

# Diagnostic modalities and outcome measures in upper gastrointestinal disorders

## Citation for published version (APA):

Smeets, FGM. (2019). *Diagnostic modalities and outcome measures in upper gastrointestinal disorders*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20190927fs>

## Document status and date:

Published: 01/01/2019

## DOI:

[10.26481/dis.20190927fs](https://doi.org/10.26481/dis.20190927fs)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) are some of the most common digestive disorders affecting at least one-third of the general population. Functional dyspepsia (FD) is a FGID with an estimated prevalence of 11-29% in the general population. FD is a symptom-based diagnosis and due to the lack of available biomarkers or objective outcome measures, evaluation of treatment efficacy is based on the use of patient-reported outcome measures (PROMs). The **first part of this thesis** aims to describe the current available PROMs for symptom assessment in patients with functional dyspepsia, and the development of a novel PROM based on the Experience Sampling Method (ESM). Besides the challenging evaluation of treatment efficacy with PROMs, the incompletely understood multifactorial pathophysiology of several functional and somatic upper gastrointestinal disorders including FD, gastroparesis, gastroesophageal reflux disease (GERD), and achalasia limits the development of effective treatment options. Moreover, in the last decades a shift has been observed from invasive, surgical procedures to less invasive (endoscopic) treatment options. These less invasive (endoscopic) procedures seem to share the characteristic of beneficial treatment outcome limited to a subgroup of patients which underlines the need for adequate patient selection. Therefore, the **second part of this thesis** aims to evaluate the use of diagnostic modalities for assessment of treatment efficacy and to predict treatment outcome in patients with upper gastrointestinal disorders treated with (endoscopic) minimally invasive procedures.

### Part I Patient-reported outcome measures in functional dyspepsia

In **chapter 2** we performed an extensive systematic literature search to identify all available (disease-specific) PROMs for symptom assessment in FD patients. Forty articles were included in this review, and the PROMs were divided into two categories: (1) fourteen unidimensional outcome measures evaluating gastrointestinal symptoms only, and (2) six multidimensional outcome measures evaluating both gastrointestinal symptoms and additional domains including quality of life or impact of symptoms on emotional functioning. Psychometric validation properties, strengths and limitations of the PROMs were described. The majority of the described outcome measures proved to be reliable and valid, although in a substantial part no assessment of responsiveness has been performed limiting its use in clinical trials. Altogether, none of the current available outcome measures fulfills all validation criteria defined by regulatory authorities as several assumptions are not met: (a) lack of assessment of all FD core symptoms, (b) use of investigator-administered instead of the recommended patient-administered questionnaires, and (c) lack of validation of the PROM in the target population of well-defined FD patients according to Rome criteria. In addition, several limitations of retrospective, end-of-day paper questionnaires were mentioned including recall bias, ecological bias and non-compliance.

Due to the lack of one universal accepted PROM for symptom assessment in FD patients, we described in **chapter 3** the development of a novel PROM based on the Experience Sampling Methodology. In line with the recommendation of the Food and Drug Administration (FDA), patient focus group interviews were performed after development of a conceptual framework. Fourteen FD patients according to Rome IV criteria participated in focus group interviews and discussed their (gastrointestinal) symptoms, potential triggers for symptom generation and/or severity, as well as the influence of their symptoms on daily life. Psychological factors, context, nutrition, medication and substance use were identified as potential symptom triggers. Moreover, they criticized 59 items selected from previously used outcome measures, and discussed practical issues of the experience sampling technology. After focus group interviews, a teleconference meeting with international experts in the field was organized to discuss the relevance of the individual items and a definitive draft with 33-items was created. Patients' understanding of this novel ESM-based PROM was evaluated during six cognitive grasp interviews, and led to some minor linguistic changes. Additional evaluation of psychometric validation properties including assessment of reliability, validity and responsiveness, has to be performed before use of this novel ESM-based PROM in clinical practice.

## Part II Prediction of treatment outcome in upper gastrointestinal disorders

### *Achalasia*

Achalasia is a primary esophageal motility disorder characterized by insufficient relaxation of the lower esophageal sphincter, and loss of esophageal peristalsis. Previous studies with the novel endoscopic functional luminal imaging probe (EndoFLIP) described reduced esophagogastric junction (EGJ) distensibility in newly diagnosed achalasia patients compared to healthy controls, with an increase in distensibility after treatment. Due to the declining success rates of pneumatic balloon dilation (PD) over time, follow-up to evaluate treatment efficacy and need for retreatment are necessary although the method for functional testing is still a matter of debate. In **chapter 4**, we evaluated the effect of PD in 26 newly diagnosed achalasia patients. Newly diagnosed achalasia patients had reduced EGJ distensibility compared to fifteen healthy controls (50ml EndoFLIP distension volume: 0.9 (0.7-1.5) vs. 3.4 (2.7-4.2) mm<sup>2</sup>/mmHg, p<0.01). The 10<sup>th</sup> percentile of EGJ distensibility in healthy controls was used to determine a cutoff value for normality which was 2.1 mm<sup>2</sup>/mmHg, and 96% of newly diagnosed achalasia patients had EGJ distensibility below this cutoff value. Treatment with PD resulted in a significant direct increase in EGJ distensibility (50ml EndoFLIP distension volume: 0.9 (0.7-1.5) to 4.2 (3.0-5.7) mm<sup>2</sup>/mmHg, p<0.01). At one year follow-up, 73% of patients had a good clinical outcome based on the

Eckardt symptom score. Esophagogastric junction distensibility did not differ between patients with good and poor clinical outcome both before and after PD. In addition, only 1 patient with clinical treatment failure had an EGJ distensibility below the cutoff value for normality directly after PD. As a consequence, assessment of EGJ distensibility by the EndoFLIP technique to predict treatment outcome and identify patients with need for retreatment seems limited based on the results of the present study, although conflicting results have been described in literature. An attractive application of the EndoFLIP technique in achalasia patients seems however to be its intraoperative use during laparoscopic Heller myotomy or peroral endoscopic myotomy to evaluate the effect of treatment on EGJ distensibility to improve treatment outcome and prevent development of long-term complications.

### *Gastroesophageal reflux disease*

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is considered a multifactorial disorder, and several proposed pathophysiological mechanisms are EGJ dysfunction, Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations (TLESRs) and the acid pocket. Use of acid suppressive medication is the first line therapy for GERD patients, but in case of persistent symptoms surgical treatment can be considered. Several long-term complications of the traditional (laparoscopic) Nissen fundoplication led to the development of less invasive (endoscopic) treatment options. Transoral Incisionless Fundoplication (TIF) using the Esophyx device is probably most closely related to surgical fundoplication. In **chapter 5** we evaluated the effect of TIF on TLESRs using combined high-resolution manometry and pH-impedance monitoring. After TIF, a significant reduction in both the number of TLESRs (from  $16.8 \pm 1.5$  to  $9.2 \pm 1.3$ ,  $p < 0.01$ ) and the number of TLESRs associated with liquid reflux was found (from  $11.1 \pm 1.6$  to  $5.6 \pm 0.6$  ( $p < 0.01$ )). However, the proportion of TLESRs associated with liquid-containing reflux was not reduced after TIF. Moreover, in **chapter 6** the influence of TIF on EGJ distensibility was evaluated using the EndoFLIP technique. Forty-two GERD patients were treated with TIF and 21 patients were considered objective treatment responders with normalization of esophageal acid exposure time at six months follow-up. Patients with normalization of esophageal acid exposure time had lower preoperative esophageal acid exposure time and EGJ distensibility before TIF compared to non-responders (30 ml EndoFLIP distension volume:  $1.5$  ( $1.1$ - $2.1$ ) vs  $2.5$  ( $1.7$ - $3.4$ )  $\text{mm}^2/\text{mmHg}$ ,  $p < 0.05$ ), and both parameters were independent predictors of treatment outcome. Based on these results, patients with preoperative EGJ distensibility  $< 2.3$   $\text{mm}^2/\text{mmHg}$  and esophageal acid exposure time  $< 11\%$  seemed to be the best candidates for TIF. However, in contrast to objective treatment outcome both variables were not associated with clinical symptomatic outcome after TIF, and no association was found between objective treatment outcome and clinical treatment outcome. Moreover, in a subgroup of 25 patients EndoFLIP measurements

were repeated direct postoperative and at six months follow-up. Although a significant decrease was found direct postoperative, no change in EGJ distensibility was found at six months follow-up compared to preoperative EGJ distensibility. As there was a significant reduction in esophageal acid exposure time and the number of reflux episodes six months after TIF, we have to consider other mechanisms in contrast to a change in EGJ distensibility as potential antireflux mechanisms. Potential mechanisms are for example small hiatal hernia repair and influence of TIF on the acid pocket. Consequently, the role of EndoFLIP in the preoperative evaluation of GERD patients seems limited. The EndoFLIP might however be an attractive tool for intraoperative use during Nissen or Toupet fundoplication in order to create optimal reflux control without development of long-term complications due to creation of a too tight wrap.

### *Gastroparesis*

Gastroparesis is defined by delayed gastric emptying without evidence for a mechanical obstruction. Treatment of gastroparesis remains challenging at least in part due to the multifactorial and up until now incompletely understood pathophysiology. First line therapy consists of dietary advices combined with use of prokinetic agents. In case of refractory symptoms, endoscopic procedures can be considered including use of pyloric botulinum toxin injection. In **chapter 7** we assessed clinical outcome after treatment of 40 gastroparesis patients with botulinum toxin therapy. Fourteen patients (35%) were considered symptom-responders, whereas 65% had no beneficial symptomatic effect of botulinum toxin treatment, and after a mean follow-up of 40 months the majority of patients received additional nutritional interventions. As only a subgroup of patients has a beneficial treatment outcome together with the high costs and need for repeated botulinum toxin injections, adequate patient selection is warranted. However, no differences were found in manometric and scintigraphic variables between symptom responders and non-responders. In addition, patient characteristics, manometric and scintigraphic variables were not able to predict treatment outcome, limiting the use of variables of both antroduodenal manometry and scintigraphy as predictor of treatment outcome. For the future, assessment of pyloric distensibility with the EndoFLIP technique seems to be a parameter of interest, as recent studies described impaired pyloric distensibility in a subgroup of gastroparesis patients. Patients with reduced pyloric distensibility might be potential candidates for novel endoscopic treatment options including the endoscopic gastric peroral pyloromyotomy (G-POEM).

## Samenvatting

Functionele maag- en darmziekten behoren tot de meest voorkomende aandoeningen van het spijsverteringsstelsel. Functionele maag- en darmziekten treffen tenminste 1/3<sup>e</sup> deel van de algemene bevolking. Functionele dyspepsie is een voorbeeld van een functionele maag- en darmziekte met een geschatte prevalentie van 11-29%. Functionele dyspepsie is een ziekte die op basis van symptomen wordt gediagnosticeerd. Door het gebrek aan beschikbare biomarkers of objectieve uitkomstmaten is het evalueren van de behandeluitkomst gebaseerd op het gebruik van vragenlijsten, welke ook wel patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) worden genoemd. Het **eerste gedeelte van dit proefschrift** heeft tot doel om de huidige beschikbare PROMs te beschrijven welke worden gebruikt om symptomen bij patiënten met functionele dyspepsie te beoordelen, en om de ontwikkeling van een nieuwe PROM te beschrijven welke is gebaseerd op de Experience Sampling Method (ESM).

Naast het feit dat het beoordelen van het behandel-effect middels PROMs uitdagend is, zorgt de onvolledig begrepen en multifactoriële pathofysiologie van verschillende functionele en somatische aandoeningen van het bovenste deel van het maag-darmstelsel (o.a. functionele dyspepsie, gastroparese, refluxziekte, en achalasia) ervoor dat het moeilijk is om effectieve behandelingen te ontwikkelen. Bovendien heeft er de afgelopen decennia een verschuiving plaatsgevonden van invasieve operatieve behandelingen naar minder invasieve (endoscopische) behandelopties. Deze minder invasieve (endoscopische) behandelopties lijken een belangrijk punt gemeen te hebben, namelijk dat ze effectief lijken te zijn in een selecte subgroep van patiënten. Het is daarom belangrijk om patiënten op adequate wijze te selecteren voor verschillende behandelopties. Het **tweede deel van dit proefschrift** heeft daarom tot doel om het gebruik van verschillende diagnostische testen te onderzoeken welke gebruikt kunnen worden om het effect van behandelingen te beoordelen, en om te voorspellen welke patiënten behandeld kunnen worden met de minimaal invasieve (endoscopische) procedures.

### Deel I Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten bij functionele dyspepsie

In **hoofdstuk 2** hebben we een uitgebreide systematische zoekstrategie uitgevoerd waarbij we alle beschikbare PROMs hebben gevonden welke momenteel worden gebruikt voor het beoordelen van symptomen bij patiënten met functionele dyspepsie. Veertig artikelen werden geïncludeerd in deze systematische review, en de PROMs werden verdeeld in twee categorieën: (1) veertien unidimensionele uitkomstmaten die uitsluitend maag-darm symptomen beoordelen, en (2) zes multidimensionele uitkomstmaten die zowel maag-darm symptomen beoordelen alsmede aanvullende domeinen zoals kwaliteit van leven of de impact van symptomen

op emotioneel welbevinden. Psychometrische validatie eigenschappen evenals sterktes en zwaktes van deze PROMs werden beschreven. Het merendeel van de beschreven vragenlijsten bleek betrouwbaar en valide te zijn. Een substantieel deel van de vragenlijsten heeft echter geen onderzoek gedaan naar het vermogen van de vragenlijst om verschillen in symptomen in de loop van de tijd te detecteren. Hierdoor is de toepasbaarheid van deze vragenlijsten in de huidige klinische praktijk beperkt. Concluderend kan worden gesteld dat geen enkele van de huidige beschikbare uitkomstmaten voldoet aan alle validatie criteria zoals die worden gedefinieerd door regelgevende instanties. Dit komt doordat er aan verschillende aannames niet wordt voldaan: (a) niet alle hoofdsymptomen van functionele dyspepsie worden beoordeeld met de vragenlijsten, (b) er wordt gebruik gemaakt van vragenlijsten die door de onderzoeker of arts worden ingevuld, terwijl wordt aangeraden dat patiënten de vragenlijsten zelfstandig invullen, en (c) de vragenlijsten worden niet onderzocht in de doelpopulatie bestaande uit goed gedefinieerde patiënten met functionele dyspepsie op basis van de Rome criteria. Het merendeel van de vragenlijsten wordt verder eenmalig aan het einde van de dag ingevuld. Hierbij wordt aan patiënten gevraagd om de klachten over de afgelopen dag te beoordelen, dit wordt retrospectief genoemd. Deze retrospectieve, einde-van-de-dag vragenlijsten hebben ook enkele beperkingen welke vermeld dienen te worden. Hiertoe behoren recall bias, ecologische bias, non-compliance.

Gezien het gebrek aan een universeel geaccepteerde PROM voor beoordeling van symptomen bij patiënten met functionele dyspepsie, beschrijven we in **hoofdstuk 3** de ontwikkeling van een nieuwe PROM die is gebaseerd op de Experience Sampling Methodology (ESM). In overeenkomst met de aanbevelingen van regelgevende instanties werd een schema gemaakt met alle (symptoom) categorieën welke geïnccludeerd moeten worden in de nieuwe vragenlijst. Nadien hebben we focus groep interviews georganiseerd met dyspepsie patiënten. Veertien patiënten met functionele dyspepsie op basis van de Rome IV criteria hebben deelgenomen aan deze focus groep interviews. Tijdens deze interviews spraken de patiënten over hun (maag-darm) symptomen, mogelijke factoren die de klachten kunnen opwekken en/of de ernst van de klachten kunnen beïnvloeden ('triggers'), alsmede de invloed van hun klachten op het dagelijks functioneren. Psychologische factoren, de context/omgeving, voeding, medicatie en middelengebruik werden gezien als factoren die de klachten kunnen veroorzaken en/of verergeren. Tevens bediscussieerden de deelnemers 59 items welke werden geselecteerd uit eerder gebruikte vragenlijsten, alsmede praktische punten van de ESM technologie. Na afronding van deze focus groep interviews werd een teleconferentie bijeenkomst georganiseerd waaraan verschillende internationale experts op het gebied van functionele maag- en darmziekten deelnamen. Tijdens deze teleconferentie bijeenkomst werd de relevantie van de geselecteerde items bediscussieerd en uiteindelijk werd een definitieve versie van de vragenlijst gemaakt. Deze definitieve versie van de vragenlijst bevat 33-items.

Nadien werden zes cognitieve interviews afgenomen bij patiënten met functionele dyspepsie om te beoordelen of zij alle items van de nieuwe vragenlijst begrepen. Deze cognitieve interviews hebben geleid tot enkele taalkundige aanpassingen in de vragenlijst. In toekomstige studies moet de nieuw ontwikkelde vragenlijst verder geëvalueerd worden alvorens de vragenlijst kan worden gebruikt in de dagelijkse praktijk. In toekomstige studies moet onder andere gekeken worden naar de betrouwbaarheid, validiteit en het vermogen van de vragenlijst om verandering in symptomen in de loop van de tijd te identificeren.

## Deel II Voorspellen van behandeluitkomst bij aandoeningen van het bovenste gedeelte van het maag-darmstelsel

### *Achalasie*

Achalasie is een motoriekstoornis van de slokdarm. De ziekte wordt gekenmerkt door onvoldoende ontspanning van de onderste slokdarmsfincter in combinatie met verlies van peristaltiek in de slokdarm. Eerdere studies die gebruik hebben gemaakt van de nieuwe EndoFLIP techniek hebben beschreven dat de oprekbaarheid van de slokdarm-maagovergang afgenomen is bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met achalasia ten opzichte van gezonde proefpersonen. Tevens zorgt behandeling van patiënten met achalasia voor een toename van de oprekbaarheid van de slokdarm-maag overgang. Een van de behandelopties voor patiënten met achalasia is pneumodilatatie waarbij een ballon ter hoogte van de slokdarm-maagovergang met kracht wordt opgeblazen. Onderzoeken hebben laten zien dat in de loop van de tijd er een afname van het succespercentage wordt gezien na deze behandeling. Daarom is het belangrijk om patiënten te vervolgen na de behandeling om te beoordelen hoe effectief de behandeling is geweest en om te beoordelen of er noodzaak is voor aanvullende behandelingen. De methode of test waarmee patiënten vervolgd moeten worden is echter tot op heden onderwerp van discussie. In **hoofdstuk 4** beschrijven we 26 nieuw gediagnosticeerde achalasia patiënten die worden behandeld met pneumodilatatie. De achalasia patiënten hadden een lagere oprekbaarheid van de slokdarm-maag overgang ten opzichte van 15 gezonde proefpersonen (50ml EndoFLIP volume: 0.9 (0.7-1.5) vs. 3.4 (2.7-4.2) mm<sup>2</sup>/mmHg, p<0.01). Het 10<sup>e</sup> percentiel van de oprekbaarheid bij gezonde proefpersonen werd gebruikt om een afkapwaarde voor normaal te definiëren. Deze afkapwaarde bedroeg  $\geq 2.1$  mm<sup>2</sup>/mmHg, en 96% van de nieuw gediagnosticeerde achalasia patiënten had een waarde die onder deze afkapwaarde was gelegen. Behandeling van de patiënten met pneumodilatatie zorgt voor een toename van de oprekbaarheid (50ml EndoFLIP volume: van 0.9 (0.7-1.5) naar 4.2 (3.0-5.7) mm<sup>2</sup>/mmHg, p<0.01). Eén jaar na de behandeling heeft 73% van de patiënten een goede behandeluitkomst aangezien zij weinig symptomen rapporteren. Er werd geen verschil in de oprekbaarheid van de slokdarm-maagovergang



waargenomen direct voor of na de pneumodilatatie tussen patiënten die een goede of slechte behandeluitkomst hebben 1 jaar na therapie. Tevens heeft slechts 1 patiënt met een slechte behandeluitkomst een oprekbaarheid van de slokdarm-maagovergang die onder de afkapwaarde van normaal ligt direct na het verrichten van de pneumodilatatie. Hierdoor lijkt bepaling van de oprekbaarheid van de slokdarm-maagovergang slechts beperkte waarde te hebben voor het voorspellen van de behandeluitkomst en het identificeren van patiënten die behoefte hebben aan aanvullende behandelingen. In de beschreven literatuur worden hierover echter tegenstrijdige resultaten weergegeven. Een mogelijke aantrekkelijke toepassing van de EndoFLIP techniek bij achalasia patiënten is het intraoperatief gebruik tijdens een laparoscopische Heller myotomy of peroral endoscopic myotomy (POEM) om tijdens de operatie direct het effect van de behandeling op de oprekbaarheid van de slokdarm-maagovergang te evalueren. Hierdoor kan mogelijk de behandeluitkomst verbeteren terwijl lange-termijn complicaties kunnen worden voorkomen.

### *Gastro-oesofageale refluxziekte*

Gastro-oesofageale refluxziekte (GERD) wordt gezien als een multifactoriële ziekte aangezien wordt verondersteld dat meerdere mechanismen bijdragen aan dit ziektebeeld. Een aantal veronderstelde mechanismen zijn disfunctie van de slokdarm-maagovergang, Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations (TLESRs), en de zogenaamde 'zure pocket' in de maag. De eerstelijns behandeling voor GERD bestaat uit het gebruik van maagzuurremmers. Indien er echter sprake is van aanhoudende symptomen kan operatieve behandeling worden overwogen. Verschillende lange-termijn complicaties van de traditionele (laparoscopische) Nissen funduplicatie hebben geleid tot de ontwikkeling van minder invasieve (endoscopische) behandelopties. Transoral Incisionless Fundoplication (TIF) met behulp van het Esophyx apparaat is een techniek die waarschijnlijk het meest overeenkomt met de chirurgische funduplicatie. In **hoofdstuk 5** hebben we het effect van TIF beoordeeld op TLESRs door middel van een gecombineerde manometrie en impedantie meting. Na de TIF procedure wordt er een significante afname waargenomen van het aantal TLESRs (van  $16.8 \pm 1.5$  naar  $9.2 \pm 1.3$ ,  $p < 0.01$ ), evenals een significante afname van het aantal TLESRs die geassocieerd zijn met vloeibare reflux (van  $11.1 \pm 1.6$  naar  $5.6 \pm 0.6$  ( $p < 0.01$ )). Echter, er werd geen verandering waargenomen in het percentage van de TLESRs welke geassocieerd waren met vloeibare reflux. Verder beschrijven we in **hoofdstuk 6** het effect van de TIF procedure op de oprekbaarheid van de slokdarm-maagovergang door middel van de EndoFLIP techniek. Tweeënveertig patiënten met GERD werden behandeld middels TIF en 21 patiënten werden beschouwd als patiënten met een gunstige behandeluitkomst aangezien er normalisatie van de zure expositie tijd in de slokdarm werd waargenomen 6 maanden na de behandeling. Patiënten met normalisatie van de zure reflux tijd in de slokdarm hadden een lagere

preoperatieve zure reflux tijd en lagere oprekbaarheid van de slokdarm-maagovergang ten opzichte van patiënten die een ongunstige behandeluitkomst hadden (30ml EndoFLIP volume: 1.5 (1.1-2.1) vs. 2.5 (1.7-3.4) mm<sup>2</sup>/mmHg, p<0.05). Zowel de preoperatieve zure reflux tijd als de oprekbaarheid van de slokdarm-maagovergang waren onafhankelijke voorspellers van de behandeluitkomst. Patiënten met een preoperatieve oprekbaarheid van de slokdarm-maagovergang <2.3 mm<sup>2</sup>/mmHg en zure reflux tijd <11% lijken de beste kandidaten te zijn voor TIF. Echter, beide variabelen waren niet geassocieerd met symptomen na de TIF procedure, en er werd geen associatie waargenomen tussen de objectieve behandeluitkomst gebaseerd op zure reflux tijd, en subjectieve behandeluitkomst gebaseerd op symptomen. Verder werd in een subgroep van 25 patiënten de EndoFLIP meting direct na de TIF procedure herhaald, evenals 6 maanden na de TIF procedure. Hoewel er een directe significante afname van de oprekbaarheid van de slokdarm-maagovergang werd waargenomen na de TIF procedure, werd er geen verschil in oprekbaarheid gevonden 6 maanden na de procedure. Aangezien er wel sprake was van een significante afname van de zure reflux tijd en het aantal reflux episodes 6 maanden na TIF, moeten andere potentiële antireflux mechanismen overwogen worden in plaats van de verandering van oprekbaarheid van de slokdarm-maagovergang. Mogelijke mechanismen zijn bijvoorbeeld het herstel van een kleine middenrifbreuk, en invloed van TIF op de 'zure pocket' in de maag. Derhalve lijkt de rol van de EndoFLIP techniek in de preoperatieve evaluatie van GERD patiënten beperkt. De EndoFLIP is mogelijk echter wel een aantrekkelijke techniek voor intraoperatief gebruik tijdens Nissen of Toupet fundoplicatie om op deze manier optimale reflux controle te bewerkstelligen zonder het ontstaan van lange-termijn complicaties door te voorkomen dat de manchet te strak wordt gemaakt.

### *Gastroparese*

Gastroparese is een ziektebeeld dat gekenmerkt wordt door vertraagde maaglediging zonder dat er aanwijzingen worden gevonden voor een mechanische obstructie. Behandeling van patiënten met gastroparese is uitdagend door de multifactoriële en tot op heden onvolledig begrepen pathofysiologie. Eerstelijns behandeling bestaat uit dieetadviezen in combinatie met gebruik van medicijnen die de maaglediging versnellen (prokinetica). Indien er ondanks deze behandeling echter sprake is van persisterende symptomen kunnen endoscopische behandelopties worden overwogen inclusief het injecteren van botulinum toxine (botox) in de sluitspier van de maag (pylorus). In **hoofdstuk 7** beschrijven we het effect van behandeling met botulinum toxine in 40 patiënten met gastroparese. Veertien patiënten (35%) hebben een goede klinische uitkomst en worden symtoom-responders genoemd, terwijl 65% van de patiënten onvoldoende effect heeft van botulinum toxine op hun klachten ('non-responders'). Het merendeel van de patiënten heeft uiteindelijk ook ondersteuning op

gebied van voeding nodig. Aangezien slechts een gedeelte van de patiënten een gunstige behandeluitkomst heeft, lijkt het selecteren van patiënten voor deze behandeling van essentieel belang. Dit mede gezien het feit dat behandeling met botulinum toxine duur is en er herhaaldelijke behandelingen noodzakelijk zijn door het tijdelijke effect van de therapie. In de studie werden echter geen verschillen waargenomen in parameters die zijn bepaald middels antroduodenale manometrie en scintigrafie tussen patiënten met goede en slechte behandeluitkomst. Verder waren zowel patiëntkenmerken, als parameters bepaald middels antroduodenale manometrie en scintigrafie niet in staat om de behandeluitkomst te voorspellen. In de toekomst is er mogelijk een rol weggelegd voor het beoordelen van de oprekbaarheid van de pylorus met behulp van de EndoFLIP techniek, aangezien recente studies hebben laten zien dat een subgroep van de gastroparese patiënten een gestoorde oprekbaarheid van de pylorus heeft. Patiënten met een afgenomen oprekbaarheid van de pylorus zijn mogelijke kandidaten voor nieuwe endoscopische behandelopties inclusief de endoscopische gastric peroral pyloromyotomy (G-POEM).