

Medicamenteuze behandeling van gastroparese

T.J. Koekkoek ^{a*}, G. de Weerd ^b en J.J.W. Ros ^b

^a Ziekenhuisapotheker in opleiding, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn/Zutphen.

^b Ziekenhuisapotheker, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn/Zutphen.

* Correspondentie: tj.koekkoek@gelre.nl.

Kernpunten

- Nu cisapride van de markt is, worden drie middelen frequent gebruikt bij gastroparese: domperidon, metoclopramide en in toenemende mate erytromycine (off-label-gebruik).
- Verschil in effectiviteit van deze middelen is niet voldoende aangetoond.
- De ruime ervaring met en de anti-emetische werking van metoclopramide en domperidon en de mogelijk ernstige bijwerkingen van erytromycine (QT-tijdverlenging, bacteriële resistentie) maken metoclopramide of domperidon tot eerste keuze.
- Bij therapieresistente gastroparese lijkt de combinatie van intraveneus metoclopramide en erytromycine zeer effectief, maar meer onderzoek is essentieel.

Gastroparese is een stoornis in de motiliteit van de maag, met als gevolg vertraagde maaglediging. De oorzaak is vaak idiopathisch, maar gastroparese kan ook het gevolg zijn van diabetes of een operatie. De parese gaat gepaard met misselijkheid, braken en gewichtsverlies.

In het ziekenhuis is een vertraagde maaglediging een veel voorkomend probleem. De medicamenteuze behandel mogelijkheden zijn echter beperkt tot middelen die de motiliteit van het maagdarmkanaal bevorderen. Middelen als domperidon, metoclopramide en (tot voor kort) cisapride behoren tot deze zogenaamde prokinetica, het antibioticum erytromycine heeft een prokinetische nevenwerking. Vanwege de goede verdraagbaarheid en de grote hoeveelheid onderzoek ernaar, was cisapride voor gastroparese vaak eerste keuze. Het middel bleek echter niet ongevaarlijk en is om die reden uit de handel genomen. Uit klinische onderzoeken, meldingen van bijwerkingen en epidemiologische onderzoeken bleek cisapride een nadelig effect op het QT-interval te hebben, waardoor ernstige hartritme-stoornissen kunnen ontstaan. Deze kunnen zelfs leiden tot acute hartdood [1]. De QT-intervalverlenging is dosisafhankelijk en het risico wordt nog vergroot door gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers [1]. Nadat cisapride uit de handel was genomen, ontstond de vraag welk middel zijn positie bij gastroparese zou kunnen overnemen. De indruk bestaat dat in Nederland in toenemende mate op zowel de intensievecare- als de verpleegafdelingen erytromycine als prokineticum wordt gebruikt.

Abstract

Drug therapy for gastroparesis

The withdrawal of cisapride from the Dutch market due to QT-interval prolongation has made therapy of choice for gastroparesis unclear. Although oral erythromycin is now used frequently, evidence of it being more effective than metoclopramide and domperidone is lacking. Intravenous erythromycin seems to be more effective than metoclopramide, but this has only been demonstrated in one small study. Besides the weak evidence of superiority, the possible serious side-effects should be taken into account. Antibacterial resistance and prolongation of the QT-interval that can occur with erythromycin, makes metoclopramide the first choice in therapy. Oral domperidone can be used in patients with (expected) strong central side-effects. Erythromycin might have a place in combination therapy with metoclopramide in patients with therapy-resistant gastroparesis. In that case the use of erythromycin should be weighed against the possible side-effects.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(6):122-126

In dit artikel worden de relevante artikelen geëvalueerd met als vraag welk middel de voorkeur zou moeten hebben voor de behandeling van gastroparese nu cisapride niet meer beschikbaar is.

Prokinetica

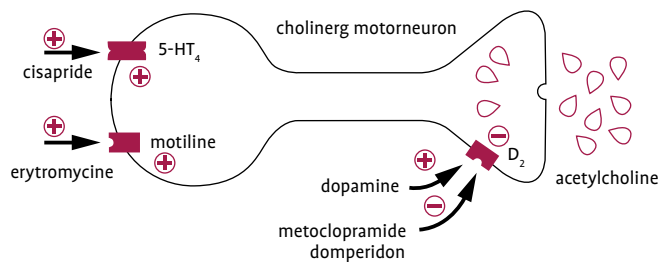
De bestaande prokinetica en erytromycine oefenen hun werking uit middels verschillende mechanismen op het niveau van de cholinerge motorneuronen (figuur 1). Het resultaat van de stimulatie respectievelijk de blokkade van de diverse receptoren is een toename van acetylcholine in de synapspleet. Dit leidt tot een stimulatie van het gladde spierweefsel in het maagdarmkanaal. Domperidon, metoclopramide en erytromycine hebben vooral een effect op de maaglediging. Van cisapride is in een aantal studies beschreven dat het ook effectief is bij een postoperatieve ileus [3].

Metoclopramide heeft een antagonistische werking op perifere en centrale dopaminereceptoren, op muscarinereceptoren en – net als cisapride – een agonistisch effect op de 5HT₄-receptoren. Ook heeft metoclopramide een anti-emetische werking, waarschijnlijk door blokkade van de 5HT₃-receptor. De dosering oraal en intraveneus is drie- tot viermaal daags 10 mg.

Domperidon geeft uitsluitend perifere presynaptische D₂-receptorblokkade. Het passeert de bloed-hersenbarrière niet, waardoor centrale D₂-receptorblokkade niet plaatsvindt. Gevolg is dat domperidon minder centrale bijwerkingen (zoals extrapyramidale) geeft dan metoclopramide. Evenals metoclopramide heeft domperi-

Figuur 1
Werkingsmechanismen prokinetica

Aangrijpingspunten op cholinerge motorneuronen



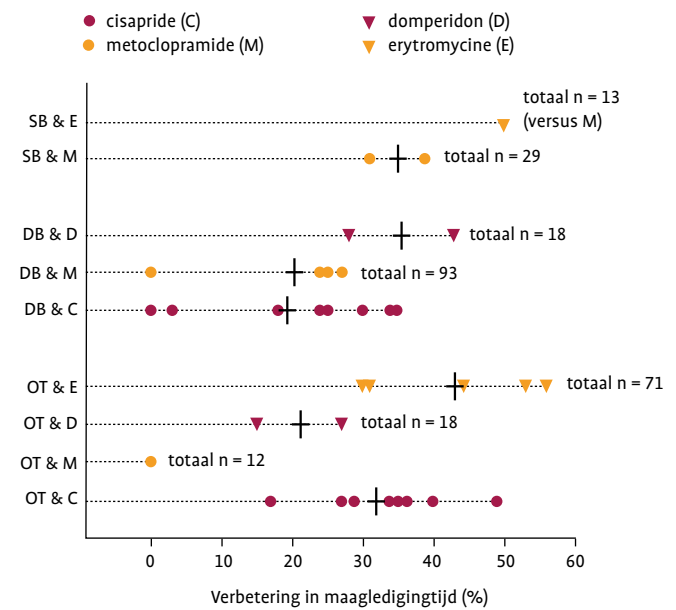
Receptoraffiniteit

	Dom- peridon	Metoclo- pramide	Cisapride	Erytro- mycine
Presynaptische D ₂ -blokkade	+	+		
Motilinereceptor-agonist				+
5-HT ₄ -receptoragonist		+	+	
Centrale D-blokkade		+		
Muscarinereceptor-agonist		+		

don een anti-emetisch effect. Het wordt toegediend in een dosering van viermaal daags 10-20 mg oraal of tweemaal daags 60 mg rectaal. Erytromycine werkt niet via dopamine-, muscarine- of 5HT₄-receptoren. Het is het enige middel dat aangrijpt op de motilinereceptor. Motiline is een hormoon dat in het maagdarmkanaal vrijkomt tijdens voedselinname; het heeft onder andere een effect op de gladde spieren van het gastro-intestinale systeem, waardoor de maaginhoud wordt voortgestuwd [4]. Erytromycine is een agonist voor de motilinereceptoren [5], maar de werking is wel afhankelijk van de dosering:

- dosering tot 40 mg per keer: de werking is uitsluitend intestinaal [5, 6];
- dosering van 200-350 mg per keer: in deze dosering wordt de maagactiviteit gestimuleerd, maar de motiliteit van het colon geremd [5, 6];
- dosering van 500 mg per keer: in deze dosering worden de contracties in de dunne en de dikke darm geremd [7, 8].

Figuur 2
Verbetering in maagledigingstijd (%) in de geïncorporeerde studies per prokineticum en per studiedesign



OT = open label; DB = dubbelblind; SB = enkelblind
Verbetering in maaglediging is vergeleken met aanvangswaarde of placebo. Gemiddelden zijn weergegeven met kruisen.
Bron: Sturm e.a. [2].

Het effect op de maaglediging met minimale bijwerkingen is het best in een dosering van 200-350 mg (of 3 mg/kg) per keer bij een doseerfrequentie van drie- tot viermaal daags [9]. Er is geen effect aangetoond van erytromycine bij ileus, zoals bij cisapride wel het geval was [3, 8, 10, 11].

Onderzoeksresultaten

Voor het samenstellen van de review werd gezocht middels PubMed op de volgende zoektermen: gastroparesis, delayed gastric emptying, prokinetics, metoclopramide, domperidone, erythromycin, cisapride, QT prolongation, antibacterial resistance.

Orale behandeling

Hoewel er veel onderzoek gedaan is naar de werking van prokinetica bij gastroparese, is het aantal goed opgezette, gecontroleerde studies bij voldoende patiënten (inclusief erytromycine) beperkt. Sturm e.a. [2] hebben in een meta-analyse de verschillende open-

labeltrials, enkelblindtrials en dubbelblindtrials met metoclopramide, domperidon, erytromycine en cisapride bij gastroparese geanalyseerd. In figuur 2 zijn de resultaten van deze meta-analyse weergegeven. Hoewel het gevaarlijk is verschillende studies met uiteenlopende methodieken met elkaar te vergelijken, is een dergelijke werkwijze in dit geval de enige mogelijkheid om uitspraken te kunnen doen over de effectiviteit.

Aldus zou erytromycine oraal zowel in de enkelblinde als in de openlabelstudies gemiddeld een grotere verbetering in maaglediging te zien geven dan de andere middelen, zelfs groter dan cisapride. De waarde van deze uitkomst is echter beperkt omdat van erytromycine geen dubbelblinde studies beschikbaar zijn. Van metoclopramide is in de enkelblinde studies en in de meeste dubbelblinde studies een significante werking aangetoond. In de openlabelstudies zou metoclopramide echter geen verbetering geven. Domperidon lijkt in de dubbelblinde onderzoeken het sterkst werkzame prokineticum. In de openlabelstudies lijkt de werking van domperidon significant, maar minder sterk dan die van erytromycine en cisapride.

Sturm e.a. komen tot de conclusie dat erytromycine het effectiefst is, gevolgd door respectievelijk domperidon, cisapride en metoclopramide. Het is de vraag of deze conclusie verdedigbaar is.

Allereerst wordt opgemerkt dat alle gebruikte studies klein zijn: zo omvatten de vijf openlabelstudies van erytromycine samen maar 71 patiënten. Goed opgezette, direct vergelijkende studies ontbreken. Ook ontbreken dubbelblinde studies met erytromycine. Daarnaast verschillen de gekozen eindpunten in de diverse studies. Sommige eindpunten zijn zelfs verkeerd gekozen. Zo zou metoclopramide in een openlabelstudie niet leiden tot verbetering in maaglediging [12]. Het resultaat na een maand chronisch gebruik is genomen als primair eindpunt. In dezelfde studie is echter wél een acute werking aangetoond. Het gebruik in de analyse van Sturm e.a. van zowel acute resultaten als resultaten na chronisch gebruik is foutief, aangezien het effect op de lange termijn voor alle middelen controversieel is.

Ten slotte is de grote diversiteit in resultaten opmerkelijk: per middel zijn er studies met zowel een goede uitkomst als studies waarin het middel onwerkzaam lijkt. Zo blijkt de dubbelblinde studie zonder significante verbetering met metoclopramide dezelfde als de studie zonder verbetering met cisapride: een zeer dubieus resultaat.

Deze argumenten maken dat samenvoeging van de studieresultaten in deze meta-analyse niet correct is. Dat leidt tot onbetrouwbare berekende gemiddelden en dus ook tot onbetrouwbare eindconclusies. Toch wordt deze meta-analyse van Sturm e.a. vaak gebruikt als basis van de aanbevelingen in richtlijnen, zoals in de richtlijn *Maatregelen ter bevordering van maagontlediging bij enterale voeding* van de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care.

Gebleken is dat een prokinetisch effect niet goed correleert met

vermindering van symptomen als misselijkheid, braken en buikpijn [13]. In de studie van Sturm e.a. is onvoldoende aangetoond welk middel de beste symptoomvermindering geeft. Het is aannemelijk dat middelen als metoclopramide en domperidon door hun anti-emetische eigenschappen een verbetering geven.

Intraveneuze versus orale behandeling

Van de vier genoemde prokinetica zijn erytromycine en metoclopramide zowel oraal als intraveneus beschikbaar. Van erytromycine wordt geclaimd dat de intraveneuze toediening effectiever is dan de orale [14, 15]. De onderbouwing hiervan is slecht: bij volwassenen is een directe vergelijking van erytromycine intraveneus versus oraal niet uitgevoerd. Uit een studie bij kinderen lijkt een verschil niet aanwezig [7]. In het verleden zijn wel studies uitgevoerd waarbij intraveneuze toediening werd gevolgd door een (lange) periode met orale medicatie [14]. Vanwege de van erytromycine bekende tachyfylixie is het niet correct hieruit conclusies te trekken. Bekend is dat bij gebruik van metoclopramide als anti-emeticum de intraveneuze toediening even effectief is als de orale [16].

Intraveneuze behandeling

Onlangs verscheen een studie waarin voor het eerst erytromycine intraveneus wordt vergeleken met metoclopramide intraveneus bij gastroparese [17]. In deze studie werd prospectief dubbelblind de werking van beide prokinetica (per middel: n = 45) onderzocht bij patiënten op de intensivecare-afdeling: metoclopramide 10 mg viermaal daags of erytromycine 200 mg tweemaal daags. De patiënten werden gedurende zeven dagen gevolgd. De twee eindpunten waren:

- afname van de voedingsintolerantie door meting van het restvolume van de sondevoeding in de maag;
- absolute hoeveelheid patiënten met succesvolle voeding (restvolume <250 ml bij een voedingssnelheid van 40 ml/uur).

Voor beide middelen werd een significante werking aangetoond. Erytromycine gaf na 24 uur een significant grotere afname van het restvolume te zien dan metoclopramide. De afname van het restvolume daalde met erytromycine met 74% (van 798 ml naar 201 ml) en met metoclopramide met 48% (van 830 ml naar 435 ml). Erytromycine gaf ook een hoger percentage succesvolle voedingen (87%) dan metoclopramide (62%). Bij beide middelen werd tachyfylixie gezien, waarbij patiënten sneller therapieongevoelig werden met metoclopramide dan met erytromycine. Het percentage patiënten met succesvolle voeding was afgenomen van 62 (dag 1) naar 16 (dag 7) tijdens de behandeling met metoclopramide. Bij erytromycine was dit respectievelijk van 87 naar 31.

Interessant is dat de combinatie van beide middelen effectief was bij patiënten die therapieresistent waren voor monotherapie: 92% van deze patiënten had op dag 1 van de combinatietherapie succesvolle enterale voeding. De tachyfylixie tijdens combinatie-

therapie lijkt zich ook langzamer te voltrekken dan bij monotherapie: 67% ondervindt op dag 6 nog een goed effect.

De auteurs concluderen dat kortdurend laaggedoseerde erytromycine effectiever is dan metoclopramide bij voedingsintolerantie van patiënten op de intensivere-afdeling.

Hoewel deze resultaten van belang zijn, moet ook hier worden opgemerkt dat de studie niet een groot aantal patiënten betreft (45 per middel). Het is ook de enige studie met een dergelijke directe vergelijking, waardoor de vraag naar bevestiging van deze resultaten gerechtvaardigd is.

Bijwerkingen van de behandeling

Met metoclopramide en domperidon is veel ervaring en de middelen zijn relatief veilig.

De extrapiramidele bijwerkingen van metoclopramide zijn over het algemeen reversibel na staken van de behandeling. Ze treden vooral op bij een langere behandelingsduur, een hogere dosering en een toenemende leeftijd van de patiënt. Tardieve dyskinesie treedt vooral op bij langdurig gebruik. Domperidon heeft een gunstiger bijwerkingenprofiel omdat het de bloedschermbarrière niet passeert. Bij erytromycine staan twee belangrijke complicaties centraal: de kans op resistentievorming van micro-organismen en de verlenging van het QT-interval.

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van laaggedoseerde erytromycine als prokineticum kan leiden tot verspreiding van macrolide-resistentie [18, 19]. In Duitsland is een resistentietoename beschreven bij 3,0% van de pneumokokken in 1992 tot 15,3% in 2000, vermoedelijk toe te schrijven aan niet-kritisch gebruik [20]. Daarnaast kan kolonisatie met *Clostridium difficile* van de patiënt optreden [19]. Dit noopt tot terughoudendheid met het gebruik. In diverse studies wordt de oorzaak van aritmieën en torsade de pointes toegeschreven aan de verlenging van de QT-tijd door erytromycine, zowel intraveneus als oraal. Bij de intraveneuze toediening is de kans op QT-tijdverlenging groter bij een te snelle infusie [21-24]. Erytromycine wordt dan ook beschouwd als een middel met relevante QT-tijdverlengende eigenschappen [25]. Uit een studie uit Canada kan inzicht gekregen worden in het gevaar van de verlenging van het QT-interval [26]. Daarin lijkt gebruik van erytromycine oraal een tweemaal zo grote kans op acute dood met cardiale oorzaak geeft als amoxicilline (figuur 3). In combinatie met een CYP3A4-remmer is de kans zelfs vijfmaal zo groot. Deze gevaarlijke bijwerking dient dan ook, net als bij cisapride, uiterst serieus te worden genomen.

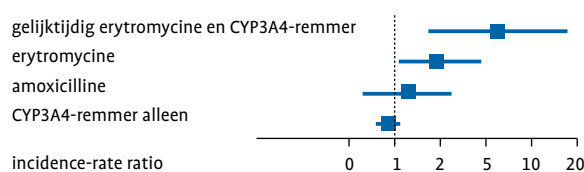
Beschouwing en conclusie

In dit artikel zijn de huidige relevante artikelen geëvalueerd met als vraag welk middel de voorkeur zou moeten hebben voor de behandeling van gastroparese nu cisapride niet meer beschikbaar is. De studies die beschikbaar zijn om het effect van middelen bij

Figuur 3

Incidence-rate-ratio acute dood met cardiale oorzaak bij gebruik van amoxicilline, CYP3A4-remmer, erytromycine en bij gelijktijdig gebruik van erytromycine met een CYP3A4-remmer

studiegroep



De horizontale balken zijn de 95%-betrouwbaarheidsintervallen.

Bron: Ray e.a. [26].

gastroparese te evalueren, zijn nauwelijks bruikbaar. De studies zijn slecht van opzet, erg klein, kijken naar verschillende eindpunten en zijn niet consistent in de resultaten. Dat betekent dat de in de praktijk gegroeide voorkeurspositie van erytromycine niet gegrond is. Sterker nog: uit de beschikbare studies kan de superioriteit van erytromycine oraal ten opzichte van metoclopramide en domperidon niet worden aangetoond. Erytromycine is dus geen therapie van eerste keuze.

Erytromycine intraveneus lijkt in één studie effectiever te zijn dan metoclopramide intraveneus [17]. Bevestiging van deze studieresultaten is nodig, zeker omdat de studie relatief weinig patiënten bevatte. De kans op het ontstaan van resistentie en op de kolonisatie met *Clostridium*, alsmede de ernstige mate waarmee erytromycine het QT-interval verlengt, maken dat erytromycine niet geschikt is als voorkeursmiddel bij de behandeling van gastroparese. Daarnaast is van erytromycine bekend dat het aanleiding geeft tot misselijkheid en braken, wat ook symptomen zijn van gastroparese. Het ligt voor de hand te starten met metoclopramide of domperidon, die beide een prokinetisch én een anti-emetisch effect hebben. Als middel van eerste keuze komt metoclopramide in aanmerking. Het is zowel in orale als intraveneuze vorm beschikbaar. Bij (verwachte) centrale bijwerkingen kan domperidon oraal een alternatief zijn: niet duidelijk is of domperidon de voorkeur zou moeten hebben op basis van effectiviteit. In de meta-analyse van Sturm e.a. lijkt domperidon effectiever, maar zoals vermeld zijn daarbij de nodige kanttekeningen te plaatsen.

Interessant is het geconstateerde effect van de combinatie erytromycine + metoclopramide. Op basis van het werkingsmechanisme is een additief effect te verklaren. Verrassend is het uitblijven van de tachyfylixie, die in monotherapie bij alle middelen voorkomt. Als

erythromycine een plek zou moeten krijgen in de behandeling, dan is dat bij therapieresistente patiënten bij wie het voordeel van het gebruik van erythromycine opweegt tegen de nadelige bijwerkingen. In dat geval is de combinatie met metoclopramide aangewezen.

LITERATUUR

- 1 Wilde AAM, Touw D, Schalekamp T. Geneesmiddelen en het lange QT-interval. *Geneesmiddelenbulletin*. 2002;36:27-32.
- 2 Sturm A, Holtmann G, Goebell H, et al. Prokinetics in patients with gastroparesis: A systematic analysis. *Digestion*. 1999;60:422-7.
- 3 Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: Progress towards effective management. *Drugs*. 2002;62(18):2603-15.
- 4 Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 1986;31:157-61.
- 5 Coulie B, Tack J, Peeters T, et al. Involvement of two different pathways in the motor effects of erythromycin on gastric antrum in humans. *Gut*. 1998;43:395-400.
- 6 Brunton L, Lazo J, Parker K, red. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11de ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 984-8.
- 7 Curry JJ, Lander TD, Stringer MD. Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. *Aliment Pharmacol Therap*. 2001;15:595-603.
- 8 Sarna SK, Soergel KH, Koch TR, et al. Gastrointestinal motor effects of erythromycin in humans. *Gastroenterology*. 1991;101(6):1488-96.
- 9 Patterson DJ. Prokinetic agents in postgastrectomy patients. *Gastroenterol Clin North Am*. 1994;23:313-25.
- 10 Bonacini M, Quiason S, Reynolds M, et al. Effect of intravenous erythromycin on post-operative ileus. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:208-11.
- 11 Bungard TJ, Kale-Pradhan PB. Prokinetic agents for the treatment of postoperative ileus in adults: a review of the literature. *Pharmacotherapy*. 1999;19:416-23.
- 12 Schade RR, Dugas MC, Lhotsky DM, et al. Effect of metoclopramide on gastric liquid emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1985;30(1):10-5.
- 13 Talley NJ, Verlinden M, Snape W, et al. Failure of a motilin receptor agonist (ABT-229) to relieve the symptoms of functional dyspepsia in patients with and without delayed gastric emptying: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(12):1653-61.
- 14 Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med*. 1990;322:1028-31.
- 15 DiBaise JK, Quigley EM. Efficacy of prolonged administration of intravenous erythromycin in an ambulatory setting as treatment of severe gastroparesis: one center's experience. *J Clin Gastroenterol*. 1999;28(2):131-4.
- 16 Anthony LB, Krozely MG, Woodward NJ, et al. Antiemetic effect of oral versus intravenous metoclopramide in patients receiving cisplatin: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 1986; 4(1):98-103.
- 17 Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med*. 2007;35(2):483-9.
- 18 Hawkyard CV, Koerner RJ. The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult critical care: benefits versus risks. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(3):347-58.
- 19 Dall'Antonia M, Wilks M, Coen PG, et al. Erythromycin for prokinesis: imprudent prescribing? *Crit Care*. 2006;10:112.
- 20 Reinert RR, Al-Lahham A, Lemperle M, et al. Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(1):61-8.
- 21 Patole S, Rao S, Doherty D. Erythromycin as a prokinetic agent in preterm neonates: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed*. 2005;90:301-6.
- 22 Mishra A, Friedman HS, Sinha AK. The effects of erythromycin on the electrocardiogram. *Chest*. 1999;115:983-6.
- 23 Haefeli WE, Schoenenberger RA, Weiss P, et al. Possible risk for cardiac arrhythmia related to intravenous erythromycin. *Intensive Care Med*. 1992;18:469-73.
- 24 De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, et al. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview. *Drug Saf*. 2002;25(4):263-86.
- 25 de Gier JJ, van Buren HCS, red. Commentaren medicatiebewaking. 2007/2008. Houten: Stichting Health Base; 2007. p. 16-8.
- 26 Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med*. 2004;351:1089-96.

Verbetering

In het referaat *Perceptie van inhalatiecorticosteroïde voorspelt therapietrouw* [PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(5):117] staat dat bij de subjectieve rapportage over therapietrouw en bij de objectieve aflevergegevens negatieve correlaties werden gezien met de percepties van de noodzaak en van de zorgen. Deze correlaties waren echter *positief*.