

Udredning og behandling af gastroparese

Mette Winther Klinge¹, Jan Bech Pedersen², Birgit Schelde³, Sten Lund³ & Klaus Krogh¹

STATUSARTIKEL

- 1) Medicinsk Hepatologisk og Gastroenterologisk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital
- 2) Abdominal Kirurgisk Afdeling L, Aarhus Universitetshospital
- 3) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling MEA, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:V03170187

Gastroparese (GP) defineres som forsinket tømning af ventriklen uden mekanisk obstruktion og med kardinalsymptomer som kvalme, opkastninger, oppustethed, hurtig mæthedss fornemmelse samt smerter i øvre abdomen [1, 2]. Tilstanden er relativt hyppig og har ofte svær negativ indflydelse på patienternes livskvalitet. I USA er den alderskorrigerede incidens af GP 9,6/100.000 mænd og 37,8/100.000 kvinder [1]. Hos nogle patienter medfører GP gentagne indlæggelser pga. opkastninger, mavesmerter, dehydrering eller dysreguleret blodsukker, hvorfor lidelsen tillige er socioøkonomisk bekostelig.

Patienter med GP udgør en heterogen gruppe, som behandles i såvel primærsektoren som af forskellige sygehusspecialer. Patienterne har ofte kontakt til sundhedsvæsenet og kan være vanskelige at symptomlindre. Ved GP er optagelsen af føde og medicin uforudsigelig, hvilket er et problem især for patienter med diabetes, hvis blodsukker bliver vanskeligt at regulere. Symptomerne på GP varierer ofte over tid, således at gode perioder veksler med perioder med svær kvalme og hyppige opkastninger. Flere ældre behandlingsprincipper har risiko for bivirkninger, mens nyere metoder endnu ikke er udbredt. Formålet med denne artikel er at give en kortfattet, klinisk orienteret oversigt over moderne udredning og behandling af GP.

PATOFYSIOLOGI

GP inddeles i ideopatisk og ikkeideopatisk. Ikkeideopatisk GP ses hyppigst i forbindelse med diabetes eller operation, men kan også ledsage neurologiske sygdomme, bindevævssygdomme, cancerbehandling, spiseforstyrrelser, infektioner eller være bivirkning af medicin. Patofysiologien varierer således afhængigt af grundsygdommen. F.eks. ser man neuropati med be-

skadigelse af såvel parasympatiske nerver som enteriske nerveceller hos patienter med diabetes mellitus eller Parkinsons sygdom. Efter øsofagusresektion, vagotomi eller fundoplikation ses der direkte beskadigelse af den parasympatiske innervation til ventriklen. Ideopatisk GP skyldes hos nogle muligvis mukøs virusinfektion og efterfølgende dysfunktion af nerveforsyningen [3].

Tømningen af ventriklen er ikke uafhængig af resten af gastrointestinkanalen. Patienter med GP vil ofte også have dysmotilitet i duodenum eller obstipation [4, 5], hvilket har behandlingsmæssige konsekvenser.

DIAGNOSE

Diagnosen GP er vanskelig at stille klinisk og at adskille fra funktionel dyspepsi eller gastrointestinal (GI) malignitet. GP er særligt kendetegnet ved kvalme og især opkastninger. Følgende undersøgelser er oftest relevante i udredningsprogrammet: øvre endoskopi og billeddiagnostik, som f.eks. CT, MR- eller ultralydskanning af abdomen for at udelukke anden organisk lidelse eller obstruktion, blodprøver inklusive bestemmelse af niveauerne af thyroideastimulerende hormon og elektrolytter, herunder calcium. Hos patienter med diabetes måles niveaue af glykeret hæmoglobin for at få en indikation af blodsukkerkontrollen.

Ventrikeltømningsscintigrafi betragtes som guldstandard for påvisning af forsinket ventrikeltømning. Undersøgelsen er standardiseret i henhold til internationale kriterier og foregår ved, at patienten indtager et standardiseret måltid, mærket med et radioaktivt sporstof (en omelet mærket med ^{99m}Tc-svovlkolloid, to skiver lyst brød med marmelade og 120 ml vand), hvorefter ventriklens tømning følges på foruddefinerede tidspunkter. Afhængigt af lokale ressourcer anvendes der også f.eks. paracetamolventrikeltømningstest, udåndingstest med en kulstofisotop (¹³C) bundet til et fødeemne eller trådløs kapselundersøgelse. I tidligere studier har man fundet overensstemmelse mellem tømningshastigheden bestemt ved ventrikeltømningsscintigrafi og trådløs kapselundersøgelse eller ¹³C-udåndingstest, men mere evidens er nødvendig [2, 6]. Resultaterne fra paracetamolventrikeltømningstest og ventrikeltømningsscintigrafi synes ligeledes at være sammenlignelige, hvad angår tømning af flydende indhold [7].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Gastroparese er en relativt hyppig og svært invaliderende lidelse, som oftest kan kategoriseres som ideopatisk, diabetisk eller postoperativ.
- ▶ Gastroparese behandles traditionelt med diæt og prokinetiske medikamenter.
- ▶ Gastrisk elektrisk stimulation kan tilbydes som behandling af gastroparese hos selekterede patienter, hvor diæt og medicinsk behandling har svigtet.

I tidligere studier har man desværre konstateret en svag eller ingen korrelation mellem ventrikeltømning bedømt ved ventrikeltømningsscintigrafi og patienternes symptomer [8, 9]. Ligeledes er flere patienter med diabetes asymptomatiske trods påviselig forsinket tømning af ventriklen. Disse misforhold besværliggør i høj grad diagnostik og behandling af GP.

BEHANDLING

Generelt har behandlingstilbud til patienter med GP-lidelser lav evidens for effekt.

Basal behandling

Initialt bør medicin med velkendt påvirkning af ventrikeltømningen så vidt muligt seponeres eller substitueres med anden medicin. I **Tabel 1** ses eksempler på hyppigt anvendte lægemidler, der kan give forsinket ventrikeltømning.

Hvis patienten har samtidige symptomer på obstipation, kan denne med fordel behandles, inden behandling af patientens GP-symptomer.

Diætbehandling

Diætbehandling af GP omfatter små hyppige måltider, blød eller flydende kost og mad med reduceret fedtindhold og kostfibre [2, 11, 12].

Måltidets størrelse har betydning for ventrikeltømmingshastigheden, hvorfor man anbefaler hyppige små måltider. Gerne 6-8 måltider pr. dag [12, 13]. Blød kost samt flydende og blendede retter tåles bedre end fast føde og kan lette den mekaniske passage og hos nogle reducere GI-symptomerne [12, 13]. I praksis betyder det, at det er hensigtsmæssigt at spise hvidt brød og lyst knækbrød frem for fuldkornsrugbrød, kogte og blendede grønsager eller legeret grønsagssuppe frem for rå grønsager, hakket kød frem for helt kød samt moden og blød frugt uden skræl, f.eks. bananer, frem for æbler.

I en svensk undersøgelse blev 56 patienter, der havde diabetes og GP sat på enten en standarddiabetesdiæt eller en småpartikeldiæt, hvor maden ikke var mere end 2 mm i diameter: bl.a. kartoffelmos, fiskegratin og suppe. Patienterne på småpartikeldiæten havde signifikant færre GI-symptomer end dem, der spiste den vanligt anbefalede diabetesdiæt [14].

Patienter med GP er ofte i risiko for vægttab og malnutrition, og det er vigtigt at have fokus på deres energi- og proteinindtag mhp. sufficient ernæring.

Fedt i maden giver kalorier, men også langsommere ventrikeltømning og flere GI-symptomer [13].

Det er individuelt, om indtaget af kostfibre generelt skal reduceres, eller om patienten tåler kostfibre fra f.eks. kogte eller blendede grønsager. Det anbefales at undgå alle former for kerner, skind, skræller og trevler fra f.eks. asparges [11].

Højt blodsukker kan forlænge ventrikeltømningen,

TABEL 1

Morfika eller morfinlignende præparater	Eksempler på hyppigt anvendte medikamenter, der forsinket ventrikeltømning, og som så vidt muligt bør forsøges seponeret eller substitueret ved svær gastroparese [10].
Antikolinergika	
Calciumkanalblokkere	
Tricykliske antidepressiva	
GLP1-agonister	
Lithium	
Protonpump hæmmere	
Aluminiumhydroxidsyre	
H ₂ -receptorantagonister	
Diphenhydramin	
Glucagon	
Dopaminagonister	
Progesteron	
L-dopa	
Calcitonin	
Octreotid	
Interferon alfa	
Sucralfat	

GLP = glukagonlignende peptid.

hvorfor patienter med diabetisk GP alene af denne grund må tilstræbe velreguleret blodsukker [15].

Medicinsk behandling

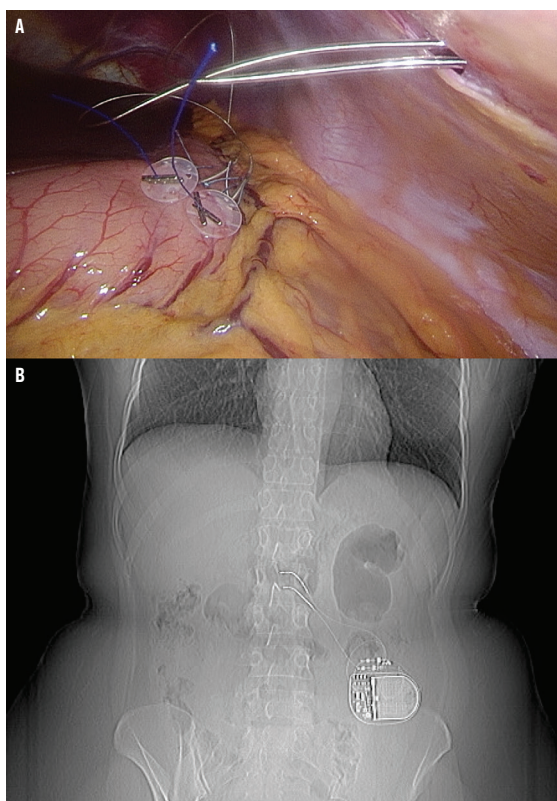
Den medicinske behandling er centreret om prokinetiske og antiemetiske medikamenter, der alle stimulerer gastriske kontraktioner og koordinerer kontraktionerne i antrum og duodenum [16]. På grund af dårlig sammenhæng mellem ventrikeltømning og symptomreduktion ved medicinsk behandling, anbefales det ikke at kontrollere effekten af behandlingen med ventrikeltømmingstest [17].

Førstevalget er ofte metoclopramid (dopamin-2-receptorantagonister). Metoclopramid menes dels at øge tonus af de peristaltiske kontraktioner, relaxere den pyloriske sfinkter og dermed øge den gastriske tømning, dels at hæmme kvalme ved en central virkning [18]. I randomiserede studier har man generelt fundet, at metoclopramid medførte symptomlindring og bedre ventrikeltømning end placebo [18, 19]. Desværre medfører metoclopramid en risiko for tardive dyskinesier ved længere tids brug, hvilket patienterne skal informeres om.

Domperidon øger den gastriske tømning ved at stimulere antroduodenale kontraktioner og koordinere de peristaltiske kontraktioner omkring pylorus. I et større prospektivt studie med 115 patienter med GP fandt man symptomreduktion ved anvendelse af domperidon [20]. Kardiale arytmier er en sjælden, men frygtet bivirkning af domperidon. De fleste mener dog, at fordelene for svært plagede patienter opvejer risikoen for

FIGUR 1

A. Gastrisk elektrisk stimulator (GES) anlagt ved laparoskopi.
B. Oversigtsrøntgenbillede med GES og to elektroder. GES anvendes hos en selekteret gruppe af patienter med gastroparese og behandlingssvigt af diæt og medicin. Typisk vil det dreje sig om patienter med diabetisk gastroparese.



bivirkninger, og at bivirkningernes omfang er sammenlignelige med metoclopramid [20].

Erythromycin (motilinreceptoragonist) stimulerer kolinerge aktivitet og dermed kontraktioner i antrum samt relaxation i pylorusmuskulaturen. Den gastriske tømning af flydende og fast føde bedres hos patienter med diabetes [21]. Brugen begrænses primært af takyfylaksi ved længerevarende brug og risiko for resistensudvikling. Man anbefaler derfor behandlingspauser hos patienter, der er i langvarig behandling. Prucaloprid er en nyere serotoninagonist (5-hydroxytryptamin type 4-receptoragonist), som kun er indregistreret til anvendelse ved svær obstipation. Prucaloprid øger også ventrikeltømningen, præparatet kan derfor vælges til patienter, der har både GP og obstipation.

Ghrelin er en ligand til væksthormonreceptoren, der har betydning for koordinationen af motiliteten i ventriklen. På den baggrund har der været fokus på medicaments egnethed til behandling af diabetisk GP. I randomiserede forsøg har man dog ikke kunnet påvise signifikant effekt på ventrikeltømningen, trods symptomreduktion [22], hvorfor ghrelinagonister forsat kun anvendes på forsøgsbasis.

Antiviral behandling kan muligvis have effekt i behandlingen af ideopatisk GP, hvis GP-symptomerne er opstået efter influenzalignende symptomer [3]. Der kræves dog flere studier på området inden klinisk brug.

Kirurgisk behandling

Generelt udføres der kun kirurgi hos særligt selekterede patienter.

Ved behandlingssvigt af diæt og medicin kan anlæggelse af en ernæringssonde (ernæringssejunostomi) eller gastrisk elektrisk stimulation være alternativer til mere invasiv kirurgi.

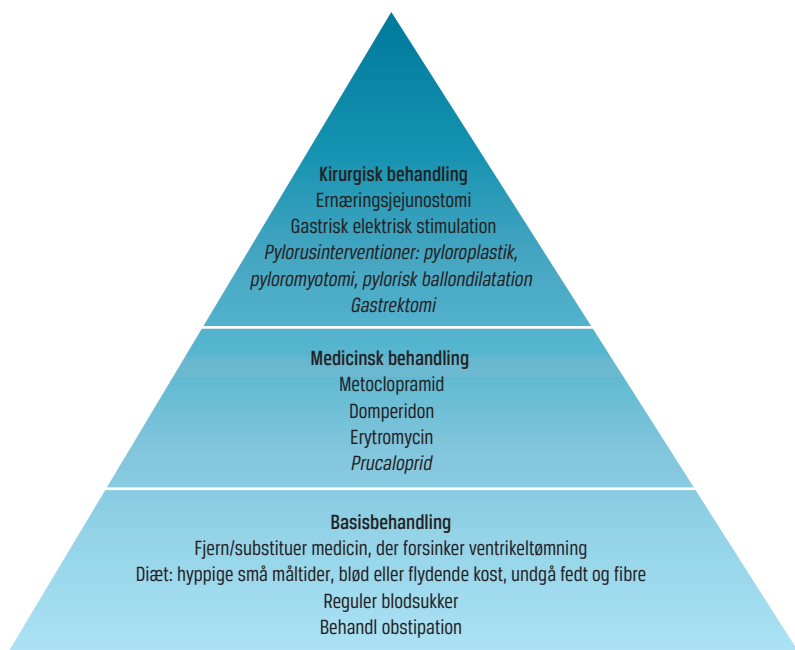
Kirurgisk anlæggelse af ernæringssejunostomi kan anvendes for at bevare normal ernæringsstatus og hydreringsgrad samt reducere GI-symptomer. Der er kun lav evidens for effekt af behandlingen [23].

Gastrisk elektrisk stimulation (GES) er en relativt ny behandlingsform, der består af en pulsstimulator med to intramuskulære elektroder (**Figur 1**). Selve virkningsmekanismen ved GES er fortsat uklar. Strømstyrken er for svag til at stimulere kontraktioner af antrum eller aktivere en peristaltisk bølge [16]. En mulig virkningsmekanisme kunne være central modulering via en afferent impuls [24]. GES reducerer patienternes symptomer, men forbedrer ikke objektivt ventrikeltømningen [25]. Normalt er der ingen væsentlige komplikationer i forbindelse med operationen, og symptomlindringen kan vare ved i op til ti år [26].

Interventioner i den pyloriske sfinkter, pyloroplastik, pylorisk ballondilatation og pyloromyotomi menes at kunne mindske modstanden ved passagen fra ventriklen til duodenum. Der er kun begrænset evidens

FIGUR 2

Oversigt over behandlingsmuligheder ved gastroparese. Skrift i kursiv viser ikkeevidensbaseret behandling. Ernæringssejunostomi anvendes til dehydrerede og ernæringstruede patienter. Der kan henvises til gastrisk elektrisk stimulation ved svigt af basisbehandling og medicinsk behandling i min. seks måneder.



for pylorisk ballondilatation og pyloromyotomi (Figur 2). Tidlige studier, med få patienter, har vist symptomlindring samt nedsat hviletonus i pylorus og forbedret ventrikeltømning og ingen væsentlige kirurgisk komplikationer [27, 28].

Ved gastrektomi er der risiko for postoperative komplikationer, og behandlingen betragtes som et pallierende tilbud, hvor andre løsninger har vist sig at være virkningsløse [29]. Generelt er der kun begrænset dokumentation for den kirurgisk behandling af GP med pyloroplastik [30], pylorisk ballondilatation [27], pyloromyotomi [28] eller gastrektomi [29].

KONKLUSION

Patienter med GP er en heterogen gruppe, og læger fra flere specialer vil komme i klinisk kontakt med patienterne. GP medfører ofte væsentlige sundhedsøkonomiske udgifter, da patienterne har svære vedvarende symptomer med nedsat livskvalitet samt talrige indlæggelser og hospitalskontakter. Behandlingen er primært diæt og medicin. Ved behandlingsrefraktære symptomer gennem minimum seks måneder kan der henvises til gastrisk elektrisk stimulation.

SUMMARY

Mette Winther Klinge, Jan Bech Pedersen, Birgit Schelde, Sten Lund & Klaus Krogh:

Workup and treatment of gastroparesis

Ugeskr Læger 2017;179:V03170187

Gastroparesis is defined as impaired gastric emptying without mechanical obstruction and cardinal symptoms including vomiting, nausea, early satiety, and upper abdominal pain. Most cases of gastroparesis are diabetic, idiopathic or post-operative. The correlation between symptoms and objective measures of gastroparesis is poor. Basic treatment includes dietary advices and prokinetics. Selected patients not responding to basic treatment can be offered gastric electrical stimulation. In many cases, gastroparesis is present in combination with other motility disorders, especially constipation.

KORRESPONDANCE: Mette Winther Klinge. E-mail: metead@rm.dk

ANTAGET: 27. juni 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. september 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Jung HK, Choung RS, Locke GR et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009;136:1225-33.
- Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA et al. Clinical guideline : management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18-37.
- Barkin JA, Czul F, Barkin JS et al. Gastric enterovirus infection: a possible causative etiology of gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2016;61:2344-50.
- Barshop K, Staller K, Semler J et al. Duodenal rather than antral motility contractile parameters correlate with symptom severity in gastroparesis patients. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:339-46.
- Sarosiek I, Selover KH, Katz LA et al. Clinical trial: assessment of re-

- gional gut transit times in healthy controls and patients with gastroparesis using wireless motility technology. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:313-22.
- Maqbool S, Parkman HP, Friedenberg FK. Wireless capsule motility: comparison of the SmartPill GI monitoring system with scintigraphy for measuring whole gut transit. *Dig Dis Sci* 2009;54:2167-74.
- Glerup H, Bluhme H, Villadsen GE et al. Gastric emptying: a comparison of three methods. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1182-6.
- Jones KL, Russo A, Stevens JE et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1264-9.
- Talley NJ, Locke 3rd GR, Lahr BD et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. *Gut* 2006;55:933-9.
- Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004;127:1592-622.
- Parrish CR, Pastors JG. Nutritional management of gastroparesis in people with diabetes. *Diabetes Spectr* 2007;20:231-4.
- Sadiya A. Nutritional therapy for the management of diabetic gastroparesis: clinical review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:329-35.
- Homko CJ, Duffy F, Friedenberg FK et al. Effects of dietary fat and food consistency on gastroparesis symptoms in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:501-8.
- Olausson EA, Störsrud S, Grundin H et al. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2014;109:375-85.
- Bharucha AE, Kudva Y, Basu A et al. Relationship between glycemic control and gastric emptying in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:466-76.
- Abell T, McCallum R, Hocking M et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 2003;125:421-8.
- Janssen P, Harris MS, Jones M et al. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1382-91.
- Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin N Am* 2015;44:97-111.
- Snape WJ, Battle WM, Schwartz SS et al. Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus: a double blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 1982;96:444-6.
- Schey R, Saadi M, Midani D et al. Domperidone to treat symptoms of gastroparesis: benefits and side effects from a large single-center cohort. *Dig Dis Sci* 2016;61:3545-51.
- Janssens J, Peeters TL, Vantrappen J et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Engl J Med* 1990;322:1028-31.
- Mccallum RW, Lembo A, Esfandyari T et al. Phase 2b, randomized, double-blind 12-week studies of T2P-102, a ghrelin receptor agonist for diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:705-17.
- Fontana R, Barnett JL. A journal of clinical gastroenterology: jejunostomy tube placement in refractory diabetic gastroparesis: a retrospective review. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2174-8.
- Mccallum RW, Dusing RW, Sarosiek I et al. Mechanisms of symptomatic improvement after gastric electrical stimulation in gastroparetic patients. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:161-7.
- Lin Z, Hou Q, Sarosiek I et al. Association between changes in symptoms and gastric emptying in gastroparetic patients treated with gastric electrical stimulation. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:464-70.
- Mccallum RW, Lin Z, Forster J et al. Gastric electrical stimulation improves outcomes of patients with gastroparesis for up to 10 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:314-9.
- Gourcerol G, Tissier F, Melchior C et al. Impaired fasting pyloric compliance in gastroparesis and the therapeutic response to pyloric dilatation. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:360-7.
- Shlomovitz E, Pescarus R, Cassera MA et al. Early human experience with per-oral endoscopic pyloromyotomy (POP). *Surg Endosc* 2015;29:543-51.
- Bhayani NH, Sharata AM, Dunst CM et al. End of the road for a dysfunctional end organ: laparoscopic gastrectomy for refractory gastroparesis. *J Gastrointest Surg* 2015;19:411-7.
- Toro JP, Lytle NW, Patel AD et al. Efficacy of laparoscopic pyloroplasty for the treatment of gastroparesis. *J Am Coll Surg* 2014;218:652-60.