

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Gastroparéza – patofyziologie, etiopatogeneze
a možnosti endoskopické léčby

Gastroparesis – pathophysiology, etiopathogenesis
and possibilities of endoscopic treatment

MUDr. Rastislav Hušťák

2023

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Otomar Kittnar CSc., MBA

Školící pracoviště: Institut klinické a experimentální medicíny Praha

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

Konzultant: -

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

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 a léčebné metody cílí na jeho uvolnění např. gastrická perorální endoskopická pyloromyotomie (G-POEM), mají potenciál pomoci zvláště pacientům s těžkými příznaky, u kterých jsou jiná opatření neúčinná. Cílem projektů bylo: **1)** zhodnotit účinnost G-POEM v léčbě závažné GP; **2)** zhodnotit změny objektivních parametrů měřených pomocí scintigrafie žaludku (GES) a funkční planimetrie před a po G-POEM; **3)** zhodnotit bezpečnost G-POEM a **4)** srovnání účinnosti dvou metod použitých k uzavěru slizniční incize při G-POEM: klipů a endoskopické sutury (ES).

Pacienti a metody: Projekt **1)**: Účinnost G-POEM byla hodnocena v randomizované, sham (a cross-over) kontrolované studii u 41 pacientů. Primárním cílem byl podíl pacientů s léčebným úspěchem (definován jako pokles celkového GCSI alespoň o 50 % oproti vstupním hodnotám) v 6. měsíci (M) po proceduře. Projekt **2)**: Všichni konsektivní pacienti byli vyšetřeni pomocí GES před a po G-POEM (buď primárním nebo cross-over G-POEM). Dynamické parametry pyloru byly hodnoceny pomocí funkční planimetrie před a po G-POEM u 23 pacientů. Projekt **3)**: U 63 pacientů se analyzovala míra závažných i nezávažných komplikací spojených s G-POEM a následně byly hodnoceny podle Clavien-Dindo klasifikace (CDC). Projekt **4)**: Srovnala se účinnost uzavěru incize pomocí klipů u 20 pacientů vs. 20 pacientů s ES po G-POEM a sledovalo se několik dalších parametrů.

Výsledky: Projekt **1)**: Léčebný úspěch v 6 měsících dosáhl 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%) dosáhl léčebný efekt v 6 měsících po cross-over G-POEM. Projekt **2)**: Mezi pacienty s dostupnou post G-POEM GES mělo 85% zlepšenou rychlost evakuace, přičemž u 55% z nich došlo k normalizaci GES. Distanzibilita pyloru (DI) (při 40 ml v mm²/mmHg) se po G-POEM zvýšila z 7,6 (6,0 – 9,3) na 12,7 (11,4 – 14,3) mm²/mmHg a v modelu logické regrese hodnota DI > 13 mm²/mmHg po G-POEM dokázala predikovat léčebný úspěch. Projekt **3)**: U 63 pacientů se vyskytlo 12 komplikací (AE); pouze 4 (6,4%) byly závažné a přímo související s G-POEM i podle CDC. Žádný pacient

v důsledku zákroku nezemřel ani nepotřeboval chirurgickou intervenci. Projekt **4)**: Všech 20 pacientů s ES (100%, CI: 84% – 100%) a 18 pacientů s klipy (89%, CI: 70 % – 97%) mělo úspěšné uzavření incize ($p=0.49$). 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.

Závěry: Prokázali jsme, že: **1)** G-POEM je účinnější než placebo procedura u neselektovaných pacientů s těžkou formou GP. **2)** Po G-POEM došlo ke zlepšení a/nebo normalizaci evakuace žaludku u většiny pacientů. Distenzibilita pyloru po G-POEM se zvýšila a $DI > 13 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ 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

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 the development of GP: global gastric hypomotility and pylorospasm. As pylorospasm may play an important role in GP, treatment modalities targeting its release such as gastric peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM), may have the potential to help especially patients with severe symptoms for whom other treatment measures are ineffective. The aims of our projects were: **1)** to evaluate clinical efficacy of G-POEM in the treatment of severe GP; **2)** to evaluate the changes in objective parameters measured by gastric emptying study (GES) and functional planimetry before and after G-POEM; **3)** to evaluate safety of G-POEM and **4)** to compare the efficacy of two closure methods used to close the mucosal incision after G-POEM: clips and endoscopic suturing (ES).

Patients and methods: Project **1)**: The efficacy of G-POEM was assessed in a randomized, sham (and cross-over) controlled trial in 41 patients. The primary outcome was the proportion of patients with treatment success (defined as a decrease of at least 50% in the total GCSI from baseline values) at 6 months (M) after procedure. Project **2)**: All consecutive patients were evaluated using GES before and after G-POEM (either primary or cross-over G-POEM). Dynamic pyloric parameters were assessed by functional planimetry before and after G-POEM in 23 patients. Project **3)**: In 63 patients the incidence of severe and non-severe adverse events (AEs) related to G-POEM were analyzed and subsequently scored according to Clavien-Dindo classification (CDC). Project **4)**: The efficacy of clip-assisted incision closure was compared in 20 patients vs. 20 patients with ES after G-POEM and several other parameters were assessed.

Results: Project **1)**: 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 (per-protocol analysis). Project **2)**: Among the patients with available postoperative GES, 85% had objectively improved GES with 55% having normalized GES post G-POEM. Distensibility index (DI) at 40 mL (mm^2/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 and directly related to G-POEM even according to CDC. No AE was fatal and no patients needed surgery. Project **4**): All 20 patients with ES (100%, CI: 84% – 100%) and 18 with clips (89%, CI: 70% – 97%) had successful closure ($p= 0.49$). 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. **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 plays a major pathophysiologic role in patients with severe GP. **2**): G-POEM improved and/or normalized GES in majority of patients. $DI > 13 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ 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

1 SEZNAM ZKRATEK

AE	adverse event/komplikace
CI	confidence interval / interval spolehlivosti
CDC	Clavien-Dindo klasifikace
CSA	cross-sectional area / plocha průřezu
DI	distensibility index / index distenzibility
DM	diabetes mellitus
EndoFLIP	endoluminální funkční planimetrie
ES	endoscopic suturing /endoskopická sutúra
GCSI	gastroparesis cardinal symptom index
GES	gastric emptying study/scintigrafie žaludku
GP	gastroparéza
G-POEM	endoskopická pyloromyotomie
IQR	interkvartilové rozpětí
POD	postprocedurální den
UE	nežádoucích událostí
VAS	vizuální analogová stupnice

2 Obsah

SOUHRN.....	3
ABSTRACT	5
1 SEZNAM ZKRATEK.....	7
2 OBSAH.....	8
3 GASTOPARÉZA	9
4 HYPOTÉZY	10
5 CÍLE PRÁCE.....	10
6 MATERIÁL A METODIKA.....	11
6.1 PROJEKT 1): ÚČINNOST G-POEM U NESELEKTOVANÝCH PACIENTŮ S TĚŽKOU FORMOU GASTROPARÉZY	11
6.2 PROJEKT 2): ZMĚNY PARAMETRŮ IMPEDANČNÍ PLANIMETRIE (ENDOFLIP) A SCINTIGRAFIE ŽALUDKU U PACIENTŮ S TĚŽKOU GASTROPARÉZOU PŘED A PO G-POEM. PREDIKTORY ÚSPĚCHU LÉČBY.....	11
6.3 PROJEKT 3): BEZPEČNOST ENDOSKOPICKÉ PYLOROMYOTOMIE	12
6.4 PROJEKT 4): SROVNÁNÍ ÚČINNOSTI UZÁVĚRU MUKOZOTOMIE POMOCÍ KLIPŮ VS. ENDOSKOPICKÉ SUTURY.....	12
7 VÝSLEDKY	13
7.1 PROJEKT 1.....	13
7.2 PROJEKT 2.....	13
7.3 PROJEKT 3.....	14
7.4 PROJEKT 4.....	14
8 DISKUZE	15
8.1 PROJEKT 1.....	15
8.2 PROJEKT 2.....	16
8.3 PROJEKT 3.....	18
8.4 PROJEKT 4.....	18
9 HLAVNÍ ZÁVĚRY	20
9.1 PROJEKT 1.....	20
9.2 PROJEKT 2.....	20
9.3 PROJEKT 3.....	20
9.4 PROJEKT 4.....	20
10 REFERENCE.....	21
11 PŘEHLED PUBLIKACÍ SOUVISEJÍCÍCH S DISERTAČNÍ PRACÍ	24

3 GASTOPARÉZA

Gastroparéza (GP) je definovaná jako symptomatická zpomalená evakuace žaludku bez průkazu mechanické obstrukce výtokové části žaludku. Mezi základní mechanismy vedoucí ke GP 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. Nejčastějšími etiologickými faktory GP jsou diabetes mellitus (diabetická GP) nebo poškození n. vagus (tzv. postchirurgická GP). U částí pacientů zůstává příčina neznámá (tzv. idiopatická GP).

Předpokládá se, že za vznik GP jsou zodpovědné dva základní patofyziologické mechanismy: globální hypomotilita žaludku a pylorospasmus. Přibližně u poloviny pacientů s GP se prokázala prodloužená **presurizace tlaku v pyloru** a intenzivnější tonické kontrakce (10 mmHg v průběhu přibližně 7 minut), které se označily jako tzv. „**pylorospasmy**“ (Mearin et al. 1986). Kromě zpomalené evakuace žaludku a pylorospasmu je u GP možné pozorovat i další poruchy (sníženou akomodaci fundu, narušenou antroduodenální koordinaci apod). Každý z uvedených faktorů může sehrávat důležitou roli v patogenezi GP, ale je méně pravděpodobné, aby za symptomy při GP zodpovídal pouze jeden samostatný mechanismus.

Vzhledem k tomu, že pylorospasmus může hrát důležitou roli u GP (v určité míře chápan i jako izolovaný proces, a jeho uvolnění může zmírnit symptomy), účinnost léčebných modalit cílících na pylorus, např. gastrické perorální endoskopické 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.

Mezi základní paraklinické vyšetřovací techniky v diagnostice GP patří scintigrafické vyšetření žaludku (GES), které hodnotí spíše globální evakuační funkce žaludku a není specifické pro diagnostiku pylorospasmu. V minulosti byla jedním z důvodů nezájmu o studium pylorospasmu absence relevantní vyšetřovací metody schopné měřit tonus pyloru. Novou a do jisté míry revoluční diagnostickou techniku k měření roztažitelnosti (distenzibility) pylorického ústí představuje funkční impedanční planimetrie - tzv. EndoFLIP.

Gastroparéza je ve své těžké formě až devastující, a hlavně obtížně léčitelné onemocnění. Ačkoliv existuje několik terapeutických přístupů, žádný z nich nezáskal prioritou 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. Díky

rozvoji miniinvazivních endoskopických technik v klinické praxi se začala testovat účinnost a bezpečnost 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.

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

4 HYPOTÉZY

1. Pylorospasmus hraje významnou roli u pacientů s gastroparézou a v důsledku jeho uvolnění se zlepší 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.

5 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) po G-POEM.

6 MATERIÁL A METODIKA

6.1 PROJEKT 1): ÚČINNOST G-POEM U NESELEKTOVANÝCH PACIENTŮ S TĚŽKOU FORMOU GASTROPARÉZY

Jednalo se o multicentrickou, placebem (sham procedura = endoskopické vyšetření horního trávicího traktu v celkové anestezii) kontrolovanou studii srovnávající klinický efekt G-POEM. Pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců, kdy jim byla následně odhalena alokace do jedné ze skupin (G-POEM nebo sham) a pacientům v sham skupině byl nabídnut G-POEM (cross-over část), nedosáhli-li terapeutického efektu. Tito pacienti byli sledováni dalších 6 měsíců. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1. Randomizace byla stratifikovaná podle centra, pohlaví a etiologie GP. Diagnóza závažné GP byla definovaná na základě skórovacího indexu (Gastroparesis cardinal symptom index) GCSI > 2,3 a patologické scintigrafie žaludku (retence Tc-99 m > 60% v 2 hodinách a/nebo ≥ 10% reziduální aktivity ve 4. hodině). Studie byla registrovaná (ClinTrial NCT: 03356067).

Primárním cílem bylo zjistit podíl pacientů s léčebným úspěchem v 6. měsíci po zákroku (G-POEM vs sham). 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, b) změny celkového GCSI v jednotlivých skupinách a c) technické detaily o proceduře.

6.2 PROJEKT 2): ZMĚNY PARAMETRŮ IMPEDANČNÍ PLANIMETRIE (ENDOFLIP) A SCINTIGRAFIE ŽALUDKU U PACIENTŮ S TĚŽKOU GASTROPARÉZOU PŘED A PO G-POEM. PREDIKTORY ÚSPĚCHU LÉČBY

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 1).

Primárním cílem bylo zhodnocení vývoje a) vybraných parametrů funkční impedanční planimetrie (DI, CSA) před a po G-POEM, b) změn 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.

6.3 PROJEKT 3): BEZPEČNOST ENDOSKOPICKÉ PYLOROMYOTOMIE

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. 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).

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

Primárním cílem 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.

6.4 PROJEKT 4): SROVNÁNÍ ÚČINNOSTI UZÁVĚRU MUKOZOTOMIE POMOCÍ KLIPŮ VS. ENDOSKOPICKÉ SUTURY

Provedli jsme prospektivní studii konsekutivních pacientů, kteří podstoupili G-POEM pro refrakterní GP v období od listopadu 2017 do února 2021. 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. Studie byla registrovaná (ClinTrial NCT: 03679104).

Primárním cílem byl počet pacientů s úspěšným uzávěrem mukozotomie zvolenou 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 s klipy nebo ES hodnocená pomocí vizuální analogové stupnice (VAS, 0 – velmi náročné, 10 – velmi jednoduché) a c) výskyt komplikací.

7 VÝSLEDKY

7.1 PROJEKT 1.

Podle per-protokol analýzy 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. 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, $p=0,005$).

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%).

Průměr GCSI 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 mírně 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).

7.2 PROJEKT 2.

Impedanční planimetrie

V naší kohortě u většiny pacientů byl vstupně přítomný pylorospasmus podle aktuálně přijatého kritéria (pylorospasmus = $DI < 10 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ při 40 ml). Index distenzibility (DI) při 40 ml (v mm^2/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) [13,1 (11,3 – 15,7)]. Podobně se zvýšila i CSA (průměr průřezu) po pyloromyotomii. Odpovídající

hodnoty pro CSA (mm² při 40 ml) byly 144 (95% CI: 125 – 165), 199 (95% CI: 177 – 219) a 206 (95% CI: 185 – 234).

Scintigrafie žaludku

G-POEM vedla k významnému zrychlení vyprazdňování žaludku. I u těch po cross-over G-POEM se evakuační schopnost žaludku ve 3 měsíci statisticky výrazně zlepšila. Nebyla prokázána žádná korelace mezi GCSI a GES ve 3 měsíci po proceduře [$r=0,15$; (95 % CI -0,18 – 0,42)].

Prediktory úspěchu léčby

Pro omezená data z impedanční planimetrie nebylo možné prokázat případnou korelaci mezi GCSI a vybranými parametry funkční impedanční planimetrie. 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.

7.3 PROJEKT 3.

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 základní definice AE. Podle CDC jen čtyři ze sedmi byly hodnoceny jako závažné.

7.4 PROJEKT 4.

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.

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 [7,5 (6 – 8,25) vs. 7 (6 – 7,25); $p= 0,30$]. Uzávěr transversální mukozotomie s ES byl ve srovnání s podélnou incizí jednodušší ($p= 0,09$). Pro asistující sestry nebyla manipulace s oběma metodami uzávěru náročná [9 (6,5 – 10) vs. 8 (7 – 10); $p= 0,97$].

8 DISKUZE

8.1 PROJEKT 1.

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.

Několik studií poukazovalo na klinickou účinnost terapie cílící na pylorus. 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). Je však jednoznačné, že mimo pylorospasmus se na patofyziologii GP podílí i další faktory. I proto G-POEM není účinná u všech pacientů s GP, cca třetina pacientů na G-POEM nereaguje a zároveň byla dokumentována částečná účinnost jiných postupů léčby, které neovlivňují tonus pyloru (Arts et al. 2007)(Friedenberg et al. 2008)(Jung et al. 2009)(Katzka and Camilleri 2020)(Schol et al. 2021)(Lacy and Cangemi 2021)(Ducrotte et al. 2020).

G-POEM by měla být indikována u pacientů s prokázaným pylorospasmem. Klíčovou otázkou však je, jak tyto kandidáty selektovat. 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. Recentní prospektivní studie uváděla spíše nevýraznou (60,3%) resp. (56%) klinickou účinnost G-POEM šest měsíců resp. rok po zákroku (Vosoughi et al. 2022). Tento rozdíl mezi naší (úspěch léčby více jak 10%) a touto studií může mít několik vysvětlení. Například v naší analýze měla většina pacientů diabetickou GP (s převahou DM I. typu) a tato etiologie reagovala na pyloromyotomii nejlépe. Ve zmíněné studii diabetická GP představovala nejmenší podskupinu pacientů (a s převahou DM II. typu).

V našem projektu primárním cílem byl léčebný úspěch definovaný jako minimálně 50% snížení GCSI oproti vstupním hodnotám. Definice naší hranice léčebného efektu nastavuje v literatuře jednu z nejpřísnějších hranic, která je tak méně závislá na placebo efektu a ukazuje jasný klinický benefit na rozdíl od některých předchozích studiích, kde byl léčebný úspěch definován jako průměrný pokles v GCSI o jeden bod (Abdelfatah et al. 2021)(Gregor et al. 2021)(Vosoughi et al. 2022)(Kamal et al. 2022).

V prvním projektu jsme prokázali, že G-POEM je účinnou léčebnou metodou u většiny pacientů s těžkou a refrakterní GP, zejména s diabetickou etiologií. 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. Doporučením do praxe ze závěrů této analýzy je možnost nabídnout endoskopickou pyloromyotomii pacientům se závažnou GP v terciárních centrech.

8.2 PROJEKT 2.

Distenzibilita pylorického svěrače (DI) a plocha průřezu pylorického ústí (CSA) se zlepšily (zvýšily) po G-POEM. Pacienti alokovaní iniciálně do G-POEM skupiny (projekt 1) měli prokazatelný pylorospasmus podle všeobecně akceptované definice ($DI > 5,8 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ při 40 ml). 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 dokázala predikovat léčebný efekt (snížení

celkového GCSI o minimálně 50% oproti vstupním hodnotám) G-POEM v 6 měsíci u neselektované kohorty se závažnou GP.

V modelu logické regrese představovalo postprocedurální zvětšení plochy průřezu (CSA) prediktivní faktor klinického efektu G-POEM v jiné studii (Malik et al. 2018). Vosoughi potvrdil, 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.

Hodnota DI bezprostředně po G-POEM se v našem souboru přibližuje hodnotě zdravých kontrol ($12,7 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ vs $14,89 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ při 40 ml) (Jagtap, Kalapala, and Reddy 2020). 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 postprocedurální edém pylorické oblasti či typ sedace může ovlivnit měřené hodnoty.

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 průměru 20,5% na 3,8% ($p= 0,022$). Podobně došlo i ke zlepšení poločasu vyprazdňování GES po G-POEM [$152 (127 – 185) \rightarrow 95 (77 – 118)$]

min] a cross-over G-POEM skupině [138 (83 – 178) → 66 (32 – 154) min] v 3. měsíci po proceduře.

V naší analýze, pomocí modelu logické regrese, GES ≥ 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).

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.

8.3 PROJEKT 3.

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 srovnatelný nebo dokonce lepší bezpečnostní profil, menší riziko krvácení a vzniku striktur (Pioppo et al. 2021). 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 dumping syndromu a jeden případ nezávažného re-feedingového syndromu, které vyžadovaly hospitalizaci (nezávažné AEs podle CDC).

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%).

8.4 PROJEKT 4.

V 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

záchrannou metodu (tzv. 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. 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.

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). Ku příkladu Khashab publikoval úspěšný uzávěr u většiny (ale ne u všech) pacientů s klipy (90%), 3 pacienti vyžadovali 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 vyžadovali záchrannou metodu (KING uzávěr) nebo dodatečné klipy kvůli malé netěsnosti.

Na základě našich výsledků lze doporučit, aby centra vykonávající G-POEM měly mít kromě standardních klipů k dispozici i nějakou záchrannou metodu jakou je např. endoskopickou suturu, nebo metody jiné.

9 HLAVNÍ ZÁVĚRY

9.1 PROJEKT 1

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

9.2 PROJEKT 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 cílíci terapie. Zároveň funkční planimetrie může napomoci **selekcí** pacientů s **pylorospasmem** vhodných ke G-POEM.

9.3 PROJEKT 3

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

9.4 PROJEKT 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.

10 REFERENCE

- 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.
- 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.
- 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.
- Dacha, Sunil, Parit Mekaroonkamol, Lianyong Li, Nikrad Shahnava, 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.
- Desprez, Charlotte, Chloé Melchior, Fabien Wuestenberghs, 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.
- 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.
- 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 Penforinis, 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.

- Gregor, Lennon, John Wo, John DeWitt, Brandon Yim, Robert Siwiec, 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.
- Ichkhanian, Y., K. Vosoughi, M. Aghaie Meybodi, J. Jacques, A. Sethi, A. A. Patel, A. A. Adam, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lacy, Brian E. and David J. Cangemi. 2021. "Controversies in Gastroparesis: Discussing the Sticky Points." *American Journal of Gastroenterology* 116(8):1572–76.
- 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.
- 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.
- Mearin, Fermin, Michael Camilleri, and Juan-R. Malagelada. 1986. "Pyloric Dysfunction in Diabetics with Recurrent Nausea and Vomiting." *Gastroenterology* 90(6):1919–25.

- 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.
- 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. Rumyantseva, G. Sarnelli, E. Savarino, A. Sheptulin, A. Smet, A. Stengel, O. Storonova, M. Storr, H. Törnblom, T. Vanuysel, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

11 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**