novými lumen apozičními stenty (LAMS) existují pouze ojedinělé kazuistiky ve smyslu selekce pacientů, u kterých by abnormální (zvýšený) tonus pyloru mohl být příčinou zpomalené evakuace žaludku. V USA je t.č. registrovaná sham kontrolovaná studie hodnotící využití transpylorického LAMS jako prediktoru úspěchu endoskopické pyloromyotomie (ClinTrial NCT: 04287647); její výsledky jsou očekávané v během roku 2023 (Aadam and Liu 2020).

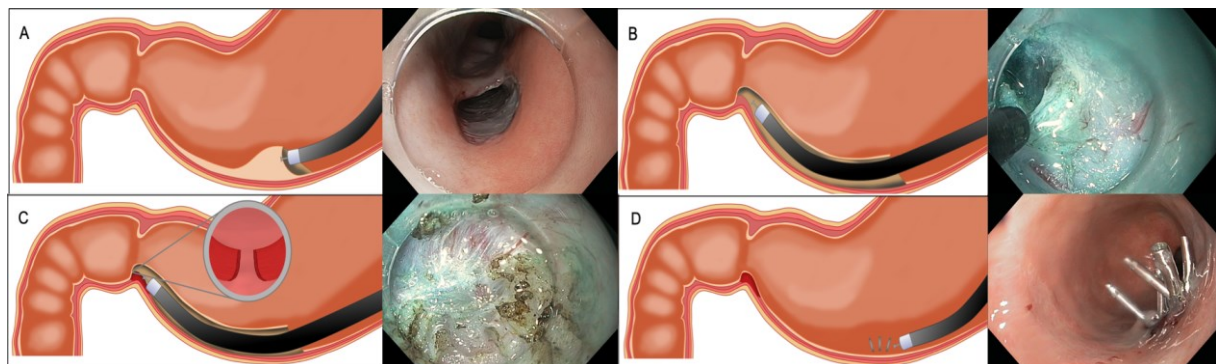
Transpylorický stent **není** v současnosti **akceptovanou metodou** léčby ani selekce pacientů s GP ve smyslu na pylorus cílících terapií (Weusten et al. 2020).



#### 7.3.4 Endoskopická pyloromyotomie

Na principech perorální endoskopické myotomie v jícnu (POEM) (Inoue et al. 2010) a laparoskopické pyloromyotomie se postuloval princip miniinvazivní perorální endoskopické pyloromyotomie (G-POEM). V roce **2013** Khashab et al. publikovali **první lidský případ** řešení refrakterní GP pomocí této techniky (Khashab et al. 2013). První pacient v ČR byl touto technikou léčený v r. 2015 na Klinice hepatogastroenterologie v IKEM Praha a na Slovensku byla první G-POEM provedená v roce 2016 ve FN Trnava. Samotná endoskopická pyloromyotomie se skládá ze 4 základních kroků popsanych na obrázku 6.

**Obr. 6:** Schématické znázornění G-POEM: A) incize sliznice a submukózní tunelizace B) identifikace pylorického svěrače, C) kompletní pyloromyotomie, D) uzávěr mukozotomie klipy (vlastní schématický nákras jednotlivých kroků a jim odpovídajících endoskopických nálezů, archiv MUDr. Rastislav Hušťák, FN Trnava)



První retrospektivní studie s limitovaným počtem pacientů a bez kontrolní skupiny přinesly povzbudivé výsledky. Khashab et al. provedl multicentrickou nerandomizovanou studii pojednávající o účinnosti a bezpečnosti G-POEM. Úplnou symptomatickou odpověď mělo 86% pacientů s dobou sledování 5,5 měsíce, scintigrafie se normalizovala u 47% a zlepšila u 35% pacientů. Technická úspěšnost G-POEM byla 100%, přičemž u 6,7% pacientů se vyskytly komplikace (Khashab et al. 2017).

Meta-analýza účinnosti G-POEM (2015 – 2019) poukazovala 83.9% úspěšnost zlepšení symptomů (Spadaccini et al. 2020). Limitace analyzovaných studií byly: a) retrospektivní charakter, b) nerovnoměrné zastoupení jednotlivých etiologií GP, c) krátké období sledování, d) nejednotná interpretace efektivity léčby a e) chybění studií srovnávajících G-POEM s jinými metodami léčby (Gonzalez et al. 2017)(Rodriguez et al. 2018)(Landreneau et al. 2019)(Strong

et al. 2019). V roce 2019 byla publikovaná retrospektivní studie srovnávající G-POEM s laparoskopickou pyloroplastikou, která prokázala signifikantní zlepšení GCSI a scintigrafie po obou procedurách ( $p = 0,907$ ), ale G-POEM měla nižší riziko perioperačních komplikací a trvala kratší dobu (Landreneau et al. 2019).

I naše skupina publikovala výsledky pilotního projektu realizovaného 2015 – 2017, které dokumentovaly klinické zlepšení u 8/9 (89%) pacientů, přičemž klinické zlepšení bylo definované jako pokles GCSI o  $> 50\%$  oproti vstupním hodnotám (Hustak et al. 2020). U všech pacientů došlo ke zlepšení, resp. normalizaci scintigrafie.

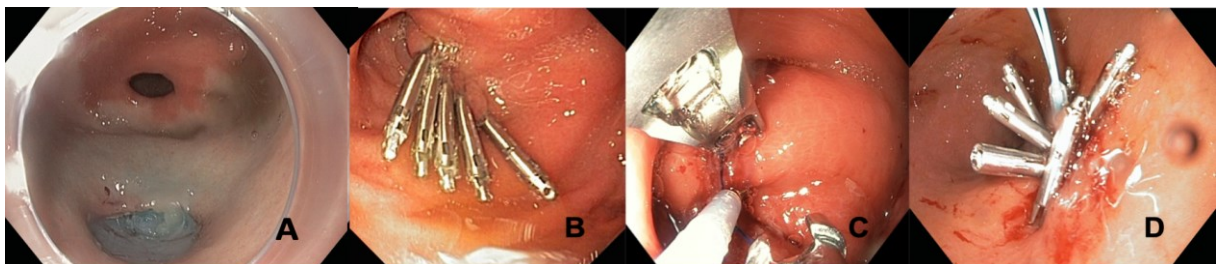
Vosoughi et al. nedávno publikovali multicentrickou prospektivní studii, kde léčebný efekt roku po G-POEM byl přítomný u 56% pacientů. Nižší účinnost G-POEM může být vysvětlená zařazením většího počtu pacientů s idiopatickou GP (která v principu na tuto léčbu odpovídá nejhůře). Diabetickou GP trpělo nejméně pacientů ( $n = 19$ ; 23,8% a predominantně se jednalo o DM 2. typu). Za pomoci modelu logistické regrese autoři určili, že pacienti se vstupním GCSI  $> 2,6$ , retencí  $> 20\%$  v 4. hodině GES a s léčebným efektem (definovaným jako pokles celkového GCSI o 1 bod a zároveň pokles závažnosti symptomů o 25% v prvních dvou subskóre) v 1. měsíci po G-POEM si udrželi léčebný efekt i rok po proceduře. Zároveň, nebyl-li přítomný léčebný efekt po 1. měsíci, nedošlo ke klinickému zlepšení ani po roce (79% vs 30%,  $p < 0,001$ ) (Vosoughi et al. 2022).

I dle posledních doporučení ESGE (září 2020) je možné tuto zatím experimentální metodu léčby zvážit u pacientů se závažnou GP (definovanou jako GCSI  $> 2,3$ ) v terciárních centrech v rámci klinických studií, přičemž ideálním kandidátem je pacient s pylorospasmem (Weusten et al. 2020). Změnu postavení G-POEM v algoritmu léčby GP by měly změnit výsledky jednoho z projektů této dizertační práce, které byly publikované v prestižním časopise „Gut“ (Martinek et al. 2022).

G-POEM se zdá být bezpečnou procedurou, riziko závažných komplikací je velmi nízké. V literatuře nebyla hlášena úmrtí přímo vázaná na proceduru. Nejčastějšími komplikacemi byly krvácení a leak v místě mukozotomie. Ve snaze předejít závažným komplikacím (např. peritonitidě) je kruciólním krokem adekvátní uzávěr mukozotomie. K uzávěru incize žaludeční sliznice bylo popsáno několik metod (endoskopické klipy, endoskopická sutura, „over-the-scope“ klipy nebo techniky založené na kombinaci klipů a tzv. endoloop-u (KING closure, obrázek 7, str. 35). Klipy jsou nejčastěji používanou metodou (Dacha et al. 2017)(Kahaleh et al. 2018). Neexistují však žádné srovnávací studie hodnotící účinnost různých technik uzávěru

po G-POEM. Pouze jedna retrospektivní studie srovnávala endoskopickou suturu s endoskopickými klipy v jícnu po E-POEM (esofageální = jícnový POEM) pro achalázii (Pescarus et al. 2016). Autoři prokázali, že obě metody jsou stejně efektivní a bezpečné, ale endoskopická sutura byla finančně náročnější. Navzdory tomu, že POEM a G-POEM jsou podobné techniky, existují rozdíly při uzavěru mukozotomie. Sliznice a stěna žaludku jsou mnohem silnější, jsou proto i méně poddajné při uzavěru klipy. Příčná incize (používaná v některých centrech) může být hůře uzavíratelná pomocí klipů nežli incize podélná jako u pacientů po E-POEM, kde je jednodušší držet klip kolmo k incizi. I ESGE doporučení odkazují na chybějící data v této problematice (Weusten et al. 2020)

**Obr. 7:** Techniky uzavěru mukozotomie po G-POEM: A) Endoskopický pohled na příčnou incizi, B) uzávěr incize pěti klipy, C) uzávěr incize pomocí endoskopické sutury (OverStitch), D) uzávěr incize použitím endoloop-u a klipů (tzv. KING closure)(archiv, MUDr. Rastislav Hušťák, FN Trnava)

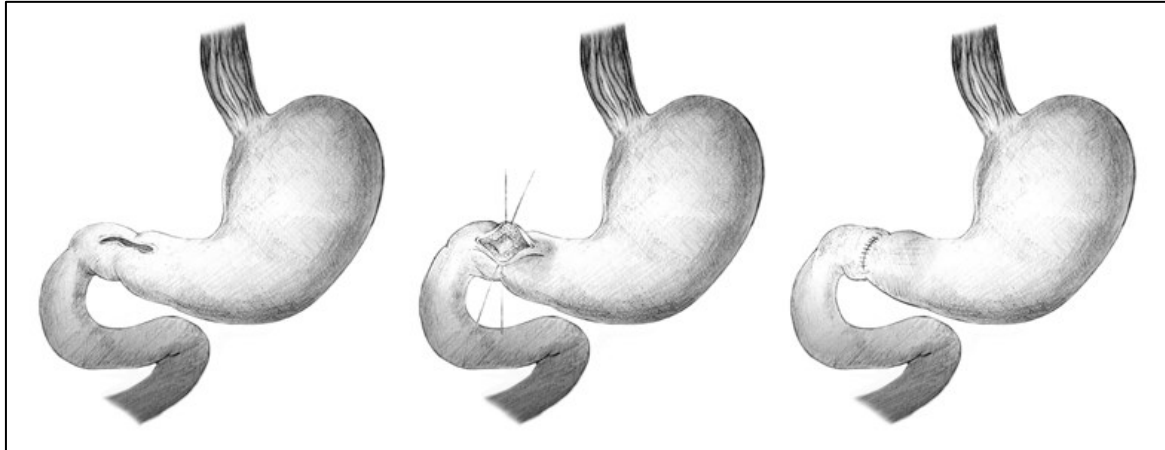


## 7.4 Ostatní metody léčby

### 7.4.1 Chirurgické metody

V léčbě refrakterní GP se etablovalo několik chirurgických technik, od totální a subtotální gastrektomie jako „ultimum refugium“ až po miniinvazivní pyloromyotomii, resp. pyloroplastiku, které jsou realizovatelné otevřenou cestou nebo laparoskopicky (Jones and Maganti 2003)(Hibbard, Dunst, and Swanström 2011). Nejčastěji se používá pyloroplastika dle Heineke-Mikulicze (obrázek 8).

**Obr. 8:** Schématické znázornění principu pyloroplastiky dle Heineke-Mikulicze. Podélné protěť pylorického svěrače ze strany serózy a jeho příčné sešití (vlastní nákres MUDr. Rastislav Husťak, použitý v knize: Špičák J, Novinky v gastroenterologii III, GRADA, 2022)



U 28 pacientů po laparoskopické pyloroplastice (LP) se prokázalo zlepšení symptomů po 1 měsíci, snížilo se užívání prokinetik (z 89% na 14%;  $p < 0,0001$ ) a normalizovala se GES u 71% pacientů (Hibbard et al. 2011). I při LP se vyskytují komplikace. Ve větší studii ( $n= 177$ ) se vyskytlo celkově 6,8% komplikací, přičemž čtyři pacienti vyžadovali laparoskopickou revizi dutiny břišní (Shada et al. 2016).

Problémem většiny dostupných studií s LP je jejich retrospektivní charakter a chybějící kontrolní skupina. Na druhé straně efekt pyloroplastiky může být dlouhotrvající (až u 80% pacientů), přičemž malá část (10%) non-respondérů může využít gastrickou stimulaci nebo dospěje vzácně k subtotální gastrektomii. Obecně vzato, laparoskopická pyloromyotomie a pyloroplastika ve světle evidence based medicine nemají dostupné RCT ani „open-label“ prospektivní studie, které by jasně prokázaly jejich účinnost. Pokud však bude G-POEM účinný, je zjevné, že endoskopická pyloromyotomie a laparoskopická myotomie/plastika v podstatě provádějí různým způsobem obdobnou intervenci, a proto je možné předpokládat podobný efekt. Nicméně laparoskopie bude ve srovnání s endoskopickou procedurou vždy invazivnější metodou.

#### 7.4.2 Gastrická elektrostimulace

Vyjma dysfunkce pyloru se z patofyziologického hlediska při vzniku GP uplatňuje i globální hypomotilita žaludku. Hypotéza tvrdící, že zlepšením globální hybnosti žaludku generováním nízké-amplitudového elektrického proudu selepší i symptomy GP, vedla k vývoji gastrické elektrostimulace již v devadesátých letech minulého století. Gastrická elektrostimulace (Enterra Therapy System, Medtronic, Inc.) není tedy úplnou novinkou v léčbě GP a v klinické praxi v USA je schválena již od roku 2000. Generuje impulzy s frekvencí 12 cyklů za minutu. Placebem kontrolovaná studie (s cross-over designem, ON/OFF režim zapojení Enterra systému) ale nepotvrdila významný terapeutický benefit, i když u části pacientů došlo ke zmírnění intenzity nauzey a zvracení v režimu „ON“ a částečnému zlepšení evakuace žaludku (Abell et al. 2003)(Maranki et al. 2008). Pilotní, open-label analýza potvrdila, že pacient s diabetickou GP je lepším kandidátem zavedení gastrické stimulace než pacient s idiopatickou GP (Maranki et al. 2008). Proto se koncept kombinace nejenom laparoskopické, ale třeba i endoskopické pyloromyotomie, a současné implantace gastrické elektrostimulace zdá být logickým krokem v řešení GP (pylorické dysfunkce i gastrické hypomotility). Tato úvaha se částečně potvrdila na limitovaném počtu pacientů (n= 24), s relativně krátkou dobou sledování (průměr 17, rozmezí 3 – 38 měsíců), kde po LP se současnou implantací gastrické elektrostimulace došlo u 71% pacientů k symptomatickému zlepšení a u 60% k normalizaci GES žaludku (Davis et al. 2017).

Nedávná „propensity score-matched“ studie poukázala na lepší a dlouhodoběji trvající klinický efekt G-POEM oproti gastrické elektrostimulaci: 86,5% vs 71,6% (1 rok po zákroku) a 76,6% vs 53,7% (po 2 letech). Pacienti s idiopatickou GP reagovali na léčbu nejhůře. Zajímavým výsledkem bylo i nižší riziko rekurence (o 60%) po G-POEM (Shen et al. 2020).

#### 7.4.3 Další metody

V open-label studii (bez kontrolní skupiny) se 17 pacienty neinvazivní vagální stimulace (s frekvencí 2 x 2 minuty za den) po dobu 1 měsíce vedla ke zlepšení symptomů u pacientů s mírnou a středně těžkou idiopatickou GP (Gottfried-Blackmore et al. 2020).

Nasogastrickou sondu je možno využít jako jednoduchou, finančně nenáročnou metodu a dočasně přemostující léčbu k některé z výše uvedených metod. K zabezpečení nutrice je preferováno zavedení jejunální vyživovací sondy (orální cestou) nebo jako perkutánní gastrostomie (PEG) rozšířená o jejunální extenzi (PEG - PEJ).

## 7.5 Shrnutí

Lze tedy shrnout, že gastroparéza je ve své těžké formě až devastující, a hlavně obtížně léčitelné onemocnění. Ačkoliv existuje několik terapeutických přístupů, žádný z nich nezískal prioritu ve smyslu nejúčinnější terapie a v praxi je nezbytné tyto přístupy kombinovat a samozřejmě začínat s konzervativními postupy a teprve později navazovat s invazivnějšími terapiemi. Ne zcela ideální situace při léčbě GP vyplývá i z mnohem hůře prozkoumané patofyziologie tohoto onemocnění, kdy je pravděpodobné, že patofyziologie gastroparézy může být odlišná v závislosti na etiologii. Díky rozvoji miniinvazivních endoskopických technik v klinické praxi se začala testovat účinnost a bezpečnost endoskopické pyloromyotomie, tzv. G-POEM, a díky tomu se začala soustředit větší pozornost na fyziologii a patofyziologii pyloru a jeho roli při vzniku GP. Díky předběžným výsledkům se zdá, že pylorospasmus hraje větší či menší roli u větší části pacientů s GP. Tato skutečnost může vést k rozšíření spektra léčebných metod u pacientu s GP ve smyslu většího využití na pylorus cílících terapií. Této problematice se v zásadě věnujeme v mé dizertační práci.

Ne zcela účinné možnosti řešení pacientů s těžkou formou gastroparézy a nedostatek kvalitních studií v problematice miniinvazivního řešení nás vedly k postulování následujících hypotéz (viz dále).

## 8 HYPOTÉZY

1. Pylorospasmus hraje významnou roli u pacientů s gastroparézou a v důsledku jeho uvolnění selepší symptomy gastroparézy a/nebo se urychlí evakuace žaludku.
2. Metoda impedanční planimetrie umožňuje zhodnotit změnu v distenzibilitě pyloru po G-POEM oproti stavu před zákrokem.
3. Po G-POEM dochází k urychlení evakuace žaludku.
4. Endoskopická pyloromyotomie (G-POEM) je bezpečnou metodou u pacientů s těžkou gastroparézou.
5. Endoskopická sutura a klipy jsou účinnými metodami uzávěru slizniční incize po G-POEM.

## 9 CÍLE PRÁCE

1. Realizace randomizované a „sham“ kontrolované studie sledující účinnost G-POEM u pacientů s těžkou a refrakterní formou GP.
2. Zhodnocení objektivních parametrů evakuace žaludku při scintigrafii a parametrů impedanční planimetrie pylorického svěrače (DI - index distenzibility, CSA - plocha průřezu) a analýza možné predikce úspěchu léčby u pacientů po G-POEM.
3. Zhodnocení bezpečnosti G-POEM.
4. Srovnání účinnosti dvou typů uzávěru slizniční incize (klipy vs endoskopická sutura).

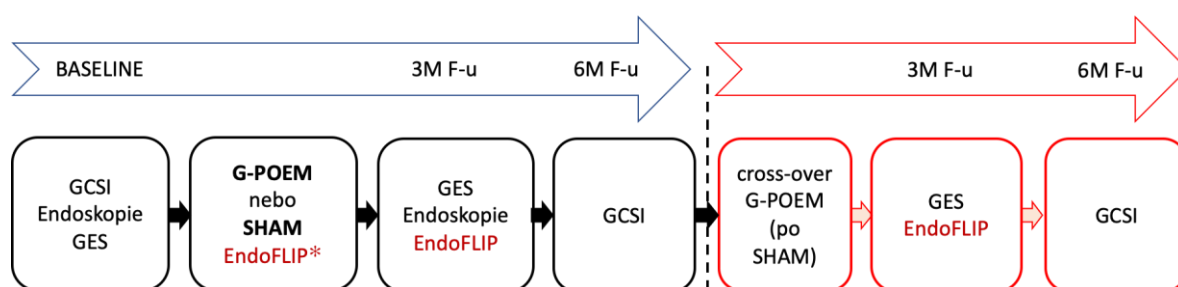
## 10 METODY

### 10.1 ÚČINNOST G-POEM U NESELEKTOVANÝCH PACIENTŮ S TĚŽKOU FORMOU GASTROPARÉZY

#### 10.1.1 Design

Jednalo se o multicentrickou, placebem (sham procedura = endoskopické vyšetření horního trávicího traktu v celkové anestezii) kontrolovanou studii srovnávající klinický efekt endoskopické pyloromyotomie u pacientů se závažnou GP. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii. Pacienti byli sledovaní po dobu 6 měsíců, kdy jim byla následně odhalena alokace do jedné ze skupin (G-POEM vs sham) a pacientům v sham skupině byl nabídnut G-POEM (cross-over část), nedosáhli-li terapeutického efektu. Tito pacienti byli sledovaní dalších 6 měsíců. Schématické znázornění designu studie je na obrázku 9.

**Obr. 9:** Schématické znázornění designu studie



**Zkratky:** Baseline – vstupní hodnoty, GCSI – gastroparesis cardinal symptom index, G-POEM – gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie, EndoFLIP – impedanční planimetrie, sham – placebo procedura, M – měsíc, F-u – follow up kontrola (vizita).

\*U pacientů v G-POEM skupině se EndoFLIP měření uskutečnilo před, těsně po a ve 3. měsíci po G-POEM (včetně těch po cross-over G-POEM), v sham skupině se uskutečnilo před a další ve 3. měsíci po proceduře.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1. Randomizace byla stratifikovaná podle centra (kde se G-POEM realizoval), pohlaví a etiologie GP, v blocích po šesti. Alokační doba byla odhalena před zákrokem těsně po uvedení pacienta do celkové anestezie. Protokol studie byl schválený etickými komisemi obou pracovišť (IKEM, FN Trnava), byl registrovaný (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03356067>) a byl v souladu s Helsinskou deklarací.



### 10.1.2 Pacienti

Mezi listopadem 2017 a únorem 2021 bylo pacientům starším 18 let se závažnou GP na Klinice hepatogastroenterologie IKEM (Praha) a na Gastroenterologickém oddělení FN Trnava (Trnava) nabídnuta účast v této studii. Diagnóza závažné GP byla definovaná na základě validovaného symptomatického skóre GCSI > 2,3 a všichni pacienti měli patologickou vstupní scintigrafii žaludku (retence Tc-99 m > 60% v 2 hodinách a/nebo  $\geq$  10% reziduální aktivity ve 4. hodině). Zařazení byli pacienti s diabetickou, post-chirurgickou a idiopatickou GP. Tabulka 5 sumarizuje všechna kritéria k zařazení ev. nezařazení pacienta do studie.

**Tab. 5:** Vstupní a vylučující kritéria

Vstupní kritéria
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Refrakterní (6 měsíců) a těžká (GCSI &gt; 2,3) GP, s potvrzenou patologickou scintografií žaludku (provedenou minimálně 4 měsíce před zařazením)</li><li>○ Abnormální scintigrafie s potvrzenou retencí Tc-99 m &gt; 60% v 2. hodině a/nebo <math>\geq</math> 10% reziduální aktivity ve 4. hodině vyšetření</li><li>○ Selhání konzervativních způsobů léčby</li><li>○ Věk &gt; 18 let</li></ul>
Vylučující kritéria
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Bez předchozího užití alespoň jednoho z dostupných prokinetik</li><li>○ Současné užívání některého z anticholinergních preparátů, GLP-1* nebo analogů amylinu*</li><li>○ Aktivní léčba opioidy nebo užívání opioidů min. 1 rok před zařazením do studie</li><li>○ Pacienti po Billroth I alebo II resekci, ezofagektomii s rekonstrukční operací žaludku tzv. „gastric pull-through“</li><li>○ Předchozí pyloromyotomie nebo pyloroplastika</li><li>○ Známá eozinofilní gastroenteritida</li><li>○ Pylorická (nebo intestinální) organická obstrukce (striktura apod.)</li><li>○ Závažná koagulopatie</li><li>○ Jícnové nebo gastrické varixy a/nebo portální gastropatie</li><li>○ Pokročilá cirhóza jater (ve stádiu Child-Pugh B nebo C)</li><li>○ Aktivní peptická choroba gastroduodena</li><li>○ Těhotenství nebo šestinedělí</li><li>○ Maligní nebo premaligní onemocnění žaludku (dysplazie, karcinom žaludku, GIST); pacienti s anamézou některé z uvedených nemocí po jejich vyléčení mohli být zařazení</li><li>○ Špatně (nedostatečně) kompenzovaný diabetes mellitus</li><li>○ Ruminační syndrom, mentální anorexie či bulimie</li><li>○ Závažná obštipace</li><li>○ Neschopnost podepsat informovaný souhlas</li></ul>

\* Léčba diabetu pomocí analogů amylinu nebo analogů GLP-1 může vést ke zpomalenému vyprazdňování žaludku (Camilleri et al. 2013).

### 10.1.3 Intervence a sledování

Všichni pacienti byli přijati do nemocnice den před intervencí a ke kontrole žaludku byla provedená endoskopie horního trávicího traktu s odstraněním případných zbytků stravy. V den zákroku, až po uvedení do celkové anestezie, byla studijní koordinátorkou otevřena obálka s alokací pacienta do aktivní nebo placebo skupiny. Pacienti randomizovaní do G-POEM podstoupili endoskopickou pyloromyotomii (v celkové anestezii), jež se skládala ze čtyř hlavních kroků: (1) submukózní injekce následovaná slizničním řezem 4 – 5 cm proximálně od pylorického kanálu, (2) vytvoření submukózního tunelu směrem k pylorickému svěrači, (3) kompletní myotomie 2 – 3 cm dlouhá a (4) uzávěr mukozotomie endoskopickým šicím systémem nebo endoskopickými klipy (obrázek 6, str. 33). Pacienti randomizovaní do sham skupiny podstoupili endoskopické vyšetření horního trávicího traktu v celkové anestézii trvající minimálně 40 minut. Všechny procedury vykonával jeden zkušený endoskopista s dostatečnými zkušenostmi v submukózní endoskopii. Před zákrokem pacienti dostávali parenterální antibiotika (nebo placebo roztok v kontrolní skupině) a po zákroku byl pacientům podáván inhibitor protonové pumpy (nebo placebo) intravenózně v pooperační dny 0 a 1. Následně všichni pacienti dostávali inhibitor protonové pumpy perorálně po dobu minimálně jednoho měsíce. Většina lékařů, sester a pomocného personálu nebyla informována o léčebné alokaci, bylo tak zaručeno zaslepení pacientů.

Všechny klinické údaje se získávaly při návštěvách ve 3. a 6. měsíci po G-POEM/sham, resp. ve 3. a 6. měsíci po cross-over G-POEM. Symptomatické dotazníky hodnocení závažnosti gastroparézy byly vyplňovány personálem (lékaři), kteří neznali alokaci pacientů. Endoskopické vyšetření horního trávicího traktu, GES a EndoFLIP měření se uskutečnilo 3 měsíce po G-POEM/sham, resp. po cross-over G-POEM. EndoFLIP měření nebylo provedeno u všech pacientů, neboť při zahájení studie nebyla daná technologie k dispozici. Během studie bylo pacientům povoleno užívat prokinetika, antiemetika, antidepressiva, případně další léky dle potřeby. Minimálně 3 dny před GES museli vysadit prokinetika. Žádné intervence v oblasti pyloru nebyly po dobu sledování povoleny.

#### 10.1.4 Cíle studie

Primárním cílem bylo zjistit podíl pacientů s léčebným úspěchem v 6. měsíci po zákroku (ITT analýza). Úspěšnost léčby byla definovaná jako pokles celkového GCSI alespoň o 50% oproti vstupní hodnotě. Sekundární cíle zahrnovaly: a) podíl pacientů s léčebným úspěchem ve 3. měsíci po G-POEM/sham a ve 3. a 6. měsíci po cross-over G-POEM, změny celkového GCSI v jednotlivých skupinách a technické detaily o proceduře.

#### 10.1.5 Statistická analýza

Původně jsme plánovali randomizovat 86 pacientů (43 v každé skupině). Velikost studijní populace z kalkulace při očekávaném terapeutickém úspěchu G-POEM u 50% pacientů oproti úspěšnosti 20% v sham skupině (hladina významnosti 5%, síla studie 80%, přípustná beta chyba 20%, rezerva pro drop-off 15% pacientů). V protokolu byla naplánována průběžná analýza po dokončení šestiměsíčního sledování u 40% (n= 34) pacientů.

Analýza léčebného úspěchu (hlavní cíl), vývoj GCSI, PAGI-SYM skóre a parametry GES byla provedena na základě intention-to-treat (ITT) populace. Chybějící hodnoty byly imputovány pomocí vícenásobné imputace. ITT populace zahrnuje všechny randomizované pacienty a vyhodnocuje je jako členy skupin, do kterých byli randomizováni bez ohledu na to, zda pacienti danou léčbu skutečně obdrželi. Tím je dosaženo zhodnocení léčebného úspěchu nejvíce korespondujícího s praktickou aplikací. Umožňuje odpovědět na otázku: „Jaká je šance na léčebný úspěch u pacienta, pokud se rozhodneme u něj aplikovat danou léčbu?“

Rozdíl účinnost G-POEM v 6. měsíci po výkonu (hlavní cíl) mezi aktivní a kontrolní skupinou byl testován pomocí logistické regrese a výsledná p-hodnota byla posuzována na 5% hladině přípustné alfa chyby. Další výsledky byly prezentovány formou bodových odhadů a 95% intervalů spolehlivosti. Deskriptivní statistika byla použita pro demografický popis pacientů a procedurálních parametrů.

Statistické analýzy byly provedeny pomocí R v.4.1.2.

## 10.2 ZMĚNY PARAMETRŮ IMPEDANČNÍ PLANIMETRIE (ENDOFLIP) A SCINTIGRAFIE ŽALUDKU U PACIENTŮ S TĚŽKOU GASTROPARÉZOU PŘED A PO G-POEM. PŘEDIKTORY ÚSPĚCHU LÉČBY

### 10.2.1 Design

V této analýze prospektivně zařazovaných pacientů podstupujících G-POEM se sledovaly vybrané dynamické parametry pylorického svěrače (index distenzibility – DI, plocha průřezu – CSA) měřené funkční impedanční planimetrií a globální evakuační parametry žaludku (poločas vyprazdňování, % retence ve 4. hodině) pomocí GES. Zařazení pacienti byli součástí randomizované studie (projekt č. 1).

### 10.2.2 Funkční impedanční planimetrie (EndoFLIP)

Distenzibilita pyloru se měřila před zákrokem a dvakrát po G-POEM (bezprostředně po G-POEM a ve 3. měsíci sledování). První dvě měření se uskutečnila v celkové anestezii s podáním i malé dávky opioidů (sufentanilu), třetí měření se uskutečnilo pod sedací midazolamem. EndoFLIP technologie však nebyla k dispozici od začátku projektu, proto měření byla dostupná až od 17. alokovaného pacienta.

K měření byl použit systém EndoFLIP TM 1.0 Impedance Planimetry System (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Systém EndoFLIP sestává z 24 cm dlouhého katétru o vnějším průměru 3 mm a vysoce poddajným balónkem připojeným k jeho špičce obklopující 16 párových impedančních senzorů na katétru a tlakoměru na distálním konci katétru v balónku. Na všechna měření byl použit jednorázový katetr EF - 325N s 8 cm dlouhým balónkem. Katétr byl připojen k monitoru i injekční stříkačce, která automaticky plnila balónek vodivou tekutinou. Katétr byl zaveden do pyloru pod přímou endoskopickou kontrolou, v případě potřeby byla k zavedení katétru přes pylorus použita endoskopická klička nebo speciální kleště. Po dosažení přiměřené polohy se balónek automaticky (ale pod přímým vizuálním dohledem vykonávajícího lékaře) naplnil vodivou tekutinou z 80 ml stříkačky do tří objemů plnění balónu: 30 ml, 40 ml a 50 ml. U každého z těchto objemů byly zaznamenány následující parametry: index distenzibility ( $\text{mm}^2/\text{mmHg}$ ), plocha průřezu pylorického ústí (CSA,  $\text{mm}^2$ ), průměr balónku (mm) a tlak uvnitř balónku (mmHg). Měření se uskutečňovala mezi peristaltickými vlnami a celé měření trvalo v průměru 10 minut.

### 10.2.3 Scintigrafie žaludku

Scintigrafické vyšetření žaludku (GES) byla provedena podle standardního 4 hodinového protokolu a byl použit doporučený nízkotučný pokrm (obsahující vaječný bílek, máslo, džem, pečivo a značené Tc-99m sulfur-koloid). Minimálně 48 až 72 hodin před provedením GES byla vysazena prokinetika a další léky, které mohou ovlivňovat evakuaci žaludku. GES se prováděla vstupně (kritérium zařazení), 3 měsíce po G-POEM a 3 měsíce po cross-over G-POEM.

### 10.2.4 Cíle studie

Zhodnocení vývoje a) vybraných parametrů funkční impedanční planimetrie (DI, CSA) před a po G-POEM, b) evakuace žaludku před a po G-POEM, c) korelace GES a symptomatické odpovědi a d) predikce úspěchu léčby vzhledem k hodnotám GES a funkční planimetrie.

### 10.2.5 Statistická analýza

Základní charakteristiky byly popsány pomocí počtů a procent, průměrů se standardními odchylkami nebo mediánů s rozsahem. V ITT přístupu byly provedeny analýzy GES u všech ze 41 pacientů s chybějícími hodnotami imputovanými pomocí vícenásobné imputace. Analýzy měření impedanční planimetrie byly analyzovány na základě dostupných dat a  $p < 0,05$  byla zhodnocená jako signifikantní.

Statistické analýzy byly provedeny pomocí R v.4.1.2.

## 10.3 BEZPEČNOST ENDOSKOPICKÉ PYLOROMYOTOMIE

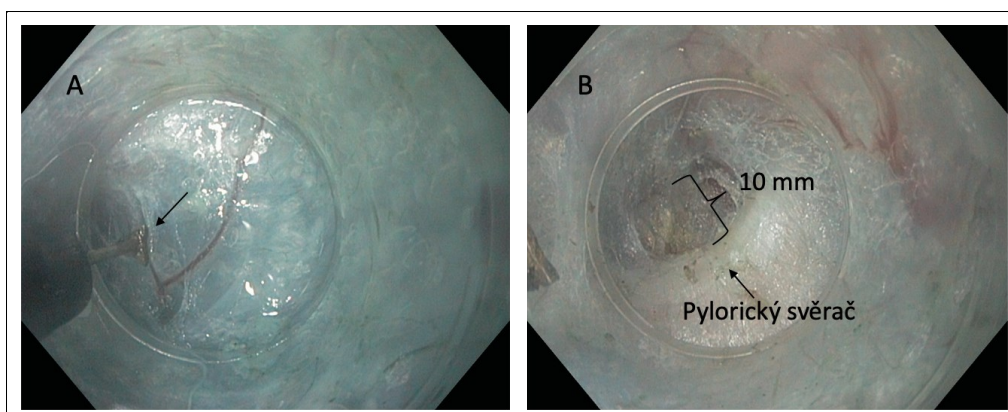
### 10.3.1 Design

Jednalo se o prospektivní sledování výskytu komplikací/nežádoucích účinků u všech pacientů, kteří podstoupili mezi březnem 2015 a prosincem 2022 G-POEM v IKEM nebo FN Trnava.

### 10.3.2 Gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie (G-POEM)

Schematický postup G-POEM je na obrázku 6 (str. 33). Z důvodu minimalizace rizika krvácení byly viditelné cévy preventivně během výkonu koagulovány. Podobně, aby se předešlo perforaci duodena, pokračovalo se v submukózním tunelingu max. 10 mm za pylorický svěrač (obrázek 10). Po výkonu pacienti zůstali na lačno a pokračovalo se podáváním intravenózního omeprazolu. POD 1 byla podána druhá (a poslední) dávka cefalosporinu III. generace a byla provedena kontrolní skioskopie s kontrastem rozpustným ve vodě, aby se vyloučila netěsnost v oblasti uzávěru mukozotomie. V případě netěsnosti byla provedena endoskopie horní části trávicího traktu s dodatečnou intervencí (přidání klipů apod.), aby se zajistil kompletní slizniční uzávěr. Pokud nebyl přítomen leak na RTG POD 1, pacienti mohli pít tekutiny a byli propuštěni ve stejný nebo následující den (POD 2). Až do POD 6 měli pacienti pouze kašovitou stravu. Všichni pacienti pokračovali v užívání inhibitorů protonové pumpy dvakrát denně minimálně jeden měsíc. Tři měsíce po zákroku podstoupili klinickou i endoskopickou kontrolu.

**Obr. 10:** A) Preventivní koagulace cév během submukózního tunelování (šipka) pomocí triangulárního nože (Olympus Triangle Tip Knife), B) detail na hloubku tunelu při G-POEM za pylorický svěrač (šipka) (foto archiv, MUDr. Rastislav Hušťák, FN Trnava)



### 10.3.3 Definice pojmů

Ke zhodnocení peri- a post procedurálních komplikací (adverse event, AE) jsme použili chirurgickou klasifikaci Clavien-Dindo (CDC) (Dindo et al. 2004). Podle CDC byly komplikace klasifikovány jako nezávažné (stupeň I, II) nebo závažné (stupeň IIIa - V) (tabulka 6).

Nežádoucí událost (undesirable event, UE) byla definována jako jakákoli negativní událost související s G-POEM nebo anestezií, tj. i ty události, které nesplňovaly kritéria pro komplikaci. Nežádoucí události zahrnovaly například i bolest, přechodnou horečku apod.

Analyzovali jsme všechny nežádoucí události a ty, které splňovaly kritéria pro komplikaci podle CDC klasifikace, byly označeny jako „skutečné komplikace“ („true AEs“).

**Tab. 6:** Clavien-Dindo klasifikace

<b>Definice:</b> AE je jakákoliv odchylka od normálního pooperačního průběhu	
Grade I	- Jakákoli odchylka od normálního pooperačního průběhu bez nutnosti farmakologické léčby nebo chirurgických, endoskopických či radiologických intervencí - Povolené léčebné režimy jsou: léky jako antiemetika, antipyretika, analgetika, diuretika, elektrolyty a fyzioterapie
Grade II	- Nutnost farmakologické léčby jinými léky, než jsou zmíněny výše - Zahrnuty jsou také krevní transfuze a celková parenterální výživa
Grade III	- Vyžadující chirurgický, endoskopický nebo radiologický zákrok IIIa - zákrok bez celkové anestezie IIIb - intervence v celkové anestezii
Grade IV	- Život ohrožující komplikace (včetně komplikací centrální nervové soustavy) IVa – dysfunkce jednoho orgánu (včetně dialýzy) IVb - multiorgánová dysfunkce
Grade V	- Smrt pacienta

### 10.3.4 Cíle studie

Našimi cíli bylo: a) analyzovat výskyt všech perioperačních a pooperačních nežádoucích událostí u všech pacientů, kteří podstoupili G-POEM na obou pracovištích; b) klasifikovat frekvenci a závažnost skutečných komplikací vázaných na G-POEM podle CDC.

### 10.3.5 Statistická analýza

K analýze byly použity základní metody deskriptivní statistiky.

## 10.4 SROVNÁNÍ ÚČINNOSTI UZÁVĚRU MUKOZOTOMIE POMOCÍ KLIPŮ VS. ENDOSKOPICKÉ SUTURY

### 10.4.1 Design

Provedli jsme prospektivní studii konsektivních pacientů, kteří podstoupili G-POEM pro refrakterní GP v období od listopadu 2017 do února 2021. Od všech pacientů byl získaný informovaný souhlas, protokol byl schválený místní etickou komisí a studie akceptovala zásady Helsinské deklarace. Studie byla registrovaná (ClinTrial NCT: 03679104). Každý pacient byl přiřazen k jedné z metod uzávěrů [endoskopická sutura (ES) nebo klipy]. Alokace do jedné ze skupin se uskutečnila dle uvážení endoskopisty těsně před zákrokem, přičemž byla snaha o dodržení poměru 1:1 pro obě metody.

### 10.4.2 Pacienti

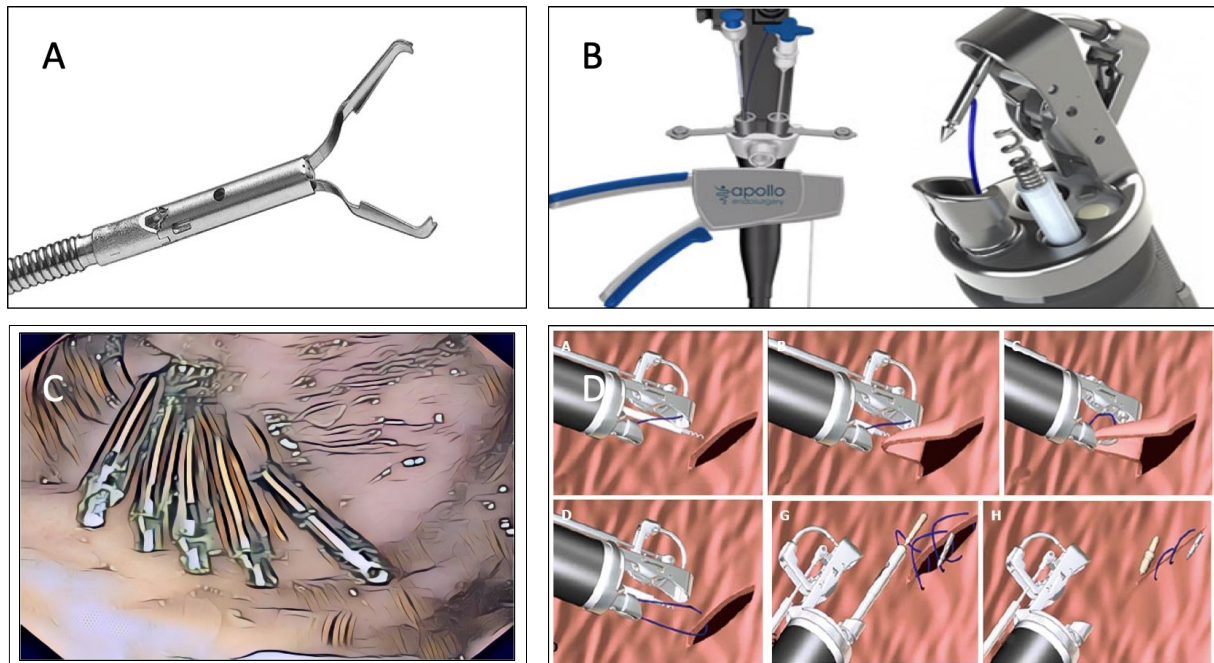
Celkem jsme zařadili 40 pacientů starších 18 let a trpících těžkou a refrakterní GP (GCSI > 2.3 s abnormální GES). Do analýzy byli zařazeni i pacienti z pilotního projektu (10 pacientů), kteří podstoupili G-POEM před náborem do randomizované studie (projekt č. 1), resp. resp. i ti pacienti, kteří nebyli zařazeni do randomizované studie (projekt č. 1).

### 10.4.3 Techniky uzávěru

K uzávěru mukozotomie jsme používali buď jednorázové klipy (Resolution 360™, Boston Scientific, Natick, MA, USA) nebo endoskopickou suturou (ES) (obrázek 11). Při uzávěru s klipy byl čas uzávěru mukozotomie definovaný začátkem manipulace s rozbaleným klipem endoskopickou sestrou až po ukotvení posledního klipu. Při ES byl použitý dvoukanálový endoskop, k naložení jednotlivých sutur byl v ojedinělých případech použit speciální grasper. Každá nová sutura si vyžadovala speciální přípravu k navlečení nové niti fixované s jehlou. Čas uzávěru byl definovaný momentem naložení jehly s vláknem do šicího aparátu až do uzávěru definovaného utážením speciální kotvičky. Jak endoskopista, tak i asistující sestra hodnotili náročnost manipulace s klipy, resp. ES za pomoci jednoduché vizuální analogové stupnice (VAS; 0 – velmi náročné, 10 – velmi jednoduché). V případě netěsnosti místa mukozotomie dle kontrolního RTG byla provedená kontrolní endoskopie s řešením daného nálezu.



**Obr. 11:** Schématické znázornění A) používaného klipu Resolution 360™, B) aparát k endoskopické sutuře (OverStitch, Apollo Endosurgery Inc., Austin, Texas, USA), C) „zipový“ uzávěr incize klipy (vlastní úprava), D) jednotlivé kroky uzávěru incize pomocí endoskopické sutury - upraveno podle (Stavropoulos, Modayil, and Friedel 2015).



#### 10.4.4 Cíle studie

Primárním cílem byl počet pacientů s úspěšným uzávěrem mukozotomie zvolenou (alokovanou) technikou. Úspěšný uzávěr byl definován jako endoskopicky kompletní uzávěr bez netěsnosti (leaku na RTG). Neúspěšný uzávěr byl definovaný jako: a) přítomnost netěsnosti (leaku na RTG) b) nemožnost provedení úplného uzávěru – nezbytnost použití jiné techniky, c) přímé komplikace související s uzávěrem či d) rehospitalizace z důvodu dehiscence. V nezbytném případě (= neúspěšný uzávěr) byla použita záchranná metoda uzávěru incize. Dalšími sledovanými parametry byly a) čas uzávěru, b) jednoduchost manipulace a c) výskyt komplikací.

#### 10.4.5 Statistická analýza

Ke srovnání úspěšnosti uzávěrů mukozotomie byl použit Fisherův exaktní test a intervaly spolehlivosti se počítali pomocí Wilsonovy metody. Pro další srovnání byl použit Fisherův exaktní test pro kategorické proměnné a Mann-Whitney U test pro spojité proměnné. Hodnoty byly považované za statisticky významné při p hodnotě  $< 0,05$ .

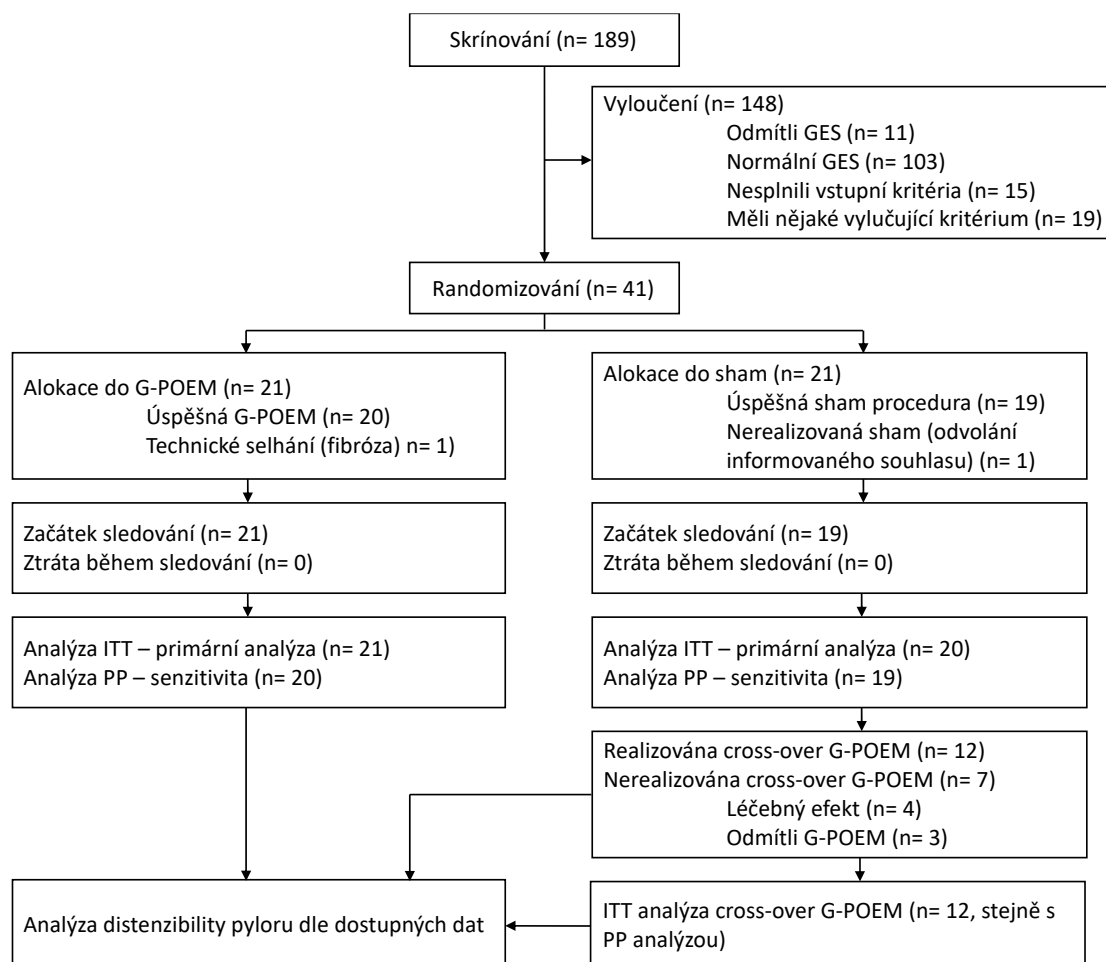
## 11 VÝSLEDKY

### 11.1 ÚČINNOST G-POEM U NESELEKTOVANÝCH PACIENTŮ S TĚŽKOU FORMOU GASTROPARÉZY

Od listopadu 2017 do února 2021 bylo randomizovaných 41 pacientů. Čtyřicet podstoupilo jednu z procedur (21 G-POEM a 19 sham, ITT), přičemž 1 muž (v sham skupině) odvolal informovaný souhlas. Jedna G-POEM nebyla dokončena pro závažnou submukózní fibrózu. Per-protokol populace zahrnovala 39 pacientů (20 G-POEM, 19 sham). Patnácti pacientům (v sham skupině) bez léčebného efektu, byla nabídnutá cross-over G-POEM, a dvanáct z nich souhlasilo s jejím provedením.

Účast ve studii byla zvažovaná u 189 pacientů, z toho 178 (94,2%) podstoupilo GES a pouze 75 (42,1%) z nich mělo patologickou GES. Průběh zařazování je na obrázku 12.

**Obr. 12:** Vývojový diagram průběhu zařazování a randomizace



**Zkratky:** GES – scintigrafie žaludku, G-POEM – gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie, ITT – intention to treat, PP – per protokol (podle protokolu)

Post-chirurgická GP byla následkem fundoplikace nebo re-fundoplikace (n= 12) a laparoskopické Hellerovy myotomie (n= 1). Základní údaje randomizovaných pacientů jsou v tabulce 7.

**Tab. 7:** Vstupní demografické a klinické charakteristiky pacientů

<b>Charakteristika</b>	<b>G-POEM</b>	<b>sham</b>
<b>Počet pacientů</b>	21	20
<b>Pohlaví – počet (%)</b>		
Ženy	11 (52,4)	11 (55,0)
Muži	10 (47,6)	9 (45,0)
<b>Věk – průměr (Q1-Q3) [roky]</b>	43 (30 – 51)	51 (45 – 56)
<b>BMI – průměr (Q1-Q3) [kg/m<sup>2</sup>]</b>	22 (19 – 28)	26 (21 – 28)
<b>Etiologie GP – počet (%)</b>		
Diabetická (DM 1/DM 2)	9 (42,9); (8/1)	8 (40,0); (6/2)
Post-chirurgická	6 (28,6)	7 (35,0)
Idiopatická	6 (28,6)	5 (25,0)
<b>Předchozí léčba – počet (%)</b>		
Metoklopramid	12 (57,1)	10 (50,0)
Itoprid	11 (52,4)	10 (50,0)
Domperidon	9 (42,9)	7 (35,0)
Další prokinetika	3 (14,3)	2 (10,0)
Enterální výživa pomocí nasojejunální/nasogastrické sondy	3 (14,3)	1 (5,0)
Rehospitalizace pro symptomy asociované s GP	8 (38,1)	7 (35,0)
<b>Vstupní GCSI skóre – průměr (Q1-Q3)</b>	3,5 (3,2 – 3,7)	3,2 (2,6 – 3,4)
<b>Vstupní % retence ve 4. hodině GES – průměr (Q1-Q3) [%]*</b>	22 (17 – 32)	26 (16 – 42)
<b>Pre-procedurální DI při 40 ml – průměr (Q1-Q3) [mm<sup>2</sup>/mmHg]†</b>	5,8 (4,8 – 9,8)	5,6 (3,5 – 6,2)

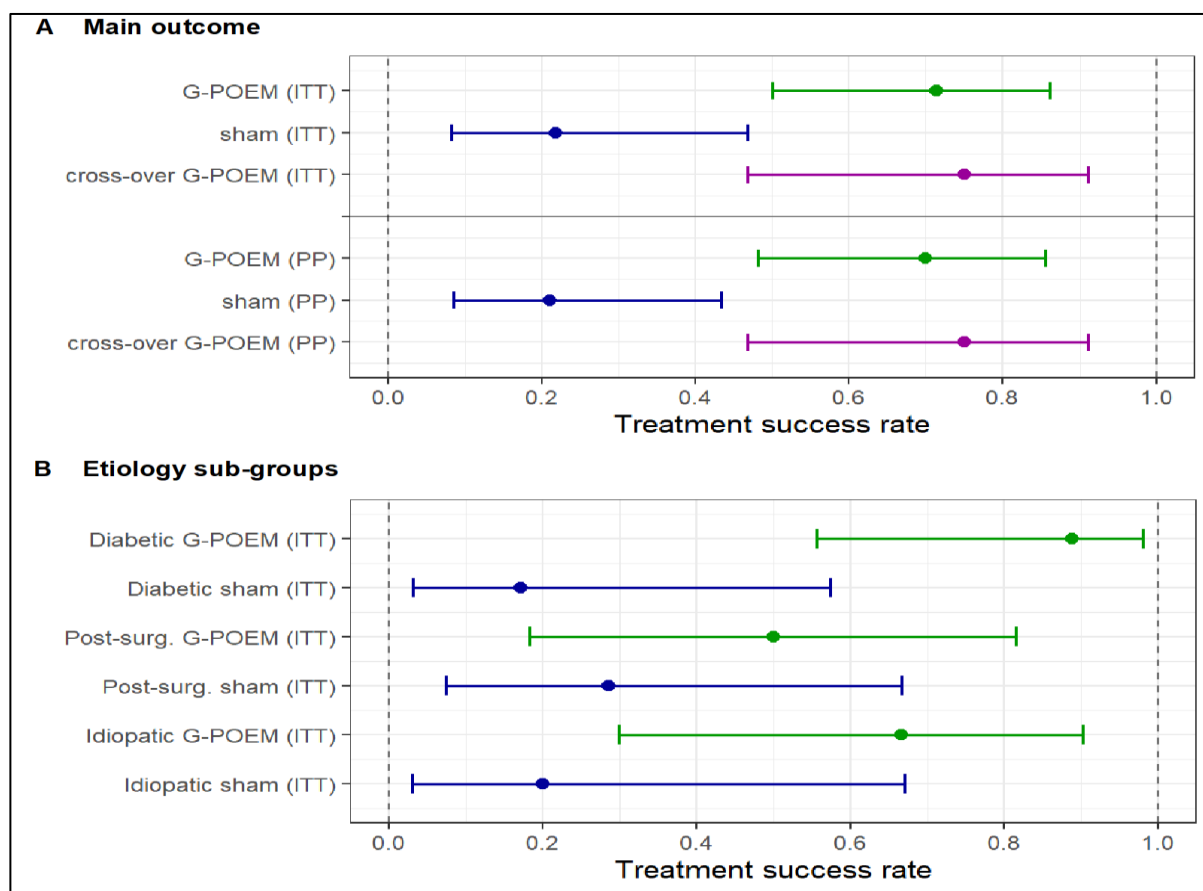
**Zkratky:** BMI – body mass index, DM – diabetes mellitus, GES (gastric emptying study) – scintigrafie žaludku, GCSI – gastroparesis cardinal symptom index, GP – gastroparéza, G-POEM – gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie, Q (quartile) – kvartil

\*GES – pouze pacienti s retencí Tc-99m > 60 % v 2. hodině a/nebo ≥ 10 % ve 4. hodině podle standardizovaného protokolu byli zařazení.

†DI – index distenzibility pyloru je jedním z několika parametrů získaných měření pomocí principu impedanční planimetrie (EndoFLIP). Předpokládá se, že hodnoty <10 mm<sup>2</sup>/mmHg prokazují pylorospasmus. Ne všichni pacienti podstoupili měření EndoFLIP-em, protože metoda nebyla k dispozici, když studie začala.

**Léčebný úspěch** (primární cíl) byl dosažen u 15 z 21 pacientů (71%, 95% CI: 50% – 86%) v G-POEM a u 4 z 20 (22%, 95% CI: 8% – 47%, jeden pacient imputován) v sham skupině v 6. měsíci sledování (obrázek 13). V modelu logistické regrese byla alokace do aktivní skupiny nejvýznamnějším prediktorem úspěchu léčby pro G-POEM (včetně cross-over G-POEM) (OR 9,0; 95% CI: 2,0 – 40,2, p= 0,005) (tabulka 8).

**Obr. 13: A)** Léčebný úspěch v aktivní, sham a cross-over G-POEM skupině po 6 měsících, **B)** Sub-analýza: léčebný úspěch v jednotlivých podskupinách GP



**Zkratky:** G-POEM – gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie, ITT – intention-to-treat, PP – per protokol, success rate – léčebný efekt.

Úspěšnost léčby v 6. měsíci po alokované proceduře (primární cíl), po cross-over G-POEM **(A)** a úspěšnost léčby v podskupinách podle etiologie gastroparézy **(B)**. Graf ukazuje míru úspěšnosti léčby s 95% CI, kde klinický úspěch je definován jako snížení celkového skóre indexu Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI) alespoň o 50 % oproti výchozí hodnotě. U cross-over G-POEM skupiny byla GCSI v 6. měsíci po sham považovaná za výchozí hodnotu.

Výsledky analyzovány podle ITT analýzy (N= 41, N<sub>diab-G-POEM</sub> = 9, N<sub>diab-sham</sub> = 8, N<sub>postchir-G-POEM</sub> = 6, N<sub>postchir-sham</sub> = 7, N<sub>idiop-G-POEM</sub> = 6, N<sub>idiop-sham</sub> = 5).

**Tabulka 8:** Porovnání primární úspěšnosti léčby G-POEM versus sham v 6. měsíci a prediktory úspěchu léčby v 6. měsíci

Proměnné	OR*	95% CI pro OR*	p hodnota
<b>Alokace do skupiny s G-POEM</b>	<b>9,0</b>	<b>2,0 – 40,2</b>	<b>0,005</b>
Mužské pohlaví	4,0	1,0 – 15,8	-
Věk > 47 let	0,69	0,19 – 2,52	-
Vstupní GCSI > 2.6	2,6	0,4 – 16,4	-
Vstupní GES (% retence ve 4. hodině > 20 %)	0,24	0,06 – 0,93	-
Vstupní distenzibilita (DI > 8 mm <sup>2</sup> /mmHg)	3,6	0,5 – 33,6	-
Post G-POEM distenzibilita (DI > 13 mm <sup>2</sup> /mmHg)	6,0	0,66 – 136,8	-

**Zkratky:** CI (confidence interval) – interval spolehlivosti, DI (distensibility index) – index distenzibility, GCSI – gastroparesis cardinal symptom index, GP – gastroparéza, GES (gastric emptying study) – scintigrafie žaludku, OR (odds ratio) – poměr šancí

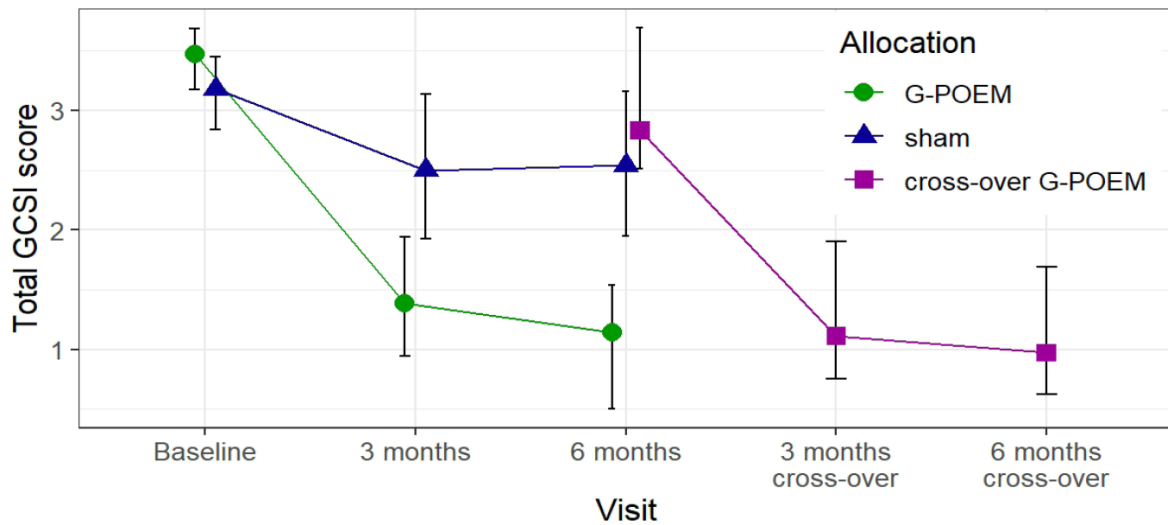
\*Statistická významnost jednoho parametru může být posouzena podle CI pro OR ležící zcela pod (snížená šance na úspěch léčby) nebo nad (zvýšená šance na úspěch léčby) hodnotou 1

Podle per-protokol analýzy (analýzy senzitivity) léčebný úspěch dosáhlo 14 z 20 pacientů (70%, 95% CI: 48% – 85%) v G-POEM skupině a 4 z 19 pacientů (21%, 95% CI: 9% – 43%) v kontrolní (sham) skupině. Tři měsíce po proceduře byl léčebný úspěch přítomný u 57% (95% CI: 36% – 76%) v G-POEM a 22% (95% CI: 8% – 47%) v sham skupině. Devět z dvanácti pacientů (75%, 95% CI: 47% – 91%) dosáhlo léčebný efekt v 6. měsíci po cross-over G-POEM.

U pacientů s diabetickou GP byl léčebný úspěch v G-POEM skupině po 6 měsících přítomný u 8 z 9 pacientů (89%, 95% CI: 56% – 98%), 3 ze 6 (50%, 95% CI: 18% – 82%) s post-chirurgickou GP a u 4 ze 6 (67%, 95% CI: 30% – 90%) s idiopatickou GP. Korespondující počty v sham skupině byly: 1 ze 7 (17%, 95% CI: 3% – 57%, včetně jednoho imputovaného); 2 ze 7 (29%, 95% CI: 7% – 67%) a 1 z 5 (20%, 95% CI: 3% – 67%) (obrázek 13).

Průměr GCSI se v G-POEM skupině kleslo ze 3,5 (95% CI: 3,2 – 3,7) na 1,4 (95% CI: 0,9 – 1,9) ve 3. měsíci a 1,1 (95% CI: 0,5 – 1,5) v 6. měsíci, zatímco GCSI v sham skupině se snížilo z 3,2 (95% CI: 2,8 – 3,4) na 2,5 (95% CI: 1,9 – 3,1) ve 3. měsíci a 2,5 (95% CI: 1,9 – 3,2) v 6. měsíci. Po cross-over G-POEM došlo k výraznému poklesu průměru GCSI z 2,8 (95% CI: 2,5 – 3,7) na 1,0 (95% CI: 0,6 – 1,7) (obrázek 14). Vývoj jednotlivých subscore GCSI je na obrázku 15.

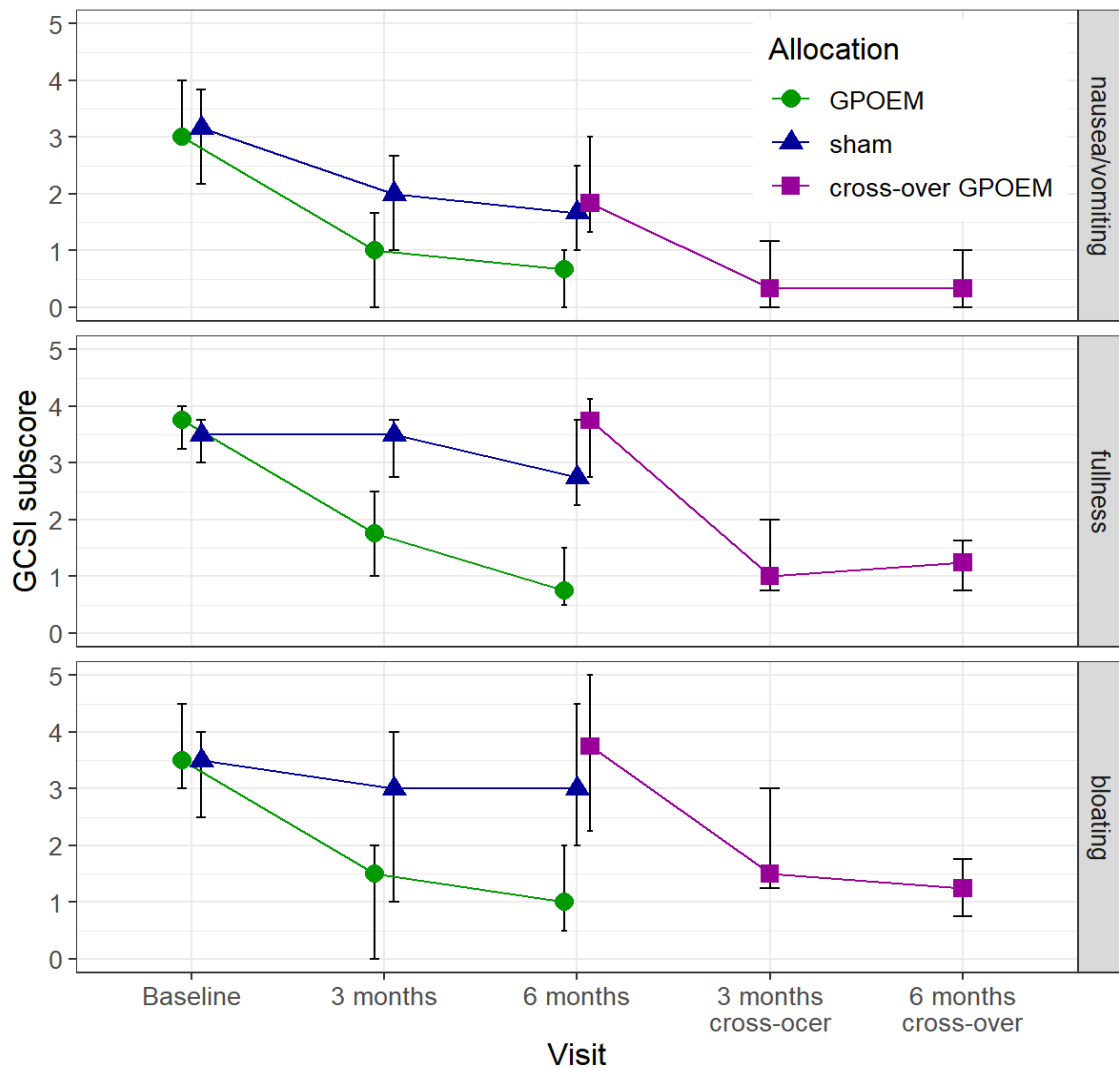
**Obr. 14:** Vývoj celkového GCSI v aktivní, sham a cross-over G-POEM skupinách



**Zkratky:** GCSI – gastroparesis cardinal symptom index, G-POEM – gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie

Bodové odhady mediánů s 95% intervaly spolehlivosti (CI) kalkulované v ITT analýze jsou uvedeny pro pacienty po G-POEM (zelené kroužky, N= 21), sham (modré trojúhelníky, N= 20, imputovaná 1 hodnota (5 %) pro 3. měsíc a 1 hodnota (5 %) pro 6. měsíc) a cross-over G-POEM (fialové čtverce, N= 12). U cross-over G-POEM hodnota po 6 měsících odráží pouze údaje pacientů v této skupině (kteří podstoupili cross-over G-POEM)

**Obr. 15:** Vývoj jednotlivých subskóre GCSI



**Zkratky:** GCSI – gastroparesis cardinal symptom index, G-POEM – gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie, visit – klinická kontrola

Bodové odhady mediánů s 95 % intervaly spolehlivosti vypočítanými na základě dostupných údajů pro pacienty po proceduře G-POEM (zelené kroužky, N=21), sham proceduře (modré trojúhelníky, N=19) a cross-over G-POEM postup (fialové čtverce, N=12). Pro cross-over G-POEM hodnota po 6 měsících odráží pouze data pro pacienty v této skupině (pacienti, kteří podstoupili cross-over G-POEM). Subskóre nevolnost/zvracení (je sestaveno z otázek 1 až 3), pocit plnosti (z otázek 4 až 7) a nadýmání (z otázek 8 a 9) dotazníku GCSI.

Procedurální údaje jsou sumarizované v tabulce 9.

**Tab. 9:** Technické údaje o G-POEM/sham proceduře

	<b>G-POEM</b>	<b>cross-over G-POEM</b>	<b>sham</b>
<b>Délka procedury (minuty)</b>			
Průměr	76	58	55
Standardní odchylka	41	17	9
Median	61	56	55
Minimální	35	40	40
Maximální	185	91	76
<b>Délka myotomie (milimetry)</b>			
Průměr	27	27	-
Standard odchylka	7	4	-
Median	30	30	-
Minimální	25	20	-
Maximální	3	30	-
<b>Propuštění - dny (mean, +/- SD)</b>	4.18 (+/- 1,86)		2.76 (+/- 0,66)

**Zkratky:** G-POEM – gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie, SD – směrodatná odchylka



## 11.2 ZMĚNY PARAMETRŮ IMPEDANČNÍ PLANIMETRIE (ENDOFLIP) A SCINTIGRAFIE ŽALUDKU U PACIENTŮ S TĚŽKOU GASTROPARÉZOU PŘED A PO G-POEM. PŘEDIKTORY ÚSPĚCHU LÉČBY

### *Impedanční planimetrie*

Výsledky změn parametrů funkční impedanční planimetrie sumarizuje tabulka 10 a obrázek 16. Nízký pre-procedurální DI (při 40 ml) (tab. 7, str. 51) ukazuje, že u většiny pacientů byl přítomný pylorospasmus podle aktuálně přijatého kritéria (pylorospasmus = DI <10 mm<sup>2</sup>/mmHg při 40 ml)

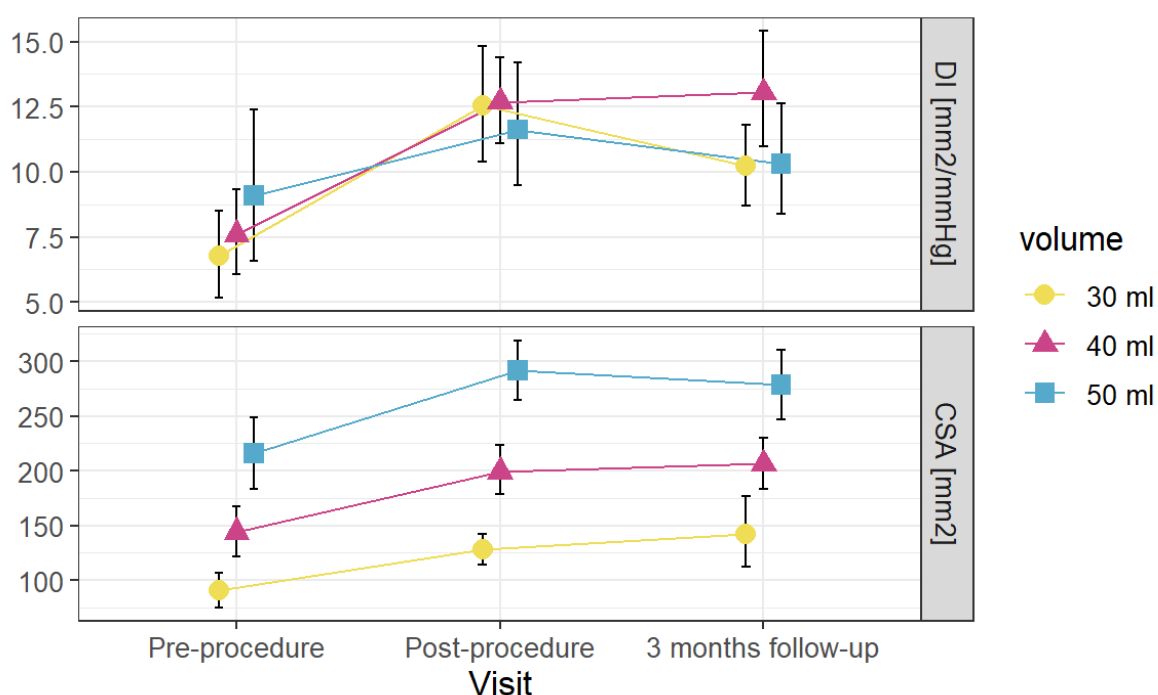
**Tab. 10:** Sledované parametry impedanční planimetrie (G-POEM a cross-over G-POEM spolu)

Proměnné – median (95% CI)	Pre-G-POEM	Post-G-POEM	Kontrola v 3M
DI v mm <sup>2</sup> /mmHg (při 30 ml)	6,8 (5,2 – 8,4)	12,6 (10,3 – 14,9)	10,2 (8,6 – 11,8)
DI v mm <sup>2</sup> /mmHg (při 40 ml)	7,6 (6,0 – 9,3)	12,7 (11,4 – 14,3)	13,1 (11,3 – 15,7)
DI v mm <sup>2</sup> /mmHg (při 50 ml)	9,1 (6,5 – 12,4)	11,6 (9,5 – 14,1)	10,3 (8,2 – 12,4)
CSA v mm <sup>2</sup> (při 30 ml)	91 (75 – 107)	128 (114 – 142)	142 (111 – 176)
CSA v mm <sup>2</sup> (při 40 ml)	144 (125 – 165)	199 (177 – 219)	206 (185 – 234)
CSA v mm <sup>2</sup> (při 50 ml)	216 (180 – 247)	291 (267 – 319)	279 (246 – 306)
Tlak v mmHg (při 30 ml)	14,7 (8,4 – 21,1)	12,1 (6,5 – 19,5)	12,0 (8,4 – 16,0)
Tlak v mmHg (při 40 ml)	24,3 (12,5 – 30,9)	17,3 (11,5 – 19,5)	13,9 (10,1 – 24,6)
Tlak v mmHg (při 50 ml)	30,6 (25,5 – 45,0)	25,7 (16,1 – 36,6)	31,3 (16,7 – 45,0)
Průměr v mm (při 30 ml)	10,9 (7,1 – 14,4)	11,9 (10,7 – 14,4)	10,9 (8,7 – 13,9)
Průměr v mm (při 40 ml)	12,7 (11,2 – 14,9)	15,4 (12,9 – 17,9)	15,0 (12,4 – 16,7)
Průměr v mm (při 50 ml)	17,2 (15,0 – 20,2)	19,1 (15,8 – 22,8)	19,4 (15,2 – 21,7)

**Zkratky:** DI (distensibility index) – index distenzibility, CSA (cross-sectional area) – plocha průřezu, G-POEM – gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie, M – měsíc, ml – mililitr

Index distenzibility (DI) při 40 ml (v  $\text{mm}^2/\text{mmHg}$ ) se zvýšil z výchozí hodnoty 7,6 (95% CI: 6,0 – 9,3) na 12,7 (95% CI: 11,4 – 14,3) bezprostředně po G-POEM a vyšší distenzibilita pyloru oproti vstupním hodnotám trvala i při kontrole ve 3. měsíci (pro všechny G-POEM – včetně cross-over G-POEM). Podobně se zvýšila i CSA po pyloromyotomii. Odpovídající hodnoty pro CSA ( $\text{mm}^2$  při 40 ml) byly 144 (95% CI: 125 – 165), 199 (95% CI: 177 – 219) a 206 (95% CI: 185 – 234) (obrázek 16).

**Obr. 16:** Vývoj měření distenzibility pyloru (DI), plochy průřezu (cross-sectional area, CSA) pomocí impedanční planimetrie pro různé objemy plnění (30, 40 a 50 ml)



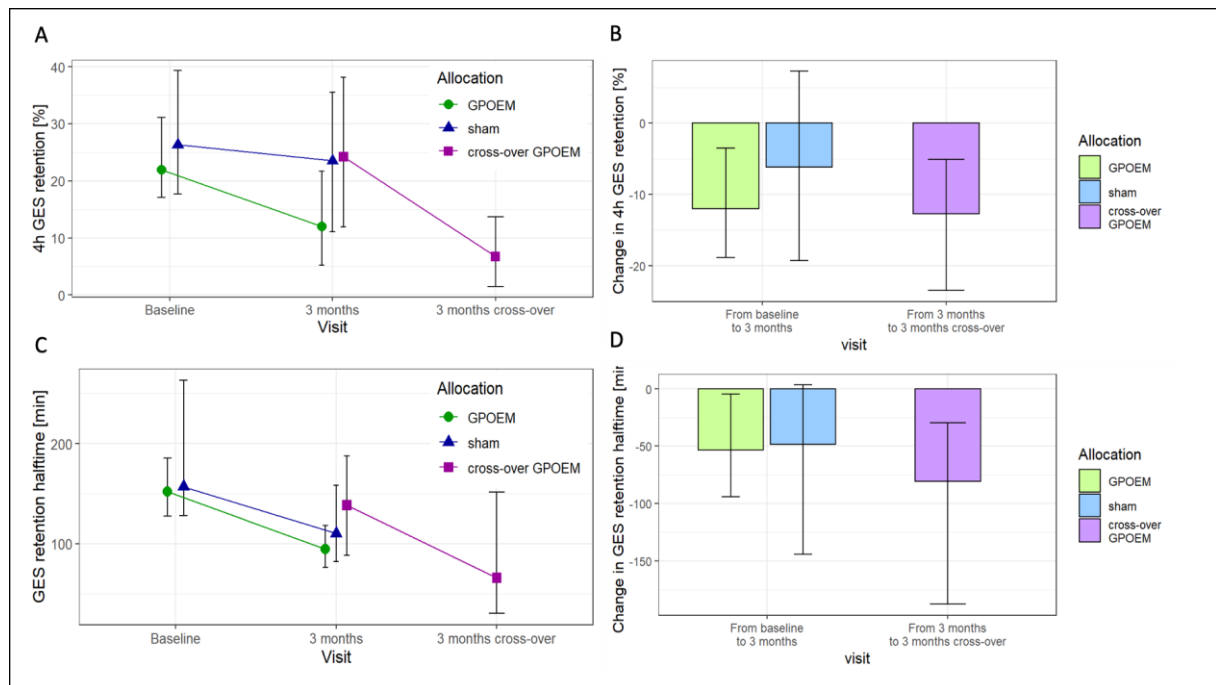
**Zkratky:** DI (distensibility index) – index distenzibility, CSA (cross-sectional area) – plocha průřezu, visit – klinická kontrola

Bodové hodnoty průměrů indexu distenzibility (DI, horní panel) a plochy průřezu (CSA, spodní panel) s 95% intervaly spolehlivosti pro 30 ml (žluté kroužky), 40 ml (růžové trojúhelníky) a 50 ml (modré čtverce) objemy balónku. Obrázek představuje pouze dostupná data; imputační model nebyl použit pro časové body před procedurou, po proceduře a v následných kontrolách, celkem bylo k dispozici 16, 17 a 15 (14 pro 50 ml) hodnot.

## Scintigrafie žaludku

Výsledky změn hlavních parametrů scintigrafie žaludku sumarizuje obrázek 17. G-POEM vedla k významnému zrychlení vyprazdňování žaludku (zelená čára, obr. 17). I u těch po cross-over G-POEM se evakuační schopnost žaludku ve 3 měsíci statisticky výrazně zlepšila (fialová čára, obr. 17).

**Obr. 17:** A) Vývoj % retence GES ve 4. hodině v jednotlivých skupinách (G-POEM, cross-over G-POEM i sham). B) Změny % retence GES ve 4. hodině mezi návštěvami. C) Vývoj poločasu evakuace GES v jednotlivých skupinách (G-POEM, cross-over G-POEM i sham). D) Změny poločasu evakuace GES mezi návštěvami

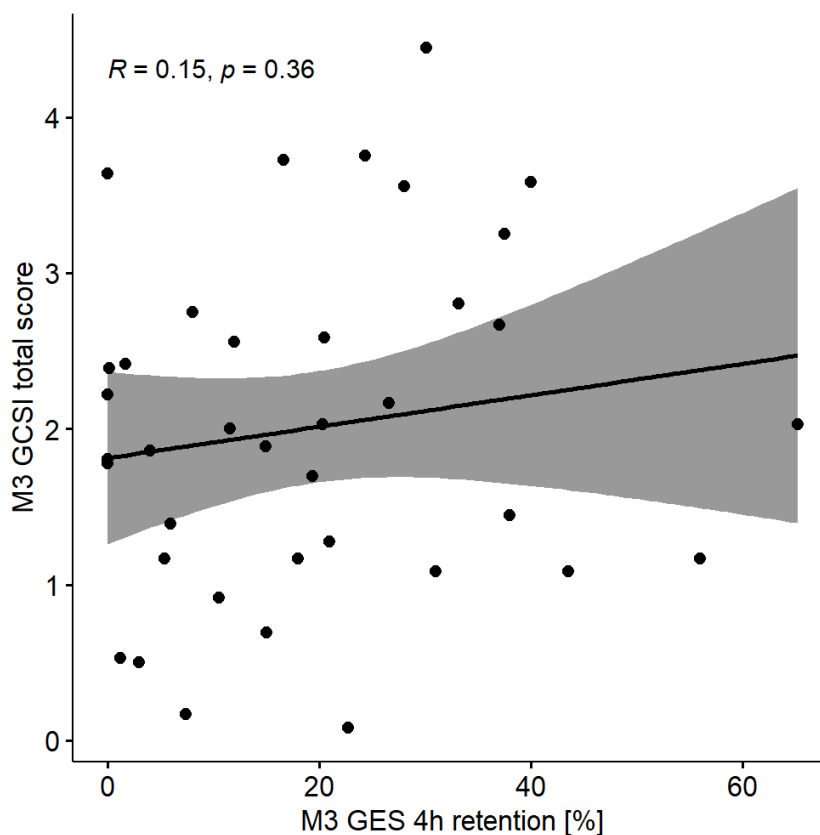


**Zkratky:** GES (gastric emptying study) – scintigrafie žaludku, G-POEM – gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie

Bodové hodnoty mediánů s 95% intervaly spolehlivosti v ITT analýze po G-POEM (zelené kroužky, n= 21), sham (modré trojúhelníky, n= 20) a cross-over G-POEM (fialové čtverce, n= 12). Hodnota po 3. měsících cross-over zobrazuje pouze data pro pacienty, kteří podstoupili cross-over G-POEM.

Nebyla prokázána žádná korelace mezi GCSI a GES ve 3 měsíci po proceduře [ $r = 0,15$ ; (95 % CI  $-0,18 - 0,42$ )] (obrázek 18). Pro omezená data z impedanční planimetrie nebylo možné prokázat případnou korelaci mezi GCSI a vybranými parametry funkční impedanční planimetrie.

**Obr. 18:** Grafické zobrazení korelace mezi celkovým GCSI a retencí GES. Všechny body pro dostupné údaje jsou vyznačeny v grafu spolu s lineární regresní čarou (černá) a odpovídající oblastí intervalu spolehlivosti (tmavě šedá oblast). Skutečnost, že do šedé oblasti lze umístit i sestupující čáru naznačuje, že neexistuje žádná významná korelace mezi GCSI a GES.



**Zkratky:** GES (gastric emptying study) – scintigrafie žaludku, GCSI – gastroparesis cardinal symptom index, M – měsíc

## Prediktory úspěchu léčby

V post-hoc analýze index distenzibility (DI) pylorického ústí  $> 13 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  při 40 ml po G-POEM a vstupní retence radioaktivní látky mezi 10 až 20% v žaludku ve 4. hodině se zdály být možnými prediktory úspěchu G-POEM (tabulka 11).

**Tab. 11:** Prediktory léčebného úspěchu po G-POEM u pacientů v 6. měsíci kontroly (upravené podle tabulky 8, str. 53)

Proměnné	OR*	95% CI pro OR*	p-hodnota
Vstupní GES, % retence ve 4. hodině $> 20 \%$	0,24	0,06 – 0,93	-
Vstupní distenzibilita (DI $> 8 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ ) <sup>*</sup>	3,6	0,5 – 33,6	-
Post G-POEM distenzibilita (DI $> 13 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ ) <sup>+</sup>	6,0	0,66 – 136,8	-

**Zkratky:** DI (distensibility index) – index distenzibility, GES (gastric emptying study) – scintigrafie žaludku, G-POEM – gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie

Každá proměnná byla testována jako prediktor úspěšnosti léčby v samostatném modelu logistické regrese. Analýzy distenzibility byly provedeny na dostupných datech s N= 19 pro vstupní hodnoty a N= 16 pro hodnoty distenzibility po G-POEM.

\*Statistická významnost jednoho parametru může být posouzena podle CI pro OR ležící zcela pod (snížená šance na úspěch léčby) nebo nad (zvýšená šance na úspěch léčby) hodnotou 1.

<sup>\*</sup>Zahrnuje i pacienti v sham skupine, kteří nepodstoupili cross-over G-POEM, data pro 40ml plnění.

<sup>+</sup>Primární G-POEM a cross-over G-POEM kombinované, údaje pro 40ml plnění.

### 11.3 BEZPEČNOST ENDOSKOPICKE PYLOROMYOTOMIE

Celkem bylo provedeno 64 G-POEM zákroků u 63 pacientů (1x re G-POEM). Jeden výkon nebylo možné provést (technical failure) pro těžkou submukózní fibrózu při tunelingu v antru žaludku. 35 výkonů (54,7%) proběhlo zcela bez komplikací, u zbývajících 31 výkonů (45,3%) bylo zjištěno celkem 54 nežádoucích událostí (UE). Celkem se vyskytlo 14 komplikací souvisejících s G-POEM, z toho 7 bylo závažných. Podle CDC jen čtyři ze sedmi byly hodnoceny jako závažné. Podrobnosti jsou uvedeny v tabulkách 12 a 13.

**Tab. 12:** Celkový výskyt komplikací po G-POEM

	G-POEM	CDC - grade
<b>Závažné AE – n</b>		
<b>Periprocedurální</b>		
Prodloužení hospitalizace související s procedurou (poranění sliznice)*	2	II
<b>Postprocedurální</b>		
Potřeba další endoskopické, radiologické nebo chirurgické intervence*	3	IIIa – IIIb
Vřed žaludku s leakem POD 1*	1	IIIb
Dumping syndrom (3 měsíce po G-POEM)*	1	II
Prodloužení nebo nová hospitalizace nesouvisející s G-POEM*	6	-
<b>Život-ohrožující situace / úmrtí</b>	0	-
<b>Celkově</b>	<b>13</b>	<b>-</b>
<b>Celkově závažné AEs související s procedurou*</b>	<b>7</b>	<b>4</b>
<b>Celkově závažné AEs nesouvisející s procedurou*</b>	<b>6</b>	<b>-</b>
<b>Nezávažné AE – n</b>		
<b>Periprocedurální</b>		
Periprocedurální perforace serózy*	2	II
Kapnoperitoneum vyžadující punkci*	2	-
UE související s anestezií (také klasifikované jako AE)*	2	II
<b>Postprocedurální</b>		
Abdominální bolest (nesouvisející s procedurou)*	16	-
Nauzea/zvracení, intolerance příjmu stravy*	12	-
Dekompence achalazie s mykotickou esofagitidou*	1	-
Refeeding syndrom*	1	II
Hypoglykémie/hyperglykémie*	2	-
Febrilita vyžadující podání antipyretické léčby*	1	-
<b>Celkově nezávažné AEs</b>	<b>41</b>	<b>-</b>
<b>Celkově nezávažné AEs související s procedurou*</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>Celkově nezávažné AEs nesouvisející s procedurou*</b>	<b>34</b>	<b>-</b>

**Zkratky:** AE (adverse event) – komplikace, UE (undesirable event) – nežádoucí událost  
G-POEM – gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie, POD – postprocedurální den

**Tab. 13:** Celkový výskyt komplikací (závažných/nezávažných) souvisejících s G-POEM a ich klasifikace podle CDC

	Počet
<b>Procedury s AEs (přímo související s G-POEM)</b>	14/64 (21,9%)
Nezávažné AEs	7/64 (10,9%)
Závažné AEs	7/64 (10,9%)
Fatální AEs	0%
<b>Procedury s AEs podle CDC</b>	
Nezávažné AEs (Grade I a II)	8/64 (12,5%)
Závažné AEs (Grade III – IV)	4/64 (6,3%)
Fatální AEs (Grade V)	0%

**Zkratky:** AE (adverse event) – komplikace, CDC – Clavien-Dindo klasifikace, G-POEM – gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie, grade – stupeň závažnosti

#### **Popis hlavních závažných AE souvisejících s G-POEM**

Pouze 7 závažných komplikací přímo souvisely s G-POEM (10,9%). U jednoho pacienta se objevila intenzivní bolest břicha první den po G-POEM a byl mu diagnostikován žaludeční vřed v blízkosti pyloru, který nekrvácel a byl zvládnut konzervativně. Další dva pacienti měly během G-POEM poranění sliznice v místě myotomie, resp. duodena a z preventivních důvodů zůstaly v nemocnici déle (7 dní). Postprocedurální netěsnosti uzávěru u 2 dalších pacientů byly ošetřeny den po zákroku během endoskopie (přidáním dalších klipů). U jedné pacientky po multiviscerální transplantaci se vyskytlo (na 8. den po G-POEM) gastrointestinální krvácení z velké ulcerace v místě submukózního tunelu. Krvácení bylo úspěšně zvládnuto endoskopicky a podáváním inhibitorů protonové pumpy (IPP). Podrobná anamnéza odhalila, že pacientka přestala užívat IPP týden po G-POEM. U jednoho pacienta se vyvinul středně závažný dumping syndrom 3 měsíce po G-POEM s potřebou hospitalizace. Nezaznamenali jsme žádnou fatální komplikaci.

## 11.4 SROVNÁNÍ ÚČINNOSTI UZÁVĚRU MUKOZOTOMIE POMOCÍ KLIPŮ VS. ENDOSKOPICKÉ SUTURY

Základní demografické údaje analyzovaného souboru jsou v tabulce 14.

**Tab. 14:** Základní demografické údaje

	Klipy	OverStitch
Počet pacientů	20	20
Pohlaví (M / Ž)	8 / 12	11 / 9
Věk (průměr, SD)	51,1 (±13,2)	44 (±14,8)
Etiologie GP (dGP / iGP / pGP)	8 / 5 / 7	7 / 6 / 7
Typ incize (longitudinální/transverzální)	5 / 15	5 / 15
Celkový čas procedury (průměr, rozmezí) min	58 (23 – 91)	71 (40 – 185)
Délka pyloromyotomie (průměr, rozmezí) mm	27,5 (20 – 30)	27,4 (20 – 30)
Propuštění (průměr, rozmezí) dni	2 (1 – 4)	2 (1 – 7)

**Zkratky:** M – muž, Ž – žena, dGP – diabetická gastroparéza, iGP – idiopatická gastroparéza, pGP – post-chirurgická gastroparéza, SD – směrodatná odchylka

### Primární cíl

Všichni pacienti s endoskopickou suturou (ES) (100%; 95% CI: 83,2% – 100%) a 18 pacientů s klipy (90%; 95% CI: 68,3% – 98,8%) měli úspěšný uzávěr mukozotomie ( $p=0,49$ ). Vyskytly se dva neúspěšné uzávěry pomocí klipů. U jedné pacientky bylo potřebné použít záchrannou metodu tzv. KING uzávěr (endoloop s klipy), protože nebyla k dispozici jiná metoda (ES či klip OVESCO). U dalšího pacienta bylo zapotřebí dodatečné naložení dvou klipů z důvodů netěsnosti v oblasti incize v první post-procedurální den. Obě selhání uzávěru mukozotomie klipy se vyskytla u pacientů s podélnými incizemi, nebyly ale zaznamenány žádné závažné (infekční) komplikace.



## Sekundární cíle

Uzávěr pomocí klipů byl rychlejší s průměrným časem 9,8 min (4 – 20) vs. 14,1 min (5 – 21) pro ES ( $p=0,007$ ). Průměrný počet klipů k uzávěru incize byl 6 (IQR; 4 – 19). Pro endoskopistu byla náročnost uzávěru mukozotomie s ES i klipy srovnatelně náročná ( $p=0,30$ ). Uzávěr transverzální mukozotomie s ES byl ve srovnání s podélnou incizí jednodušší ( $p=0,09$ ). Pro asistující sestry nebyla manipulace s oběma metodami uzávěru náročná. Bližší podrobnosti jsou uvedené v tabulce 15. Vyskytly se dva náročnější uzávěry s klipy. Obě skončily úspěšným uzávěrem, při kterém bylo zapotřebí některé klipy před aplikací nových odstranit [v prvním případě bylo nutné použít celkem 15 a ve druhém případě bylo nutné použít celkem 11 klipů, což výrazně prodloužilo čas uzávěru (v prvním případě 15 a ve druhém případě 20 minut)].

**Tab. 15:** Hodnocení náročnosti manipulace se zvolenou technikou uzávěru incize po G-POEM

VAS	Klipy	ES	p- hodnota
Celkové VAS endoskopisty (průměr, IQR)	7 (6 – 7,25)	7,5 (6 – 8,25)	0,30
Uzávěr transverzální mukozotomie	7 (6,25 – 8,75)	8 (6,25 – 9,75)	0,56
Uzávěr longitudinální mukozotomie	7 (5 – 7)	7 (6 – 7)	0,50
Celkové VAS sestry (průměr, IQR)	8 (7 – 10)	9 (6,5 – 10)	0,97

**Zkratky:** VAS – vizuální analogová stupnice, IQR – interkvartilové rozmezí, ES – endoskopická sutura.

Jak endoskopista, tak i asistující sestra hodnotili náročnost manipulace s klipy, resp. ES za pomoci jednoduché vizuální analogové stupnice (VAS; 0 – velmi náročné, 10 – velmi jednoduché)

Ani v jedné skupině se nevyskytly závažné komplikace přímo související s technikou uzávěru incize. Pouze u jedné pacientky (POD 1) se vyskytla malá perforace serózy s leakem na RTG, přičemž se potvrdil hluboký vřed pylorického oblouku, zatímco endoskopická sutura byla intaktní a bezpečná. Tato komplikace měla za následek prodlouženou hospitalizaci (7 dní) s podáváním inhibitorů protonové pumpy, ale bez potřeby chirurgické intervence a bez dlouhodobých zdravotních následků. Jinak se v průběhu tříměsíční doby sledování nevyskytly jiné komplikace.

## 12 DISKUZE

Součástí předkládané dizertační práce byli čtyři na sebe navazující projekty. První byl zaměřený na klinický přínos endoskopické pyloromyotomie u pacientů s těžkou gastroparézou. Druhý sledoval změny objektivních parametrů funkční planimetrie a scintigrafie žaludku u pacientů po endoskopické pyloromyotomii. Třetím bylo sledování výskytu komplikací po G-POEM. Čtvrtý projekt cílil na problematiku bezpečného uzávěru incize po endoskopické pyloromyotomii.

### 12.1 ÚČINNOST G-POEM U NESELEKTOVANÝCH PACIENTŮ S TĚŽKOU FORMOU GASTROPARÉZY

Naše práce jako první v dosavadní literatuře zhodnocuje klinický přínos G-POEM u pacientů s refrakterní gastroparézou. Šest měsíců po G-POEM byl léčebný úspěch pozorovaný u 71% pacientů v aktivní skupině a u 22% v kontrolní skupině (sham proceduře). Kromě toho bylo léčebného úspěchu dosaženo u 75% pacientů po cross-over G-POEM. G-POEM zlepšila vyprazdňování žaludku a vedla ke zvýšení distenzibility pylorického ústí.

Obecně se v patogenezi GP uplatňují dva možné mechanismy: postprandiální hypomotilita žaludku a abnormální kontrola kontraktility pylorického svalů s jeho pylorospasmem. Základní léčba GP sestává ze symptomatických opatření (dietní opatření, antiemetika a nutriční podpora), ale i kauzální léčby zaměřené na předpokládané patofyziologické mechanismy GP (prokinetika, elektrostimulace žaludku, na pylorus cílicí terapie). Navzdory existenci několika terapeutických možností je léčba málo efektivní. Pylorospasmus je považován za důležitý patofyziologický faktor, který byl poprvé popsán již v roce 1986 nálezem zvýšeného klidového pylorického tonu u 60% symptomatických diabetických pacientů (Mearin et al. 1986). Další důkazy pocházejí ze 2 experimentálních studií, které potvrdily problematické vyprazdňování žaludku z důvodu poruchy (non-adrenergně a non-cholinergně řízené) relaxace antropylorické junkce u geneticky upravených myší bez neuronální NO syntetázy a inzulín-dependentní reverzibilní ztráty neuronální NO syntetázy relaxace pyloru u diabetických myší (Watkins et al. 2000). Několik studií poukázvalo na klinickou účinnost terapie cílicí na pylorus včetně G-POEM. V prvních studiích G-POEM vykazovala krátkodobou a střednědobou klinickou účinnost u 56% – 81% pacientů a vedla ke zlepšení evakuace žaludku v mnoha nekontrolovaných studiích (Gonzalez et al. 2017) (Kahaleh

et al. 2018)(Li et al. 2021)(Abdelfatah et al. 2021)(Camilleri et al. 2022)(Vosoughi et al. 2022). Ne všechny studie ale potvrzují hypotézu, že pylorospasmus hraje dominantní roli v patogenezi GP. Značná část pacientů nereaguje na G-POEM a zároveň byla dokumentována částečná účinnost jiných postupů léčby, které neovlivňují tonus pyloru (Jung et al. 2009)(Katzka and Camilleri 2020)(Schol et al. 2021)(Lacy and Cangemi 2021)(Ducrotte et al. 2020). Kromě toho dvě placebem kontrolované studie neprokázaly klinický přínos intrapylorické aplikace botulotoxinu (Arts et al. 2007)(Friedenberg et al. 2008).

G-POEM by měla být indikována u pacientů s prokázaným pylorospasmem. Klíčovou otázkou však je, jak tyto kandidáty selektovat. Bohužel, na základě symptomatologie nelze dané pacienty selektovat, neboť příznaky nejsou pro GP ani pro pylorospasmus nikterak specifické. Navíc není ani známo, zdali různé etiologie GP mají rozdílnou odpověď na pylorus cílicí terapie. Vycházejíc z předchozích i našich výsledků, měření distenzibility pyloru impedanční planimetrií může být v budoucnu slibným nástrojem pro selekci těchto pacientů (Weusten et al. 2020). Nicméně normální hodnoty dodnes nejsou přesně definovány a akceptovány, navíc nebyl definován ani standardizovaný protokol měření pomocí impedanční planimetrie.

Naše analýza prokázala příznivý účinek G-POEM u neselektovaných pacientů se závažnou a refrakterní GP. Nejjasnější to bylo v případě pacientů s diabetickou gastroparézou, zatímco v ostatních podskupinách pacientů s post-chirurgickou a idiopatickou GP byly rozdíly mezi aktivní a sham skupinou číselně nižší a méně zřetelné (a v důsledku menších počtů pozorovaný rozdíl nebyl statisticky významný rozdíl). Za zmínku stojí jedna pacientka s post-chirurgickou GP bez léčebného úspěchu po první G-POEM, kdy až opakovaná G-POEM (re G-POEM, mimo randomizovanou studii) vedla k vynikajícímu efektu (Dražilová et al. 2022). Může to znamenat, že první pyloromyotomie nebyla provedena ideálně, nebo že někteří pacienti můžou vyžadovat dvojitou myotomii tak, jak to bylo dokumentováno v jedné retrospektivní studii (Verga et al. 2022). Pokud by daná pacientka s post-chirurgickou GP měla léčebný efekt po první G-POEM, v dané podskupině by dosáhla pyloromyotomie úspěšnost 67% (95% CI: 30 – 90).

Další prospektivní studie uváděla spíše nevýraznou (56%) klinickou účinnost G-POEM rok po zákroku (Vosoughi et al. 2022). Tento rozdíl mezi naší a touto studií může mít několik vysvětlení. Například v naší analýze měla většina pacientů diabetickou GP (s převahou DM I.

typu) a tato etiologie nejlépe reagovala na pyloromyotomii. Ve zmíněné studii diabetická GP představovala nejmenší podskupinu pacientů (a s převahou DM II. typu).

Naším primárním cílem byl léčebný úspěch definovaný jako minimálně 50% snížení GCSI indexu symptomů ze vstupních hodnot. Naproti tomu v některých předchozích jiných studiích byl léčebný úspěch definován jako pokles v GCSI o alespoň průměr jednoho bodu (Abdelfatah et al. 2021)(Gregor et al. 2021)(Vosoughi et al. 2022)(Kamal et al. 2022). Toto je zapotřebí chápat jako relativně nízkou prahovou hodnotu, která může být chápána jako spontánní zlepšení či dosahovat úrovně placebo efektu. Například snížení celkového GCSI z 3,2 na 2,2 po pyloromyotomii stále představuje významné reziduální těžkosti pacienta. Definice naší hranice léčebného efektu nastavuje v literatuře jednu z nejvyšších hranic, která je tak méně závislá na placebo efektu a ukazuje klinický benefit. Navzdory tomu, i kdybychom jsme definovali léčebný efekt podobně jako jiné studie (pokles průměrů celkového GCSI o 1 bod), rozdíl mezi aktivní a kontrolní skupinou by se nezměnil. Podobně by se zásadně nezměnil výsledek primárního cíle, pokud by se jako kritérium léčebného efektu akceptovala hranice zlepšení GCSI o minimálně 2 body [v 6M pro G-POEM: 76% (95% CI: 55% – 89%), sham: 6% (95% CI: 0 – 35%) a cross-over G-POEM: 58% (95% CI: 32% – 81%)]. Obecně je zapotřebí diskutovat a přijmout jednotnou definici léčebného úspěchu tak, aby byly lépe vzájemně porovnatelné.

Naše studie má několik nedostatků. Prvním je krátká doba sledování, pouhých 6 měsíců po zákroku, přičemž po daném období se můžou vyskytnout klinické recidivy (Abdelfatah et al. 2021). Rozhodli jsme se proto pokračovat ve sledování všech pacientů. Delší zaslepení do některé ze skupin (> 6 měsíců) by nebylo možné i vzhledem k závažnosti symptomů GP v našem souboru. Zadruhé, s předčasným ukončením naší analýzy (na doporučení monitorovací komise) jsme vzhledem ke statisticky významným výsledkům nedosáhli plánovaného počtu randomizovaných pacientů. Zařadili jsme přibližně polovinu plánovaného počtu pacientů. Nižší počet zařazených pacientů neovlivnil hodnocení hlavního (primárního) cíle, ale limituje interpretaci výsledků pro analýzu subtypů GP (post-chirurgické a idiopatické GP) pro malé množství zařazených pacientů v podskupinách. Zatřetí, poněvadž jsme měřili evakuační parametry žaludku v jiném čase než primární cíl, nebylo možné přesně posoudit vztah mezi změnami v parametrech GES a symptomatickým zlepšením. Budoucí studie by měly zohlednit potřebu definice vztahu mezi symptomy a GES. Začtvrté, všechny G-POEM byly vykonány jediným endoskopistou, čímž se omezuje možnost zobecnění našich výsledků.

V prvním projektu jsme prokázali, že G-POEM je účinnou léčebnou metodou u většiny pacientů s těžkou a refrakterní GP, zejména GP diabetickou. Tyto výsledky mohou pomoci rozšířit spektrum léčebných možností, které lze nabídnout pacientům s GP. Je potřeba zdůraznit, že účinnost G-POEM nebyla přesvědčivě prokázána u pacientů s idiopatickou a post-chirurgickou GP. Správný výběr pacienta a dlouhodobé výsledky jsou námětem na další výzkum. by měl být cílem dalšího výzkumu. Doporučením do praxe ze závěrů této analýzy je možnost nabídnout endoskopickou pyloromyotomii pacientům se závažnou GP v terciárních centrech.

## 12.2 ZMĚNY PARAMETRŮ IMPEDANČNÍ PLANIMETRIE (ENDOFLIP) A SCINTIGRAFIE ŽALUDKU U PACIENTŮ S TĚŽKOU GASTROPARÉZOU PŘED A PO G-POEM. PŘEDIKTORY ÚSPĚCHU LÉČBY

Ve druhém projektu byly analyzovány změny objektivních parametrů scintigrafie žaludku a endoluminální funkční planimetrie. U většiny pacientů po pyloromyotomii se zlepšily evakuační schopnosti žaludku (poločas vylučování, % retence ve 4. hodině), i když se neprokázal dostatek konzistentních reprodukovatelných vztahů mezi symptomy GP a opožděnou evakuací žaludku. Distenzibilita pylorického svěrače (DI) a plocha průřezu pylorického ústí (CSA) se zlepšily (zvýšily) po G-POEM.

### **Funkční impedanční planimetrie**

Většina nedávných studií se zaměřila na přínos hodnocení distenzibility pyloru při GP. Mearin a kol. poprvé popsali pomocí antroduodenální manometrie dysfunkci pyloru při gastroparéze a definovali pylorospasmus jako bazální tlak pyloru > 10 mmHg (Mearin et al. 1986). Nicméně nebyla prokázána korelace mezi pylorickým tlakem a poruchou evakuace žaludku (Malik, Sankineni, and Parkman 2015). Naproti tomu měření distenzibility (DI) je citlivější metodou při hodnocení funkce pyloru než měření jeho bazálního tlaku nebo maximálního tlaku při kontrakci pyloru. Pacienti s výrazně opožděným vyprazdňováním žaludku mají významně sníženou DI pyloru a ta navíc negativně koreluje mimo jiné s postprandiální plností, nauzeou i zvracením (Wuestenberg and Gourcerol 2021). S ohledem na etiopatogenezi GP se snížená DI pyloru vyskytuje u 38,5% – 54,2% pacientů s idiopatickou nebo diabetickou GP. U post-chirurgické GP (spojené např. s ezofagektomií nebo antirefluxní operací) je alterace DI přítomná u 61,1% – 75% pacientů (Gourcerol et al. 2015)(Desprez et al. 2019)(Desprez, Melchior, et al. 2020).

Nedávno byly použité různé techniky cílící na pylorus k urychlení vyprazdňování žaludku (viz kapitola 7.3) s perspektivou zlepšení symptomů. Iniciální studie s limitovaným počtem pacientů přinesly povzbudivé závěry, no v RCT se jejich účinnost na obecné populaci neprokázal (Arts et al. 2007)(Friedenberg et al. 2008). Jelikož ani G-POEM není 100% účinná u všech pacientů s GP, objevily se práce ohledně selekce vhodných pacientů s pylorospasmem pomocí funkční planimetrie. Desprez prokázal reverzní vztah nízké distenzibility pylorického svěrače a významného zlepšení symptomů po G-POEM, přičemž vycházel z všeobecně přijaté

definice hodnoty pro pylorospasmus  $< 10 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  (Gourcerol et al. 2015)(Desprez et al. 2019).

V našem projektu pacienti alokovaní iniciálně do G-POEM skupiny (projekt č. 1) měli prokazatelný pylorospasmus podle všeobecně akceptované definice ( $DI = 5,8 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  při 40 ml; tab. 7, str. 51). Po pyloromyotomii se  $DI$  pyloru zvýšil na  $12,7 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  a v modelu logické regrese hodnota  $DI > 13 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  po G-POEM dokázal predikovat léčebný efekt (snížení celkového GCSI o minimálně 50% oproti vstupním hodnotám) G-POEM v 6 měsíci u neselektované kohorty se závažnou GP. V jiné studii postprocedurální  $DI > 9,2 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  (při 50 ml) byl pozitivním prediktivním faktorem (s 72,2% senzitivitou, 100% specificitou) účinnosti G-POEM definovaného jako zlepšení celkového GCSI o minimálně 0,75 (Jacques et al. 2019). V modelu logické regrese také postprocedurální zvětšení plochy průřezu (CSA) představovala prediktivní faktor klinického efektu G-POEM v jiné studii (Malik et al. 2018). Vosoughi a kol. potvrdili, že CSA po G-POEM bylo nejlepším nezávislým prediktorem jednoletého klinického úspěchu s hodnotou  $> 154 \text{ mm}^2$  při 40 ml (senzitivita 71% a specificita 91%). Stejná studie také ukázala, že CSA pyloru po G-POEM byla spojená se zlepšením evakuace žaludku po roce (Vosoughi et al. 2020). V naší analýze, i když byl sledován trend nárůstu CSA po G-POEM, v modelu logické regrese daná závislost predikce úspěchu G-POEM nebyla potvrzena. Na druhé straně, vzestup CSA po G-POEM vedl ke zlepšení GES v G-POEM a cross-over G-POEM skupině (viz níže). Detailnější analýzu vzájemného vztahu obou parametrů (GES a hodnoty planimetrie) a symptomů GP limituje malá velikost testovaného vzorku (23 pacientů). Největším nedostatkem dosavadních studií je heterogenita definic klinické účinnosti (léčebního efektu) a její korelace s vybranými dynamickými parametry funkční planimetrie ( $DI$  nebo CSA).

Impedanční planimetrie je novou a dosud neověřenou metodou v algoritmu GP. Dosud nebyly pevně definovány fyziologické hodnoty distenzibility pyloru a CSA u zdravých jedinců, a i aktuálně přijatá definice pylorospasmu ( $< 10 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ ) není všeobecně akceptovaná různými autory. Jen recentně byla publikována první prospektivní studie s limitovaným počtem 20 zdravých dobrovolníků, která se zaměřila na definování fyziologických hodnot  $DI$  a CSA. U zdravých byla  $DI$  pyloru (90 percentil) při 40 ml hodnotu  $14,89 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  a CSA  $244,20 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$  (Jagtap, Kalapala, and Reddy 2020). Zásadním posunem kromě konsensu definice pylorospasmu by mělo být i sjednocení protokolu provedení samotného měření. Existují studie na zvířatech modelech prokazující významné odchylky ve dvou různých měření

pomoci funkční planimetrie při standardní sedaci (Pitt et al. 2017). V našem projektu první 2 měření byla realizována v celkové intubační anestezii, kontrolní měření ve 3 měsíci bylo realizováno pouze v analgosedaci, sufentanyl použitý při celkové anestezii mohl ovlivnit některé z měřených parametrů.

Hodnota DI bezprostředně po G-POEM se v našem souboru přibližuje hodnotě zdravých kontrol (12,7 mm<sup>2</sup>/mmHg vs 14,89 mm<sup>2</sup>/mmHg při 40 ml) (Jagtap et al. 2020). I proto lze teoreticky provedení EndoFLIP zvážit těsně po výkonu ke kontrole adekvátnosti myotomie, jako je tomu při POEM u pacientů s achalázií (Hirano, Pandolfino, and Boeckxstaens 2017). Intraprocedurální měření, která mohou předpovědět klinickou odpověď endoskopických terapií, mají potenciál zlepšit klinické výsledky tím, že umožňují modifikovat proceduru v reálném čase. Intraprocedurální modifikace během G-POEM by mohly zahrnovat prodloužení myotomie, selektivní myotomii cirkulárních vláken nebo myotomii celé tloušťky pylorického svěrače nebo i přidání další myotomie v jiném místě (dvojitá pyloromyotomie). Hodnoty DI přibližující se hodnotě zdravých kontrol by mohli tak představovat jakousi cut-off hodnotu DI pro technicky správně a adekvátně provedenou G-POEM, i když postoperační edém pylorické oblasti či typ sedace může ovlivnit měřené hodnoty.

Mimo jiné několik otázek týkajících se rutinního klinického použití EndoFLIPu u GP zůstává otevřených. Je potřeba analyzovat vliv celkové anestezie nebo inflace žaludku na distensibilitu pyloru. Ideálně postprandiální měření (jakýsi stress test) by mělo umožnit lépe porozumět fyziologii pyloru a symptomů, které se vyskytují po jídle u pacientů s GP. A nakonec, využití vybraných parametrů EndoFLIPu k predikci léčebného účinků vybraných terapií cílících na pylorus u gastroparézy.



## Scintigrafie žaludku

Půlroční léčebný efekt byl dosažen u 71% pacientů po G-POEM, zatímco zlepšení GES bylo přítomno u 85% pacientů (z toho u 55% došlo k normalizaci GES). Bylo prokázáno, že G-POEM má významný a měřitelný účinek na zlepšení GES ale ta nemusí přímo úměrně korelovat se zlepšením symptomů. Studie účinnosti G-POEM uvádějí klinickou odpověď kolísající mezi 56% a 81% (Desprez et al. 2019)(Abdelfatah et al. 2021)(Vosoughi et al. 2022). Nicméně normalizace GES dva až tři měsíce po G-POEM se pohybuje od 32% do 80% (Gonzalez et al. 2017) (Dacha et al. 2017)(Vosoughi et al. 2022). V naší kohortě se průměr % retence ve 4. hodině GES snížil z 21,9% na 6,7% (v 3M,  $p = 0,002$ ) v G-POEM skupině což představovalo významné zlepšení % retence ve 4. hodině GES oproti vstupním hodnotám o 12% (3 – 19). V kontrolní skupině – po sham proceduře pokles % retence ve 4. hodině GES nebyl statisticky významný (26,3% na 20,5%,  $p = 0,376$ ). U pacientů po cross-over G-POEM se % retence ve 4. hodině GES ve 3. měsíci významně zlepšila, z 20,5% na 3,8% ( $p = 0,022$ ) [zlepšení oproti vstupním hodnotám o 13% (5 – 23)]. Podobně došlo i ke zlepšení poločasu vyprazdňování GES po G-POEM. Jednou z příčin nepoměru nižší klinické odpovědi po G-POEM versus počtu nemocných se zlepšením GES v naší analýze může být i narušení antrální motility po G-POEM. Předpokládá se, že G-POEM odstraňuje pylorospasmus a zlepšuje antropyloroduodenální koordinaci; nemá však žádný dopad na další patofyziologické rysy GP včetně hypokontraktility fundu, žaludeční arytmiie či autonomní neuropatie.

V naší analýze, pomocí modelu logické regrese, GES  $\geq 20$  % ve 4. hodině nebyla prediktorem léčebného úspěchu G-POEM (OR 0,24) což je v rozporu se závěry jiné studie (Vosoughi et al. 2022).

Hlavním přínosem tohoto projektu bylo ověření úlohy funkční planimetrie u G-POEM u pacientů s refrakterní GP. Omezená velikost souboru je hlavní limitací této analýzy. Studie s větším počtem pacientů by umožnily analyzovat vztah mezi demografickými vlastnostmi, charakteristikami onemocnění a reakcí pylorického svěrače na G-POEM.

Zvýšení distenzibility pylorického svěrače po G-POEM bylo spojeno s léčebným úspěchem u neselektovaných pacientů s GP. S ohledem na přínos funkční planimetrie v algoritmu diagnostiky pacientů s těžkou GP věříme, že ji lze použít k selekci pacientů vhodných pro endoskopickou pyloromyotomii, i když dostatečná kvalitní data stále chybí.

### 12.3 BEZPEČNOST ENDOSKOPICKÉ PYLOROMYOTOMIE

Potvrdili jsme, že G-POEM je bezpečná procedura s nízkým výskytem závažných komplikací. Celkem se vyskytlo sedm závažných periprocedurálních komplikací (AE) souvisejících s G-POEM, jenom čtyři z nich (6,3%) byly hodnocené jako závažné podle CDC. Incidence závažných AE byla srovnatelná s jinými studiemi, kde se vyskytovaly u přibližně 6% (Tao et al. 2019)(Ichkhanian et al. 2021). V odborném písemnictví nebyly dosud dokumentovány smrtelné případy související s G-POEM. Ve srovnání s laparoskopickou pyloroplastikou má G-POEM srovnatelnou nebo dokonce lepší bezpečnostní profil, menší riziko krvácení a vzniku striktur (Pioppo et al. 2021).

Vzhledem k tomu, že G-POEM je relativně nová miniinvazivní procedura, chybí prospektivní studie, které by komplexně hodnotily výskyt a závažnost AE po proceduře. Iniciálně byly zaznamenány všechny nežádoucí události, následně se vybraly skutečné komplikace a hodnotila se jejich závažnost (závažné/nezávažné) a vztah ke G-POEM (jestli souvisí nebo nesouvisí s procedurou), některé z těchto AEs pak z pohledu definice byly hodnocené podle Clavien – Dindo klasifikace (CDC). Z celkových 54 nežádoucích událostí, podle CDC 12 AEs souviselo s G-POEM a pouze 4 byly klasifikovány jako závažné AEs. Mimo jiné se vyskytl jeden případ závažného dumping syndromu a jeden případ nezávažného re-feedingového syndromu, které vyžadovali hospitalizaci (nezávažné AEs podle CDC).

Kapnoperitoneum bylo popsáno v předchozích studiích jako závažná komplikace G-POEM, přičemž ve všech případech bylo úspěšně zvládnuto dekompresí pomocí jehly (Ichkhanian et al. 2021). V našem souboru se kapnoperitoneum vyžadující punkci vyskytlo pouze u 2 pacientů a nebylo považované za AE podle CDC. Potenciálně život ohrožující komplikací je i perforace serózy. V naší kohortě se vyskytly 2 případy perforace serózy během G-POEM, které byly zvládnuté konzervativně. V nedávné francouzské studii se vyskytly až 4 perforace serózy (20%), 3 z nich byly zvládnuté konzervativně (Jacques et al. 2019). Tato vyšší míra perforací nebyla ale pozorována v jiných studiích. V našem souboru perforace sliznice a/nebo serózy nevedly k žádným trvalým následkům. Leaky v místě uzávěru po slizniční incizi po G-POEM nejsou časté, nicméně i tak je standardem provádět ve vodě rozpustný kontrastní pasáž žaludkem POD 1. U dvou pacientů se netěsnost uzávěru POD 1 řešila dodatečným naložením klipů bez rozvoje infekčních komplikací. Všechny závažné AE podle CDC se vyskytly bezprostředně během G-POEM nebo během prvních 48 hodin po zákroku (kromě jedné

pacientky se svévolným vysazením IPP po G-POEM, které bylo komplikováno krvácením do žaludku na 8. den od procedury).

V současné době neexistuje žádná shoda ohledně toho, jak by měly být klasifikovány AE vyskytující se během endoskopických procedur v třetím prostoru. I když existuje pokus prosadit specifický klasifikační systém pro „endoskopii třetího prostoru“ (Chavan, Nabi, and Reddy 2020), domníváme se, že by se mělo upřednostňovat použití obecně uznávaného klasifikačního systému (např. CDC) navzdory skutečnosti, že některé AE při G-POEM jsou specifické (slizniční poranění nebo AE související s insuflací). Při analýze souboru pacientů jsme zaznamenali i mnohé nežádoucí události (UE), které nebyly klasifikovány jako skutečné AE. Tyto UE obvykle nevyžadují léčbu, odezní spontánně a nemají žádné následky (např. bolesti břicha, subfebrilie). Je však důležité, aby lékaři provádějící G-POEM s jejich výskytem počítali a informovali o nich své pacienty.

Se sníženou kontraktilitou pyloru po G-POEM roste obava z duodeno- gastrického refluxu po G-POEM a zrychlené evakuace žaludku. Reflux žluče je spojován s gastritidou, žaludečním vředem a možná i rozvojem rakoviny žaludku (Li et al. 2020). Při rychlém vyprazdňování žaludku je duodenální sliznice vystavena žaludeční kyselině, která predisponuje k duodenálnímu vředu. Nicméně kvůli chybění dat z dlouhodobého sledování, incidence refluxu žluče po G-POEM zůstává nejasný a při zhoršení symptomů je nutné myslet i na tuto komplikaci.

Kladem této analýzy je, že všechna data byla shromážděna prospektivně (část z randomizované studie a druhá část z pilotního projektu s prospektivním sledováním všech pacientů). Nedostatkem je relativně malý počet pacientů ze dvou center.

Závěrem lze říci, že naše studie zjistila, že ačkoli je výskyt nežádoucích příhod (UE) vyšší, skutečné komplikace podle CDC nejsou časté (18,8%) a závažné komplikace jsou velmi vzácné (6,3%).

## 12.4 SROVNÁNÍ ÚČINNOSTI UZÁVĚRU MUKOZOTOMIE POMOCÍ KLIPŮ VS. ENDOSKOPICKÉ SUTURY

V posledním projektu se prokázalo, že obě testované metody uzávěru incize po G-POEM jsou účinné. Endoskopická sutura byla úspěšná ve všech případech, v případě klipů jsme zaznamenali dvě selhání (10%). U jednoho pacienta bylo zapotřebí během zákroku použít rescue (záchrannou) metodu (KING uzávěr) a u druhého pacienta dodatečné přidání dalších klipů POD 1 z důvodu netěsnosti na RTG-kontrastním vyšetření. Rozdíl v úspěšnosti mezi ES a klipy nebyl statisticky významný, navzdory tomu je klinicky relevantní. G-POEM je relativně nová procedura založená na principu submukózní endoskopie. Zatímco E-POEM byla již uznána jako standardní postup u pacientů s achalázií, G-POEM byla dosud považována za experimentální metodu z důvodu limitovaných údajů o její účinnosti a bezpečnosti. Navzdory danému se G-POEM jeví jako terapeutická metoda s dobrým bezpečnostním profilem. Uzávěr incize s pomocí klipů v naší analýze byl kratší než s ES, ale průměrný rozdíl byl pouhých 5 minut (9,8 vs. 14,1). Navzdory kratšímu času uzávěru incize ve prospěch klipů se celková délka procedury významně nelišila.

Endoskopický uzávěr slizniční incize je důležitým (posledním) krokem při vykonávání submukózních výkonů. Není-li uzávěr bezpečný, obsah žaludku by se teoreticky mohl dostat do submukózního tunelu a skrz myotomii do peritoneální dutiny, a to by mohlo vést k závažným komplikacím, jako je např. peritonitida. Většina center, které vykonávají G-POEM, používá endoskopické klipy nebo endoskopickou suturu k uzávěru incize (Khashab et al. 2017) (Kahaleh et al. 2018)(Xu et al. 2018). Obecně tyto studie ukázaly, že obě metody jsou účinné, ale uzávěr endoskopickými klipy není 100% spolehlivý. Ku příkladu Khashab a kol. publikoval úspěšný uzávěr u většiny (ale ne u všech) pacientů s klipy (90%), 3 pacienti vyžadovaly alternativní techniky uzávěru (endoskopickou suturu nebo OVESCO klip) (Khashab et al. 2017). Podobně Kahaleh uváděl 3 (11%) problematické uzávěry klipy a nutnost užití endoskopické sutury (Kahaleh et al. 2018). Xu rovněž zaznamenal 3 (19%) selhání s klipy, kde bylo zapotřebí využít endoskopickou suturu (Xu et al. 2018). Naše prospektivní studie dospěla k podobným závěrům – endoskopická sutura (OverStitch) byla účinná ve všech případech. Endoskopické klipy fungovaly dobře u většiny pacientů (n= 18; 90%), ale dva pacienti vyžadovaly záchrannou metodu (KING uzávěr) nebo dodatečné klipy kvůli malé netěsnosti POD 1.

Neúplný uzávěr nebo pooperační leak nejsou život ohrožující komplikace a teoreticky by se daly vyřešit spontánně bez potřeby endoskopického nebo chirurgického zákroku. Na druhé straně nelze vyloučit rozvoj závažných infekčních komplikací, proto se při vykonávání G-POEM považuje za zásadní bezpečné a úplné uzavření incize.

Některá centra začala vykonávat G-POEM jako ambulantní zákrok. Tento přístup je možné použít pouze tehdy, je-li metoda uzávěru mukozotomie 100% spolehlivá. Na základě našich výsledků, jako i výsledků výše uvedených studií, je endoskopická sutura vhodnější než uzávěr pomocí klipů. Nicméně dle současných ESGE doporučení není ambulantní provedení G-POEM doporučeno (Weusten et al. 2020). Na základě doposud publikovaných důkazů je pravděpodobné, že jakýkoliv rozdíl mezi těmito dvěma technikami uzávěru incize bude velice malý. Například v nedávné prospektivní sérii zahrnující 80 pacientů a multicentrické studii zahrnující 76 pacientů se nevyskytla žádná selhání uzávěru mukozotomie klipy (Kahaleh et al. 2018)(Vosoughi et al. 2022). V naší studii jsme použili výlučně klipy Resolution™ (Boston Scientific, USA) a není tak možné vyloučit, že jiné klipy (QuickClip Pro, MicroTech Sure apod.) by mohly být efektivnější. Vzhledem k tomu, že klipy Resolution™ patří mezi jedny z nejčastěji využívaných a patří mezi největší, je tedy nepravděpodobné, aby výsledek s jinými klipy byl zásadně jiný.

Otázkou je, zda by všichni endoskopisté a sestry vykonávající G-POEM měli být vyškoleni i v endoskopické sutuře. Naše studie poukázala na potřebu záchranné metody k uzávěru incize, neboť klipy nebyly 100% účinné. Endoskopická sutura však není jedinou dostupnou metodou, protože v této indikaci je možné použít i jiné techniky jako je „KING uzávěr“ nebo OVESCO klip. Tyto dvě metody však nemají žádné prospektivní studie potvrzující jejich účinnost u pacientů po G-POEM. Kromě toho, podobně jako ES, i tyto dvě metody vyžadují speciální trénink. Z praktického hlediska můžou být endoskopická sutura, OVESCO klip nebo „KING“ uzávěr použity všechny jako záchranné metody a výběr by měl odrážet zkušenosti a preference endoskopického centra.

Naše studie má několik limitací. Zaprvé, nejde o randomizovanou studii. Naše pacienty jsme nerandomizovali, protože jsme neměli jistotu, že endoskopická sutura bude vždy dostupná při uzávěru incize po G-POEM. Zadruhé, zařadili jsme relativně malý počet pacientů. Navzdory tomu se domníváme, že naše výsledky jsou klinicky relevantní a doplňují tak chybějící evidenci o efektivitě vybraných technik uzávěru mukozotomie při G-POEM v doporučeních ESGE (2020) (Weusten et al. 2020).

Závěrem, jde o první prospektivní studii, která poskytuje přímé srovnání dvou technik uzávěru mukozotomie po endoskopické pyloromyotomii (endoskopické sutury a klipů). Ve studii se prokázalo, že obě metody jsou stejně účinné, ale klipy, na rozdíl od endoskopické sutury, nezaručují „100 %“ úspěšnost uzávěru mukozotomie u pacientů podstupujících G-POEM. Proto by centra vykonávající G-POEM měly mít kromě klipů k dispozici i záchranné metodu např. endoskopickou suturu nebo metody jiné.

## 13 HLAVNÍ ZÁVĚRY

**1. Endoskopická pyloromyotomie je účinnou terapeutickou metodou u neselektovaných pacientů se závažnou a refrakterní gastroparézou.** Diabetická gastroparéza odpovídá na G-POEM nejlépe.

**2. Vybrané evakuační parametry žaludku** měřené scintigrafií podle standardního protokolu se po G-POEM zlepšily. **Index distenzibility** pyloru měřený funkční planimetrií může představovat důležitý parametr predikce léčebného efektu na pylorus cílí terapie. Zároveň funkční planimetrie může napomoci **selekcí** pacientů s **pylorospasmem** vhodných ke G-POEM.

**3. Incidence komplikací po G-POEM není nulová, avšak závažné komplikace jsou vzácné, díky čemuž lze tuto novou terapeutickou modalitu považovat za bezpečnou.**

**4. Forma uzávěru mukozotomie se může lišit podle preferencí pracoviště.** Vzhledem k tomu, že **klipy** nejsou 100% účinné, každé pracoviště realizující G-POEM by mělo mít dostupné alternativní **záchranné uzávěrové metody**, ve kterých jsou endoskopista a sestra vyškolení k řešení problémového uzávěru incize.

## 14 PŘEHLED PUBLIKACÍ SOUVISEJÍCÍCH S DISERTAČNÍ PRACÍ

1. **Hustak R**, Vackova Z, Krajciova J, Spicak J, Kieslichova E, Mares J, Martinek J. Endoscopic clips versus Overstitch suturing system device for mucosotomy closure after peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM) – a prospective single-center study. Surgical endoscopy. **IF 4.584**
2. Martinek J, **Hustak R**, Mares J, Vackova Z, Spicak J, Kieslichova E, Buncova M, Pohl D, Amin S, Tack J. Endoscopic pyloromyotomy for the treatment of severe and refractory gastroparesis: a pilot, randomised, sham-controlled trial. Gut. 2022 Apr 25;gutjnl-2022-326904. **IF 31.795**
3. Erhartova D, Vackova Z, **Hustak R**, Spicak J, Martinek J. Peroral endoscopic myotomy and peroral endoscopic pyloromyotomy as a single procedure for concomitant achalasia and gastroparesis. Endoscopy. 2018 Dec;50(12):E336-E337. **IF 10.093**
4. **Hustak R**, Vacková Z, Krajciova J, Janicko M, Buncová M, Kieslichová E, Spicak J, Martínek J. Per-oral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM) for the treatment of gastroparesis - a pilot single-centre study with mid-term follow-up. Rozhl Chir. 2020 Winter;99(3):116-123. **Bez impaktu**
5. Dražilová D, Vacková Z, **Hustak R**, Martínek J: Úspěšná opakovaná endoskopická pyloromyotomie (re-G-POEM) v léčbě postchirurgické gastroparézy, Rozhledy v chirurgii Vol 101 No 1 (2022). **Bez impaktu**



## 15 REFERENCE

- Aadam, A. Aziz and Kevin Liu. 2020. "Transpyloric Stenting as a Predictor for G-POEM for Refractory Gastroparesis." Retrieved (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287647>).
- Abdelfatah, Mohamed M., Alan Noll, Neil Kapil, Rushikesh Shah, Lianyong Li, Rosemary Nustas, Baiwen Li, Hui Luo, Huimin Chen, Liang Xia, Parit Mekaroonkamol, Nikrad Shahnava, Steven Keilin, Field Willingham, Jennifer Christie, and Qiang Cai. 2021. "Long-Term Outcome of Gastric Per-Oral Endoscopic Pyloromyotomy in Treatment of Gastroparesis." *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 19(4):816–24.
- Abell, T. L., M. Camilleri, K. Donohoe, W. L. Hasler, H. C. Lin, A. H. Maurer, R. W. McCallum, T. Nowak, M. L. Nusynowitz, H. P. Parkman, P. Shreve, L. A. Szarka, W. J. Snape Jr., H. A. Ziesman, Neurogastroenterology American, Society Motility, and Medicine the Society of Nuclear. 2008. "Consensus Recommendations for Gastric Emptying Scintigraphy: A Joint Report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine." *J Nucl Med Technol* 36(1):44–54.
- Abell, Thomas, Richard McCallum, Michael Hocking, Kenneth Koch, Hasse Abrahamsson, Isabelle LeBlanc, Greger Lindberg, Jan Konturek, Thomas Nowak, Eammon M. .. Quigley, Gervais Tougas, and Warren Starkebaum. 2003. "Gastric Electrical Stimulation for Medically Refractory Gastroparesis." *Gastroenterology* 125(2):421–28.
- Angeli, Timothy R., Leo K. Cheng, Peng Du, Tim Hsu-Han Wang, Cheryl E. Bernard, Maria-Giuliana Vannucchi, Maria Simonetta Fausone-Pellegrini, Christopher Lahr, Ryash Vather, John A. Windsor, Gianrico Farrugia, Thomas L. Abell, and Gregory O'Grady. 2015. "Loss of Interstitial Cells of Cajal and Patterns of Gastric Dysrhythmia in Patients With Chronic Unexplained Nausea and Vomiting." *Gastroenterology* 149(1):56-66.e5.
- Arts, J., L. Holvoet, P. Caenepeel, R. Bisschops, D. Sifrim, K. Verbeke, J. Janssens, and J. Tack. 2007. "Clinical Trial: A Randomized-Controlled Crossover Study of Intrapyloric Injection of Botulinum Toxin in Gastroparesis." *Aliment Pharmacol Ther* 26(9):1251–58.
- Benini, L., G. Castellani, F. Brighenti, K. W. Heaton, M. T. Brentegani, M. C. Casiraghi, C. Sembenini, N. Pellegrini, A. Fioretta, and G. Minniti. 1995. "Gastric Emptying of a Solid Meal Is Accelerated by the Removal of Dietary Fibre Naturally Present in Food." *Gut* 36(6):825–30.
- Blair, Peter J., Poong-Lyul Rhee, Kenton M. Sanders, and Sean M. Ward. 2014. "The Significance of Interstitial Cells in Neurogastroenterology." *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 20(3):294–317.
- Bures, J., M. Kopácová, V. Vorísek, J. Bukac, D. Neumann, S. Rejchrt, O. Pozler, T. Douda, P. Zivný, and V. Palicka. 2005. "[Examination of Gastric Emptying Rate by Means of <sup>13</sup>C-Octanoic Acid Breath Test. Methods of the Test for Adults and Results of the Investigation of Healthy Volunteers]." *Casopis Lekarů Ceských* 144 Suppl:18–22.
- Bures, J., A. Smahelová, I. Tachecí, S. Rejchrt, and M. Kopácová. 2011. "[Motility Disorders and Gastric Emptying in Diabetes Mellitus. Current Diagnostics and Treatment]." *Vnitřní Lekarství* 57(4):351–55.
- Camilleri, Michael, Victor Chedid, Alexander C. Ford, Ken Haruma, Michael Horowitz, Karen L. Jones, Phillip A. Low, Seon-Young Park, Henry P. Parkman, and Vincenzo Stanghellini. 2018. "Gastroparesis." *Nature Reviews. Disease Primers* 4(1):41.

- Camilleri, Michael, Braden Kuo, Linda Nguyen, Vida M. Vaughn, Jessica Petrey, Katarina Greer, Rena Yadlapati, and Thomas L. Abell. 2022. "ACG Clinical Guideline: Gastroparesis." *The American Journal of Gastroenterology* 117(8):1197–1220.
- Camilleri, Michael, Richard W. McCallum, Jan Tack, Sharon C. Spence, Keith Gottesdiener, and Fred T. Fiedorek. 2017. "Efficacy and Safety of Relamorelin in Diabetics With Symptoms of Gastroparesis: A Randomized, Placebo-Controlled Study." *Gastroenterology* 153(5):1240-1250.e2.
- Camilleri, Michael, Henry P. Parkman, Mehnaz A. Shafi, Thomas L. Abell, and Lauren Gerson. 2013. "Clinical Guideline: Management of Gastroparesis." *American Journal of Gastroenterology* 108(1):18–37.
- Camilleri, Michael and Kenton M. Sanders. 2022. "Gastroparesis." *Gastroenterology* 162(1):68-87.e1.
- Carbone, Florencia, Karen Van den Houde, Egbert Clevers, Christopher N. Andrews, Athanassos Papathanasopoulos, Lieselot Holvoet, Lukas Van Oudenhove, Philip Caenepeel, Joris Arts, Tim Vanuytsel, and Jan Tack. 2019. "Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study." *American Journal of Gastroenterology* 114(8):1265–74.
- Chandra, Abhijit, Uday C. Ghoshal, Vishal Gupta, Ramendra Jauhari, Rajendra N. Srivastava, Asha Misra, Ashok Kumar, and Manoj Kumar. 2012. "Physiological and Functional Evaluation of the Transposed Human Pylorus as a Distal Sphincter." *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 18(3):269–77.
- Chavan, Radhika, Zaheer Nabi, and Duvuur Nageshwar Reddy. 2020. "Adverse Events Associated with Third Space Endoscopy: Diagnosis and Management." *International Journal of Gastrointestinal Intervention* 9(2):86–97.
- Choi, Kyoung Moo, Simon J. Gibbons, Tien V. Nguyen, Gary J. Stoltz, Matthew S. Lurken, Tamas Ordog, Joseph H. Szurszewski, and Gianrico Farrugia. 2008. "Heme Oxygenase-1 Protects Interstitial Cells of Cajal from Oxidative Stress and Reverses Diabetic Gastroparesis." *Gastroenterology* 135(6):2055–64, 2064.e1-2.
- Choung, R. S., G. R. Locke 3rd, C. D. Schleck, A. R. Zinsmeister, L. J. Melton 3rd, and N. J. Talley. 2012. "Risk of Gastroparesis in Subjects with Type 1 and 2 Diabetes in the General Population." *Am J Gastroenterol* 107(1):82–88.
- Dacha, Sunil, Parit Mekaroonkamol, Lianyong Li, Nikrad Shahnavaz, Sonali Sakaria, Steven Keilin, Field Willingham, Jennifer Christie, and Qiang Cai. 2017. "Outcomes and Quality-of-Life Assessment after Gastric per-Oral Endoscopic Pyloromyotomy (with Video)." *Gastrointestinal Endoscopy* 86(2):282–89.
- Davis, Brian R., Irene Sarosiek, Mohammad Bashashati, Ben Alvarado, and Richard W. McCallum. 2017. "The Long-Term Efficacy and Safety of Pyloroplasty Combined with Gastric Electrical Stimulation Therapy in Gastroparesis." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 21(2):222–27.
- Desai, A., M. O'Connor, B. Neja, K. Delaney, M. Camilleri, A. R. Zinsmeister, and A. E. Bharucha. 2018. "Reproducibility of Gastric Emptying Assessed with Scintigraphy in Patients with Upper GI Symptoms." *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 30(10):e13365.

- Desprez, Charlotte, Chloé Melchior, Fabien Wuestenberg, Emmanuel Huet, Alberto Zalar, Jérémie Jacques, Anne-Marie Leroi, and Guillaume Gourcerol. 2020. "Pyloric Distensibility Measurement after Gastric Surgery: Which Surgeries Are Associated with Pylorospasm?" *Neurogastroenterology and Motility : The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 32(5):e13790.
- Desprez, Charlotte, Chloé Melchior, Fabien Wuestenberg, Alberto Zalar, Jérémie Jacques, Anne Marie Leroi, and Guillaume Gourcerol. 2019. "Pyloric Distensibility Measurement Predicts Symptomatic Response to Intrapyloric Botulinum Toxin Injection." *Gastrointestinal Endoscopy* 90(5):754-760.e1.
- Desprez, Charlotte, Sabine Roman, Anne Marie Leroi, and Guillaume Gourcerol. 2020. "The Use of Impedance Planimetry (Endoscopic Functional Lumen Imaging Probe, EndoFLIP®) in the Gastrointestinal Tract: A Systematic Review." *Neurogastroenterology and Motility : The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 32(9):e13980.
- Dindo, Daniel, Nicolas Demartines, and Pierre-Alain Clavien. 2004. "Classification of Surgical Complications: A New Proposal with Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey." *Annals of Surgery* 240(2):205–13.
- Dražilová, D., Z. Vacková, R. Hušťák, M. Buncová, and J. Martínek. 2022. "Successful Repeated Gastric Peroral Endoscopic Myotomy (Re-G-POEM) in the Treatment of Postsurgical Gastroparesis." *Rozhledy v Chirurgii : Mesicnik Ceskoslovenske Chirurgicke Spolecnosti* 101(1):37–41.
- Ducrotte, Philippe, Benoit Coffin, Bruno Bonaz, Sébastien Fontaine, Stanislas Bruley Des Varannes, Frank Zerbib, Robert Caiazzo, Jean Charles Grimaud, Francois Mion, Samy Hadjadj, Paul Elie Valensi, Lucine Vuitton, Guillaume Charpentier, Alain Ropert, Romain Altwegg, Philippe Poudereux, Etienne Dorval, Michel Dapoigny, Henri Duboc, Pierre Yves Benhamou, Aurelie Schmidt, Nathalie Donnadieu, Guillaume Gourcerol, Bruno Guerci, Anne Marie Leroi, Gaetan Prevost, Emmanuel Huet, Maud Robert, Emmanuel Disse, Quentin Denost, Benjamin Castel, Daniela Calabrese, Sophie Borot, Pierre Mathieu, Eric Letessier, Fabienne Vavasseur, Fabian Reche, Nicolas Mathieu, Frederic Borie, Alfred Penforntis, Hélène Hanaire, Nathalie Jeandidier, and Pierre Fontaine. 2020. "Gastric Electrical Stimulation Reduces Refractory Vomiting in a Randomized Crossover Trial." *Gastroenterology* 158(3):506-514.e2.
- Friedenberg, Frank K., Amiya Palit, Henry P. Parkman, Alexandra Hanlon, and Deborah B. Nelson. 2008. "Botulinum Toxin A for the Treatment of Delayed Gastric Emptying." *The American Journal of Gastroenterology* 103(2):416–23.
- Gonzalez, Jean-Michel, Valentin Lestelle, Alban Benezech, Jonah Cohen, Véronique Vitton, Jean-Charles Grimaud, and Marc Barthet. 2017. "Gastric Per-Oral Endoscopic Myotomy with Antropyloromyotomy in the Treatment of Refractory Gastroparesis: Clinical Experience with Follow-up and Scintigraphic Evaluation (with Video)." *Gastrointestinal Endoscopy* 85(1):132–39.
- Gottfried-Blackmore, Andres, Emerald P. Adler, Nielsen Fernandez-Becker, John Clarke, Aida Habtezion, and Linda Nguyen. 2020. "Open-Label Pilot Study: Non-Invasive Vagal Nerve Stimulation Improves Symptoms and Gastric Emptying in Patients with Idiopathic Gastroparesis." *Neurogastroenterology and Motility : The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 32(4):e13769.

- Gourcerol, G., F. Tissier, C. Melchior, J. Y. Touchais, E. Huet, G. Prevost, A. M. Leroi, and P. Ducrotte. 2015. "Impaired Fasting Pyloric Compliance in Gastroparesis and the Therapeutic Response to Pyloric Dilatation." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 41(4):360–67.
- Gourcerol, Guillaume, Chloé Melchior, Fabien Wuestenberghs, Charlotte Desprez, Gaëtan Prevost, Julien Grosjean, Anne Marie Leroi, and Marie Pierre Tavolacci. 2022. "Delayed Gastric Emptying as an Independent Predictor of Mortality in Gastroparesis." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 55(7):867–75.
- Goyal, Raj K. 2021. "Gastric Emptying Abnormalities in Diabetes Mellitus." edited by D. L. Longo. *The New England Journal of Medicine* 384(18):1742–51.
- Gregor, Lennon, John Wo, John DeWitt, Brandon Yim, Robert Siwec, Thomas Nowak, Martha Mendez, Anita Gupta, Destenee Dickason, Sarah Stainko, and Mohammad Al-Haddad. 2021. "Gastric Peroral Endoscopic Myotomy for the Treatment of Refractory Gastroparesis: A Prospective Single-Center Experience with Mid-Term Follow-up (with Video)." *Gastrointestinal Endoscopy* 94(1):35–44.
- Grover, M., C. E. Bernard, P. J. Pasricha, M. S. Lurken, M. S. Fausone-Pellegrini, T. C. Smyrk, H. P. Parkman, T. L. Abell, W. J. Snape, W. L. Hasler, R. W. McCallum, L. Nguyen, K. L. Koch, J. Calles, L. Lee, J. Tonascia, A. Ünalp-Arida, F. A. Hamilton, and G. Farrugia. 2012. "Clinical-Histological Associations in Gastroparesis: Results from the Gastroparesis Clinical Research Consortium." *Neurogastroenterology & Motility* 24(6):531-e249.
- Grover, Madhusudan, Gianrico Farrugia, Matthew S. Lurken, Cheryl E. Bernard, Maria Simonetta Fausone-Pellegrini, Thomas C. Smyrk, Henry P. Parkman, Thomas L. Abell, William J. Snape, William L. Hasler, Aynur Ünalp-Arida, Linda Nguyen, Kenneth L. Koch, Jorge Calles, Linda Lee, James Tonascia, Frank A. Hamilton, Pankaj J. Pasricha, and NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. 2011. "Cellular Changes in Diabetic and Idiopathic Gastroparesis." *Gastroenterology* 140(5):1575-85.e8.
- Grover, Madhusudan, Gianrico Farrugia, and Vincenzo Stanghellini. 2019. "Gastroparesis: A Turning Point in Understanding and Treatment." *Gut* 68(12):2238–50.
- Hibbard, M. L., C. M. Dunst, and L. L. Swanström. 2011. "Laparoscopic and Endoscopic Pyloroplasty for Gastroparesis Results in Sustained Symptom Improvement." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 15(9):1513–19.
- Hirano, Ikuo, John E. Pandolfino, and Guy E. Boeckxstaens. 2017. "Functional Lumen Imaging Probe for the Management of Esophageal Disorders: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute." *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 15(3):325–34.
- Van Den Houte, Karen, Florencia Carbone, and Jan Tack. 2019. "Postprandial Distress Syndrome: Stratification and Management." *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 13(1):37–46.
- Hu, Jin, Brian Ho Nam Or, Kai Hu, and Ming Liang Wang. 2016. "Comparison of the Post-Operative Outcomes and Survival of Laparoscopic versus Open Resections for Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: A Multi-Center Prospective Cohort Study." *International Journal of Surgery (London, England)* 33 Pt A:65–71.
- Hustak, R., Z. Vackova, J. Krajciová, M. Janicko, M. Buncova, E. Kieslichova, J. Spicak, and J. Martínek. 2020. "Per-Oral Endoscopic Pyloromyotomy (g-Poem) for the Treatment of Gastroparesis – a Pilot Single-Centre Study with Mid-Term Follow-Up." *Perspectives in Surgery* 99(3):116–23.

- Ichkhanian, Y., K. Vosoughi, M. Aghaie Meybodi, J. Jacques, A. Sethi, A. A. Patel, A. A. Aadam, J. R. Triggs, A. Bapaye, S. Dorwat, P. Benias, D. M. Chaves, M. Barret, R. J. Law, N. Browsers, M. Pioche, P. V. Draganov, A. Kotzev, F. Estremera, E. Albeniz, M. B. Ujiki, Z. M. Callahan, M. I. Itani, O. G. Brewer, and M. A. Khashab. 2021. "Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated with Gastric Peroral Endoscopic Myotomy: An International Multicenter Study." *Surgical Endoscopy* 35(4):1755–64.
- Inoue, H., H. Minami, Y. Kobayashi, Y. Sato, M. Kaga, M. Suzuki, H. Satodate, N. Odaka, H. Itoh, and S. Kudo. 2010. "Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Esophageal Achalasia." *Endoscopy* 42(04):265–71.
- Jacques, Jérémie, Lauriane Pagnon, Florent Hure, Romain Legros, Sabrina Crepin, Anne Laure Fauchais, Sylvain Palat, Philippe Ducrotté, Benoit Marin, Sebastien Fontaine, Nour Edine Boubaddi, Marie Pierre Clement, Denis Sautereau, Veronique Loustaud-Ratti, Guillaume Gourcerol, and Jacques Monteil. 2019. "Peroral Endoscopic Pyloromyotomy Is Efficacious and Safe for Refractory Gastroparesis: Prospective Trial with Assessment of Pyloric Function." *Endoscopy* 51(1):40–49.
- Jagtap, Nitin, Rakesh Kalapala, and D. Nageshwar Reddy. 2020. "Assessment of Pyloric Sphincter Physiology Using Functional Luminal Imaging Probe in Healthy Volunteers." *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 26(3):391–96.
- Jones, Michael P. and Kalyani Maganti. 2003. "A Systematic Review of Surgical Therapy for Gastroparesis." *American Journal of Gastroenterology* 98(10):2122–29.
- Jung, H. K., R. S. Choung, G. R. Locke 3rd, C. D. Schleck, A. R. Zinsmeister, L. A. Szarka, B. Mullan, and N. J. Talley. 2009. "The Incidence, Prevalence, and Outcomes of Patients with Gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006." *Gastroenterology* 136(4):1225–33.
- Kahaleh, Michel, Jean-Michel Gonzalez, Ming-ming Xu, Iman Andalib, Monica Gaidhane, Amy Tyberg, Monica Saumoy, Alberto Jose Baptista Marchena, and Marc Barthet. 2018. "Gastric Peroral Endoscopic Myotomy for the Treatment of Refractory Gastroparesis: A Multicenter International Experience." *Endoscopy* 50(11):1053–58.
- Kamal, Faisal, Muhammad Ali Khan, Wade Lee-Smith, Sachit Sharma, Ashu Acharya, Dawit Jowhar, Umer Farooq, Muhammad Aziz, Abdul Kouanda, Sun-Chuan Dai, Colin W. Howden, and Craig A. Munroe. 2022. "Systematic Review with Meta-analysis: One-year Outcomes of Gastric Peroral Endoscopic Myotomy for Refractory Gastroparesis." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 55(2):168–77.
- Katzka, David A. and Michael Camilleri. 2020. "Treating the Pylorus in Gastroparesis: The New Riddle Wrapped in the Ultimate Enigma?" *Gastrointestinal Endoscopy* 91(6):1300–1302.
- Keller, Jutta, Gabrio Bassotti, John Clarke, Phil Dinning, Mark Fox, Madhusudan Grover, Per M. Hellström, Meiyun Ke, Peter Layer, Carolina Malagelada, Henry P. Parkman, S. Mark Scott, Jan Tack, Magnus Simren, Hans Törnblom, and Michael Camilleri. 2018. "Advances in the Diagnosis and Classification of Gastric and Intestinal Motility Disorders." *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 15(5):291–308.
- Khashab, Mouen A., Sepideh Besharati, Saowanee Ngamruengphong, Vivek Kumbhari, Mohamad El Zein, Ellen M. Stein, Alan Tieu, Gerard E. Mullin, Sameer Dhalla, Monica C. Nandwani, Vikesh Singh, Marcia I. Canto, Anthony N. Kalloo, and John O. Clarke. 2015. "Refractory Gastroparesis Can Be Successfully Managed with Endoscopic Transpyloric Stent Placement and Fixation (with Video)." *Gastrointestinal Endoscopy* 82(6):1106–9.

- Khashab, Mouen A., Saowanee Ngamruengphong, David Carr-Locke, Amol Bapaye, Petros C. Benias, Sam Serouya, Shivangi Dorwat, Dalton M. Chaves, Everson Artifon, Eduardo G. de Moura, Vivek Kumbhari, Yamile Haito Chavez, Majidah Bukhari, Gulara Hajiyeva, Amr Ismail, Yen I. Chen, and Hyunsoo Chung. 2017. "Gastric Per-Oral Endoscopic Myotomy for Refractory Gastroparesis: Results from the First Multicenter Study on Endoscopic Pyloromyotomy (with Video)." *Gastrointestinal Endoscopy* 85(1):123–28.
- Khashab, Mouen A., Ellen Stein, John O. Clarke, Payal Saxena, Vivek Kumbhari, Bani Chander Roland, Anthony N. Kalloo, Stavros Stavropoulos, Pankaj Pasricha, and Haruhiro Inoue. 2013. "Gastric Peroral Endoscopic Myotomy for Refractory Gastroparesis: First Human Endoscopic Pyloromyotomy (with Video)." *Gastrointestinal Endoscopy* 78(5):764–68.
- Kim, Jae Hyun, Hyun Sung Lee, Moon Soo Kim, Jong Mog Lee, Seok Ki Kim, and Jae Ill Zo. 2008. "Balloon Dilatation of the Pylorus for Delayed Gastric Emptying after Esophagectomy." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 33(6):1105–11.
- Koch, K. L. 2011. "The Electrifying Stomach." *Neurogastroenterology & Motility* 23(9):815–18.
- Krishnasamy, Sathya and Thomas L. Abell. 2018. "Diabetic Gastroparesis: Principles and Current Trends in Management." *Diabetes Therapy*.
- Lacy, Brian E. and David J. Cangemi. 2021. "Controversies in Gastroparesis: Discussing the Sticky Points." *American Journal of Gastroenterology* 116(8):1572–76.
- Landreneau, Joshua P., Andrew T. Strong, Kevin El-Hayek, Chao Tu, James Villamere, Jeffrey L. Ponsky, Matthew D. Kroh, and John H. Rodriguez. 2019. "Laparoscopic Pyloroplasty versus Endoscopic Per-Oral Pyloromyotomy for the Treatment of Gastroparesis." *Surgical Endoscopy* 33(3):773–81.
- Li, Dan, Jian Zhang, Wen Zhu Yao, Dong Lin Zhang, Chen Chen Feng, Qi He, Huan Huan Lv, Ya Ping Cao, Jie Wang, Ying Qi, Si Ran Wu, Na Wang, Jing Zhao, and Yong Quan Shi. 2020. "The Relationship between Gastric Cancer, Its Precancerous Lesions and Bile Reflux: A Retrospective Study." *Journal of Digestive Diseases* 21(4):222–29.
- Li, Peiwen, Bin Ma, Shulei Gong, Xinyu Zhang, and Wenya Li. 2021. "Gastric Per-Oral Endoscopic Myotomy for Refractory Gastroparesis: A Meta-Analysis." *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 25(5):1108–16.
- Maes, B. D., Y. F. Ghoo, P. J. Rutgeerts, M. I. Hiele, B. Geypens, and G. Vantrappen. 1994. "[\*C]Octanoic Acid Breath Test to Measure Gastric Emptying Rate of Solids." *Digestive Diseases and Sciences* 39(12 Suppl):104S-106S.
- Maganti, Kalyani, Kingsley Onyemere, and Michael P. Jones. 2003. "Oral Erythromycin and Symptomatic Relief of Gastroparesis: A Systematic Review." *The American Journal of Gastroenterology* 98(2):259–63.
- Malik, Z., A. Sankineni, and H. P. Parkman. 2015. "Assessing Pyloric Sphincter Pathophysiology Using EndoFLIP in Patients with Gastroparesis." *Neurogastroenterology and Motility* 27(4):524–31.
- Malik, Zubair, Rahul Kataria, Rani Modayil, Adam C. Ehrlich, Ron Schey, Henry P. Parkman, and Stavros N. Stavropoulos. 2018. "Gastric Per Oral Endoscopic Myotomy (G-POEM) for the Treatment of Refractory Gastroparesis: Early Experience." *Digestive Diseases and Sciences* 63(9):2405–12.
- Maranki, Jennifer L., Vanessa Lytes, John E. Meilahn, Sean Harbison, Frank K. Friedenberg, Robert S. Fisher, and Henry P. Parkman. 2008. "Predictive Factors for Clinical Improvement with Enterra Gastric Electric Stimulation Treatment for Refractory Gastroparesis." *Digestive Diseases and Sciences* 53(8):2072–78.

- Martinek, Jan, Rastislav Hustak, Jan Mares, Zuzana Vackova, Julius Spicak, Eva Kieslichova, Marie Buncova, Daniel Pohl, Sunil Amin, and Jan Tack. 2022. "Endoscopic Pyloromyotomy for the Treatment of Severe and Refractory Gastroparesis: A Pilot, Randomised, Sham-Controlled Trial." *Gut* 71(11):2170–78.
- McCallum, Richard W., Henry P. Parkman, David C. Kunkel, Linda Anh Bui Nguyen, Brenton A. Wright, M. Ammar Kalas, Barath Ramamoorthy, Jordan Donders, Chris Quesenberry, and Brigham B. Hyde. 2022. "REVISITING THE RISK OF TARDIVE DYSKINESIA WITH METOCLOPRAMIDE USE: A REAL-WORLD DATA DRIVEN EPIDEMIOLOGY STUDY FROM 2011-2021." *Functional GI and Motility Disorders* Sa1470. Retrieved ([https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/354227/richard.mccallum.revisiting.the.risk.of.tardive.dyskinesia.with.metoclopramide.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Ace\\_id%3D2236%2Aot\\_id%3D26969%2Amarker%3D1773](https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/354227/richard.mccallum.revisiting.the.risk.of.tardive.dyskinesia.with.metoclopramide.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Ace_id%3D2236%2Aot_id%3D26969%2Amarker%3D1773)).
- Mearin, Fermin, Michael Camilleri, and Juan-R. Malagelada. 1986. "Pyloric Dysfunction in Diabetics with Recurrent Nausea and Vomiting." *Gastroenterology* 90(6):1919–25.
- Moraveji, S., M. Bashashati, S. Elhanafi, J. Sunny, I. Sarosiek, B. Davis, A. Torabi, and R. W. McCallum. 2016. "Depleted Interstitial Cells of Cajal and Fibrosis in the Pylorus: Novel Features of Gastroparesis." *Neurogastroenterology and Motility : The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 28(7):1048–54.
- Murray, Fritz Ruprecht, Valeria Schindler, Juliane Marie Hente, Lara Maria Fischbach, Larissa Schnurre, Ansgar Deibel, Florian Freimut Hildenbrand, Aurora Maria Tatu, and Daniel Pohl. 2021. "Pyloric Dilation with the Esophageal Functional Lumen Imaging Probe in Gastroparesis Improves Gastric Emptying, Pyloric Distensibility, and Symptoms." *Gastrointestinal Endoscopy* 94(3):486–94.
- O'Grady, Gregory and Thomas L. Abell. 2015. "Gastric Arrhythmias in Gastroparesis." *Gastroenterology Clinics of North America* 44(1):169–84.
- O'Grady, Gregory, Armen A. Gharibans, Peng Du, and Jan D. Huizinga. 2021. "The Gastric Conduction System in Health and Disease: A Translational Review." *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 321(5):G527–42.
- Park, Kyung Sik, Kwang Bum Cho, Il Seon Hwang, Jae Hyung Park, Byung Ik Jang, Kyeong Ok Kim, Sung Woo Jeon, Eun Soo Kim, Chang Sik Park, and Joong Goo Kwon. 2016. "Characterization of Smooth Muscle, Enteric Nerve, Interstitial Cells of Cajal, and Fibroblast-like Cells in the Gastric Musculature of Patients with Diabetes Mellitus." *World Journal of Gastroenterology* 22(46):10131–39.
- Parkman, H. P., M. Camilleri, G. Farrugia, R. W. McCallum, A. E. Bharucha, E. A. Mayer, J. F. Tack, R. Spiller, M. Horowitz, A. I. Vinik, J. J. Galligan, P. j. Pasricha, B. Kuo, I. a. Szarka, L. Marciani, K. Jones, C. R. Parrish, P. Sandroni, T. Abell, T. Ordog, W. Hasler, K. I. Koch, K. Sanders, N. J. Norton, and F. Hamilton. 2010. "Gastroparesis and Functional Dyspepsia: Excerpts from the AGA/ANMS Meeting." *Neurogastroenterology & Motility* 22(2):113–33.
- Parkman, H. P., E. K. Hallinan, W. L. Hasler, G. Farrugia, K. L. Koch, J. Calles, W. J. Snape, T. L. Abell, I. Sarosiek, R. W. McCallum, L. Nguyen, P. J. Pasricha, J. Clarke, L. Miriel, L. Lee, J. Tonascia, and F. Hamilton. 2016. "Nausea and Vomiting in Gastroparesis: Similarities and Differences in Idiopathic and Diabetic Gastroparesis." *Neurogastroenterology & Motility* 28(12):1902–14.

- Parkman, H. P., W. L. Hasler, J. L. Barnett, and E. Y. Eaker. 2003. "Electrogastrography: A Document Prepared by the Gastric Section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force." *Neurogastroenterology and Motility* 15(2):89–102.
- Pasricha, Pankaj J., Nonko D. Pehlivanov, Guillermo Gomez, Harsha Vittal, Matthew S. Lurken, and Gianrico Farrugia. 2008. "Changes in the Gastric Enteric Nervous System and Muscle: A Case Report on Two Patients with Diabetic Gastroparesis." *BMC Gastroenterology* 8(1):21.
- Pasricha, Pankaj Jay, Madhusudan Grover, Katherine P. Yates, Thomas L. Abell, Cheryl E. Bernard, Kenneth L. Koch, Richard W. McCallum, Irene Sarosiek, Braden Kuo, Robert Bulat, Jiande Chen, Robert J. Shulman, Linda Lee, James Tonascia, Laura A. Miriel, Frank Hamilton, Gianrico Farrugia, Henry P. Parkman, and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/National Institutes of Health Gastroparesis Clinical Research Consortium. 2021. "Functional Dyspepsia and Gastroparesis in Tertiary Care Are Interchangeable Syndromes With Common Clinical and Pathologic Features." *Gastroenterology* 160(6):2006–17.
- Patcharatrakul, Tanisa and Sutep Gonlachanvit. 2013. "Technique of Functional and Motility Test: How to Perform Antroduodenal Manometry." *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 19(3):395–404.
- Patterson, David, Thomas Abell, Robin Rothstein, Kenneth Koch, and Jeffrey Barnett. 1999. "A Double-Blind Multicenter Comparison of Domperidone and Metoclopramide in The Treatment of Diabetic Patients With Symptoms of Gastroparesis Fig. 1." *American Journal of Gastroenterology* 94(5):1230–34.
- Pescarus, Radu, Eran Shlomovitz, Ahmed M. Sharata, Maria A. Cassera, Kevin M. Reavis, Christy M. Dunst, and Lee L. Swanström. 2016. "Endoscopic Suturing versus Endoscopic Clip Closure of the Mucosotomy during a Per-Oral Endoscopic Myotomy (POEM): A Case–Control Study." *Surgical Endoscopy* 30(5):2132–35.
- Pioppo, Lauren, Debashis Reja, Monica Gaidhane, Romy Bareket, Augustine Tawadros, Ana L. Madrigal Méndez, Jose Nieto, Felipe Zamarripa, Ma Guadalupe Martínez, Mine C. Carames, Juan C. Carames, Jennifer Liu-Burdowski, Marina Kim, Ameya A. Deshmukh, Supriya Suresh, Resheed Alkhiari, Iman Andalib, Haroon M. Shahid, Avik Sarkar, Amy Tyberg, and Michel Kahaleh. 2021. "Gastric Per-oral Endoscopic Myotomy versus Pyloromyotomy for Gastroparesis: An International Comparative Study." *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 36(11):3177–82.
- Pitt, K. A., P. D. Mayhew, L. Barter, R. Pollard, P. H. Kass, and S. L. Marks. 2017. "Consistency and Effect of Body Position Change on Measurement of Upper and Lower Esophageal Sphincter Geometry Using Impedance Planimetry in a Canine Model." *Diseases of the Esophagus : Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 30(4):1–7.
- Pittayanon, Rapat, Yuhong Yuan, Natasha P. Bollegala, Reena Khanna, Brian E. Lacy, Christopher N. Andrews, Grigorios I. Leontiadis, and Paul Moayyedi. 2019. "Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials." *The American Journal of Gastroenterology* 114(2):233–43.
- Reddymasu, Savio C., Irfan Soykan, and Richard W. McCallum. 2007. "Domperidone: Review of Pharmacology and Clinical Applications in Gastroenterology." *The American Journal of Gastroenterology* 102(9):2036–45.



- Rentz, A. M., P. Kahrilas, V. Stanghellini, J. Tack, N. J. Talley, C. de la Loge, E. Trudeau, D. Dubois, and D. A. Revicki. 2004. "Development and Psychometric Evaluation of the Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Symptom Severity Index (PAGI-SYM) in Patients with Upper Gastrointestinal Disorders." *Qual Life Res* 13(10):1737–49.
- Revicki, D. A., M. Camilleri, B. Kuo, N. J. Norton, L. Murray, A. Palsgrove, and H. P. Parkman. 2009. "Development and Content Validity of a Gastroparesis Cardinal Symptom Index Daily Diary." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 30(6):670–80.
- Revicki, D. A., A. M. Rentz, D. Dubois, P. Kahrilas, V. Stanghellini, N. J. Talley, and J. Tack. 2003. "Development and Validation of a Patient-Assessed Gastroparesis Symptom Severity Measure: The Gastroparesis Cardinal Symptom Index." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 18(1):141–50.
- Rodriguez, John, Andrew T. Strong, Ivy N. Haskins, Joshua P. Landreneau, Matthew T. Allemang, Kevin El-Hayek, James Villamere, Chao Tu, Michael S. Cline, Matthew Kroh, and Jeffrey L. Ponsky. 2018. "Per-Oral Pyloromyotomy (POP) for Medically Refractory Gastroparesis: Short Term Results From the First 100 Patients at a High Volume Center." *Annals of Surgery* 268(3):421–30.
- Schol, Jolien, Lucas Wauters, Ram Dickman, Vasile Drug, Agata Mulak, Jordi Serra, Paul Enck, Jan Tack, A. Accarino, G. Barbara, S. Bor, B. Coffin, M. Corsetti, H. De Schepper, D. Dumitrascu, A. Farmer, G. Gourcerol, G. Hauser, T. Hausken, G. Karamanolis, D. Kestzhelyi, C. Malagelada, T. Milosavljevic, C. O'Morain, A. Papathanasopoulos, D. Pohl, D. Romyantseva, G. Sarnelli, E. Savarino, A. Sheptulin, A. Smet, A. Stengel, O. Storonova, M. Storr, H. Törnblom, T. Vanuytsel, M. Velosa, M. Waluga, N. Zarate, and F. Zerbib. 2021. "United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) Consensus on Gastroparesis." *United European Gastroenterology Journal* 9(3):287–306.
- Shada, Amber L., Christy M. Dunst, Radu Pescarus, Emily A. Speer, Maria Cassera, Kevin M. Reavis, and Lee L. Swanstrom. 2016. "Laparoscopic Pyloroplasty Is a Safe and Effective First-Line Surgical Therapy for Refractory Gastroparesis." *Surgical Endoscopy* 30(4):1326–32.
- Shen, Shanshan, Hui Luo, Cicily Vachaparambil, Parit Mekaroonkamol, Mohamed M. Abdelfatah, Guifang Xu, Huimin Chen, Liang Xia, Hong Shi, Steve Keilin, Field Willingham, Jennifer Christie, Edward Lin, and Qiang Cai. 2020. "Gastric Peroral Endoscopic Pyloromyotomy versus Gastric Electrical Stimulation in the Treatment of Refractory Gastroparesis: A Propensity Score-Matched Analysis of Long Term Outcomes." *Endoscopy* 52(05):349–58.
- Spadaccini, M., R. Maselli, VT Chandrasekar, A. Anderloni, S. Carrara, PA Galtieri, M. Di Leo, A. Fugazza, G. Pellegatta, M. Colombo, R. Palma, C. Hassan, A. Sethi, MA. Khashab, P. Sharma, and A. Repici. 2020. "Gastric Peroral Endoscopic Pyloromyotomy for Refractory Gastroparesis: A Systematic Review of Early Outcomes with Pooled Analysis." *Gastrointestinal Endoscopy* 91(4):746-752.e5.
- Stavropoulos, Stavros N., Rani Modayil, and David Friedel. 2015. "Current Applications of Endoscopic Suturing." *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 7(8):777.
- Strong, Andrew T., Joshua P. Landreneau, Michael Cline, Matthew D. Kroh, John H. Rodriguez, Jeffrey L. Ponsky, and Kevin El-Hayek. 2019. "Per-Oral Pyloromyotomy (POP) for Medically Refractory Post-Surgical Gastroparesis." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 23(6):1095–1103.

- Szarka, L. A., M. Camilleri, A. Vella, D. Burton, K. Baxter, J. Simonson, and A. R. Zinsmeister. 2008. "A Stable Isotope Breath Test with a Standard Meal for Abnormal Gastric Emptying of Solids in the Clinic and in Research." *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(6):635-643 e1.
- Takahashi, Toku. 2003. "Pathophysiological Significance of Neuronal Nitric Oxide Synthase in the Gastrointestinal Tract." *Journal of Gastroenterology* 38(5):421-30.
- Tao, Jie, Vaishali Patel, Parit Mekaroonkamol, Hui Luo, Baiwen Li, Qunye Guan, Shanshan Shen, Huimin Chen, and Qiang Cai. 2019. "Technical Aspects of Peroral Endoscopic Pyloromyotomy." *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 29(1):117-26.
- Verga, Maria Chiara, Stefano Mazza, Francesco Azzolini, Fabrizio Cereatti, Clara Benedetta Conti, Andrea Drago, Sara Soro, Biagio Elvo, and Roberto Grassia. 2022. "Gastric Per-Oral Endoscopic Myotomy: Indications, Technique, Results and Comparison with Surgical Approach." *World Journal of Gastrointestinal Surgery* 14(1):12-23.
- Vosoughi, Kia, Yervant Ichkhanian, Petros Benias, Larry Miller, A. Aziz Adam, Joseph R. Triggs, Ryan Law, William Hasler, Nicole Bowers, Dalton Chaves, Alberto M. Ponte-Neto, Peter Draganov, Dennis Yang, Maan El Halabi, Omid Sanaei, Olaya Isabella Brewer Gutierrez, Robert Stephen Bulat, John Pandolfino, and Mouen Khashab. 2022. "Gastric Per-Oral Endoscopic Myotomy (G-POEM) for Refractory Gastroparesis: Results from an International Prospective Trial." *Gut* 71(1):25-33.
- Vosoughi, Kia, Yervant Ichkhanian, Jérémie Jacques, A. Aziz Adam, Petros C. Benias, Ryan Law, William L. Hasler, Andrew Canakis, Olivier Ragi, Joseph Triggs, Nicole Bowers, Olaya I. Brewer Gutierrez, Vivek Kumbhari, Anthony N. Kalloo, Robert S. Bulat, John E. Pandolfino, and Mouen A. Khashab. 2020. "Role of Endoscopic Functional Luminal Imaging Probe in Predicting the Outcome of Gastric Peroral Endoscopic Pyloromyotomy (with Video)." *Gastrointestinal Endoscopy* 91(6):1289-99.
- Wang, Yize R., Robert S. Fisher, and Henry P. Parkman. 2008. "Gastroparesis-Related Hospitalizations in the United States: Trends, Characteristics, and Outcomes, 1995-2004." *The American Journal of Gastroenterology* 103(2):313-22.
- Waseem, Shamaila, Baharak Moshiree, and Peter V. Draganov. 2009. "Gastroparesis: Current Diagnostic Challenges and Management Considerations." *World Journal of Gastroenterology* 15(1):25.
- Watkins, Crystal C., Akira Sawa, Samie Jaffrey, Seth Blackshaw, Roxanne K. Barrow, Solomon H. Snyder, and Christopher D. Ferris. 2000. "Insulin Restores Neuronal Nitric Oxide Synthase Expression and Function That Is Lost in Diabetic Gastropathy." *The Journal of Clinical Investigation* 106(3):373-84.
- Werner, Yuki B., Bengt Hakanson, Jan Martinek, Alessandro Repici, Burkhard H. A. von Rahden, Albert J. Bredenoord, Raf Bisschops, Helmut Messmann, Marius C. Vollberg, Tania Noder, Jan F. Kersten, Oliver Mann, Jakob Izbicki, Alexander Pazdro, Uberto Fumagalli, Riccardo Rosati, Christoph-Thomas Germer, Marlies P. Schijven, Alice Emmermann, Daniel von Renteln, Paul Fockens, Guy Boeckxstaens, and Thomas Rösch. 2019. "Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia." *New England Journal of Medicine* 381(23):2219-29.
- Weusten, Bas L. A. M., Maximilien Barret, Albert J. Bredenoord, Pietro Familiari, Jan-Michel Gonzalez, Jeanin E. van Hooft, Sauid Ishaq, Vicente Lorenzo-Zúñiga, Hubert Louis, Suzanne van Meer, Helmut Neumann, Daniel Pohl, Frederic Prat, Daniel von Renteln, Edoardo Savarino, Rami Sweis, Jan Tack, Radu Tutuian, and Jan Martinek. 2020. "Endoscopic Management of Gastrointestinal Motility Disorders - Part 1: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline." *Endoscopy* 52(6):498-515.

- Wuestenberghs, Fabien and Guillaume Gourcerol. 2021. "Pyloric Distensibility in Health and Disease." *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 321(2):G133–38.
- Xu, Jiaxin, Tianyin Chen, Shaimaa Elkholy, Meidong Xu, Yunshi Zhong, Yiqun Zhang, Weifeng Chen, Wenzheng Qin, Mingyan Cai, and Pinghong Zhou. 2018. "Gastric Peroral Endoscopic Myotomy (G-POEM) as a Treatment for Refractory Gastroparesis: Long-Term Outcomes." *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2018:6409698.