

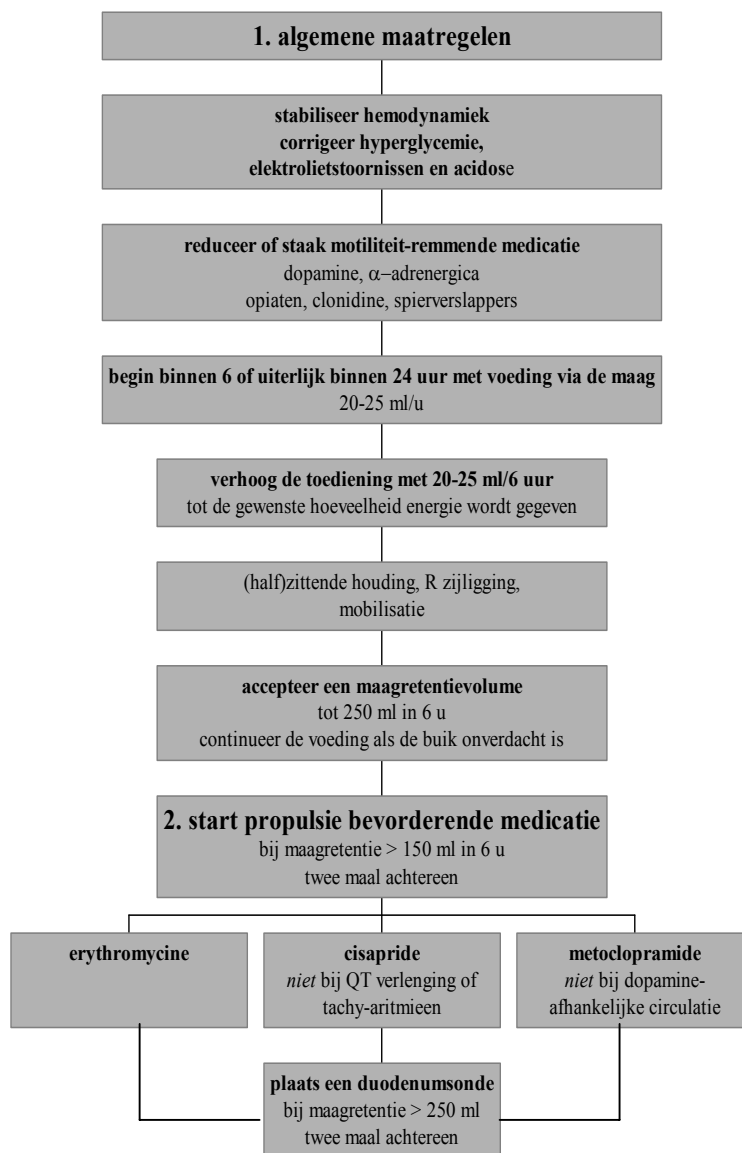
Maatregelen ter bevordering van maagontlediging bij enterale voeding

HM Oudemans-van Straaten,
h.m.oudemans-vanstraaten@olvg.nl

- 1. Algoritme: Maatregelen ter bevordering van de maagontlediging bij enterale voeding**
- 2. Samenvatting**
- 3. Inleiding**
- 4. Voeden via een sonde in de maag dan wel distaal van de pylorus**
- 5. Gastrointestinale motiliteit**
 - 5.1 Fysiologie**
 - 5.2 Pathofysiologie**
 - 5.3 Conclusie motiliteit**
- 6. Maatregelen te bevordering van maagontlediging**
 - 6.1 Algemene maatregelen**
 - 6.2 Starten van een prokinetikum**
 - 6.3 Beoordelen van klinische studies**
 - 6.4 Prokinetika voor de maag**
 - 6.5 De aanbeveling voor het gebruik van prokinetika**
- 7. Literatuur**

1. Algoritme

Maatregelen ter bevordering van maagontleding bij enterale voeding



2. Samenvatting

Vroegtijdige enterale voeding heeft bij intensive care (IC) patiënten een gunstig effect op het resultaat van de behandeling. De bewijslast hiervoor is uitermate sterk. Vroegtijdige enterale voeding houdt de barrièrefunctie van de darm intact, herstelt de immuniteit, geeft minder hypermetabolisme en orgaanfalen, geeft minder infectieuze complicaties en verkort de behandeling. Vroegtijdige enterale voeding wordt vaak belemmerd door een parese van maag. Voeding via de maag heeft mogelijk de voorkeur boven voeding voorbij de pylorus, omdat de neurohumorale signalering hierbij in stand blijft en voeding trofische effecten heeft op het slijmvlies. Stase van voeding leidt echter tot aspiratie en bacteriële overgroei. Maatregelen ter bevordering van de ontleding van de maag zijn daarom een essentieel onderdeel van de enterale voedingstherapie. Doel van de huidige bijdrage is om inzicht te geven in de fysiologie van de gastrointestinale motiliteit en in de factoren die bij intensive care patiënten de motiliteit verstoren. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van algemene en medicamenteuze maatregelen ter bevordering van passage van enterale voeding in de maag.

De primaire maatregelen ter bevordering van de passage van enterale voeding zijn metabole regulatie, vroeg beginnen met voeden (binnen 24 uur), zo mogelijk staken van α -adrenerge medicatie en reduceren van de dosering van dopamine en opiaten, optimaliseren van de darmperfusie, zittende houding en, bij een onverdachte buik, het accepteren van een maagretentievolume tot 250 ml in 6 uur. Daarnaast kan de gastrointestinale passage medicamenteus worden gestimuleerd.

De eerste generatie prokinetika, domperidon en metoclopramide, zijn geïntroduceerd als anti-emeticum. De werking is gericht op de blokkade van de inhibitoire dopaminerge effecten op motiliteit. Er zijn geen studies naar maagontleding bij IC-patiënten met domperidon. Er is één positieve studie met metoclopramide op maagontleding bij IC-patiënten, maar deze studie heeft niet de passage van voeding als eindpunt, maar paracetamolabsorptie. Cisapride, een serotonine receptor agonist, en erythromycine, een motiline agonist, zijn in de praktijk effectiever. Voor erythromycine is de bewijskracht, dat het middel effectief is bij passagestoornissen tijdens enterale voeding, het sterkst. Het gebruik van cisapride wordt, met name in combinatie met andere QT verlengende medicatie, beperkt door cardiale ritmestoornissen bij daarvoor gevoelige patiënten. Erythromycine heeft het bezwaar dat het een antibioticum is. Het middel kan echter vaak na enkele dagen weer worden gestaakt.

Als ondanks deze maatregelen de voeding niet passeert, moet er een sonde voorbij de pylorus worden geplaatst.

3. Inleiding

Vroegtijdige enterale voeding bij intensive care patiënten heeft een gunstig effect op het resultaat van de behandeling (1-12). De bewijslast hiervoor is sterk. Vroegtijdige enterale voeding geeft minder infectieuze complicaties en maakt de behandeling korter. Bij ernstig zieke patiënten is de functie van de tractus digestivus echter vaak gestoord (13-18). Zowel de acute ziekte, de toegepaste behandeling als het onthouden van enterale voeding spelen hierin een rol. In dierexperimentele studies is aangetoond dat het onthouden van enterale voeding leidt tot verlies van de intestinale barrière en immuniteit (19-21). Voeding in het lumen van de darm bevordert de splanchnicus doorbloeding (22,23) en handhaaft de integriteit van de darmmucosa. Uiteraard moet een manifest ischemische darm niet met voeding worden belast. De toediening van catecholamines vormt echter geen contra-indicatie voor enterale voeding (23). Tijdens enterale voeding blijven functies als absorptie, secretie en motiliteit, mechanische en immunologische afweer beter gespaard dan wanneer niet of parenteraal wordt gevoed (24).

Vroegtijdige enterale voeding kan worden belemmerd door stoornissen in de motiliteit. Hierbij is de motiliteit van de dunne darm meestal redelijk intact, terwijl die van maag en colon vaak langduriger achterblijven. Stase van voeding en faeces leidt tot aspiratie en bacteriële overgroei, condities die predisponeren voor infecties, zoals pneumonie (17,25-28), en diarree. Naast ziekte-gerelateerde factoren, dragen een liggende houding en de aanwezigheid van een sonde in de maag bij aan gastro-oesophageale reflux (29,30). Na afweging van argumenten voor voeden via de maag dan wel distaal van de pylorus, wordt in onderstaande bijdrage in het kort de (patho)fysiologie van de motiliteit van het maagdarmkanaal bij intensive care patiënten besproken en wordt een overzicht gegeven van propulsie-bevorderende maatregelen voor maag.

4. Voeden via een sonde in de maag dan wel distaal van de pylorus

Om effectiever enteraal te voeden wordt wel geadviseerd om via een sonde distaal van de pylorus te voeden. In sommige studies is de tijd waarin de gewenste hoeveelheid energie kan worden toegediend bij transpylorisch voeden korter (31,32). Of transpylorisch voeden minder aspiratie van maaginhoud geeft staat nog niet vast (33,34). De oesophageale reflux bij intensive care (IC) patiënten is niet alleen afkomstig uit de maag, maar ook uit het duodenum (35). Tijdens transpylorisch voeden ontstaat er regelmatig reflux naar de maag (13,36). Bij IC-patiënten zijn er drie recente gerandomiseerde studies die het effect op reflux vergelijken tussen voeden via de maag en voeden voorbij de pylorus (34,37,38). In één van deze studies werd weliswaar een afname van gastro-oesophageale reflux vastgesteld bij patiënten die voorbij de pylorus werden gevoed, maar het verschil in microaspiratie was niet significant en het aantal patiënten met reflux was niet lager (37). In een andere studie bij IC-patiënten werd geen verschil gevonden in de frequentie van aspiratie tijdens voeding via de maag dan wel transpylorisch (34). Opvallend in deze laatste studie was, dat geen van de met een prokinetikum behandelde patiënten aspireerde. In de meest recente studie (38) was voeden via de maag met erythromycine even effectief als voeden via een sonde voorbij de pylorus. De maag groep kreeg in de eerste 96 uur 74 % van de gewenste hoeveelheid energie en de transpylorische groep 67 %. Op de eerste dag was voeden via de maag zelfs superieur.

Een voordeel van voeden via de maag boven voeding voorbij de pylorus is, dat tijdens voeding via de maag de mucosa en de doorbloeding ervan lokaal wordt gestimuleerd, de neurohumorale signalering in stand blijft en atrofie van de mucosa en het lymfoïde apparaat van de darm wordt voorkomen (24). Anderzijds garandeert voeden via de maag niet een normaal motiliteitspatroon. In een studie bij negen vrijwilligers werd tijdens continue voeding via de maag slechts bij 50% het normale postprandiale motiliteitspatroon gevonden, terwijl tijdens voeden via het duodenum bij alle vrijwilligers een normaal postprandiaal patroon ontstond. Tijdens voeden in het duodenum was de dunne darm passage tijd korter. Er waren verschillen in de spiegels van een aantal enterohormonen. De cholecystokinine en peptide YY spiegels waren hoger en de gastrine spiegels lager tijdens voeden in het duodenum (39). Voor het welslagen van vroegtijdige voeding via de maag zijn propulsie-bevorderende maatregelen essentieel, omdat de acute ernstige ziekte en de toegepaste therapie negatieve effecten hebben op de motiliteit van de maag.

Als het ondanks deze maatregelen niet lukt om via de maag te voeden, dan moet een voedingssonde voorbij de pylorus worden geplaatst. De kans op succes met “blinde” plaatsing van een duodenumsonde aan het bed is groot als tevoren erythromycine wordt toegediend, de patiënt op de rechter zij ligt en lucht wordt ingeblazen (41, 42). Deze methode kan de patiënt een meer complexe plaatsing met een gastroscoop of onder röntgendoorlichting besparen.

5. Gastro-intestinale motiliteit

5.1 Fysiologie van de gastro-intestinale motiliteit

De intestinale motiliteit staat voornamelijk onder controle van het enterale zenuwstelsel, een verzameling van neuronen in de tractus digestivus die in grote mate onafhankelijk van het centrale zenuwstelsel functioneert (43). Deze zogenaamde *enteric mini brain* voert het bewind over de motiliteit, endocriene en exocriene secretie, immuunfunctie en microcirculatie in de darm en heeft tientallen verschillende neurotransmitters. Van een deel van hen ligt de functie nog niet duidelijk vast.

Het centrale zenuwstelsel heeft een directe invloed op het proximale (oesophagus, maag) en distale deel (rectosigmoid). De invloed van het centrale zenuwstelsel op het middendeel van de tractus digestivus is overwegend indirect. Het enterale zenuwstelsel communiceert met het centrale zenuwstelsel via parasympathische zenuwen (n vagus, nn sacrales), die excitatoire effecten hebben op de motiliteit en sympathische neuronen (neuronen in de prevertebrale ganglia), die de excitatoire effecten op motiliteit kunnen remmen. Het is echter ingewikkelder. Vagale stimulatie kan namelijk zowel excitatoire motore reactie in de maag geven als non-adrenerge, non-cholinerge inhibitoire (NANCI) reacties. Stimulatie van bepaalde hersenschorsgebieden geeft een relaxatie van de maag. Deze effecten lopen via de dorsale kernen van de n vagus. Vagale afferente vezels remmen in de dorsale kernen de vagale excitatie en stimuleren de vagaal gemedieerde NANCI (44,45). Ook de maagrelaxatie die volgt op distensie van de oesophagus loopt via vago-vagale circuits in de hersenstam.

Het enterale zenuwstelsel kan de motiliteit direct beïnvloeden, als ook indirect door zijn effecten op intermediare cellen zoals endocriene en immuuncellen. In de intestinale propulsie spelen verschillende soorten motorische activiteit een rol. Hiervan zijn de interdigestieve migrerende motor complexen (MMC) tijdens vasten

en de locale reflex peristaltiek tijdens voeden de belangrijkste. De interdigestieve motiliteit heeft een cyclisch patroon en wordt gekenmerkt door elkaar direct volgende motor complexen die antro-duodenaal beginnen en tot in het distale ileum migreren. De MMC's hebben drie fasen: een periode van rust (fase I), gevolgd door irregulaire contractiliteit (fase II) die overgaat in een kortere periode van regulaire contracties, het 'activiteiten front' (fase III). Deze fase III contracties bestaan uit hoogfrequente, krachtige regulaire contracties, 3-4 per minuut in het antrum, 9-12 per minuut in het duodenum. Er bestaan steeds meer aanwijzingen dat de MMC's in maag en duodenum apart worden aangestuurd. In de maag worden zij in gang gezet door activatie van de n.vagus en door motiline, in het duodenum speelt het enterale zenuwstelsel een belangrijke rol. Daarnaast beïnvloeden vele andere condities, mediators, medicamenten en hormonen zoals opiaten, catecholamines en dopamine, stikstofoxide (NO), calcitonine en cholecystokinine, de aanwezigheid van gal in het lumen en hyperglycemie hun activiteit (46-55). MMC's maken de darm tussen de maaltijden schoon en de afwezigheid ervan predisponert voor stase van darminhoud en bacteriële overgroei.

Tijdens het voeden wordt het vastende patroon onderbroken en vervangen door de lokale reflexperistaltiek. Deze wordt geactiveerd door intraluminale distensie die vrijmaking van serotonine uit entero-chromaffine cellen geeft; serotonine activeert vervolgens de serotonine receptor op afferente neuronen die de peristaltiek in gang zetten. Proximaal van de stimulus worden excitatoire motor neuronen geactiveerd tot de vrijmaking van acetylcholine en substantie P, die contractie geven. Tegelijkertijd worden er distaal van de distensie inhibitoire neuronen geactiveerd die NO, vasoactief intestinaal polipeptide (VIP) en adenosine trifosfaat (ATP) afgeven, waardoor relaxatie ontstaat. In organen met een reservoirfunctie is deze non-adrenerge, noncholinerge, intrinsiek inhibitie (NANCI) sterker aanwezig. Dit verklaart waarom maag en colon bevattelijker zijn voor parese dan de dunne darm. In het colon bevinden zich overigens ook 5-HT₄ receptoren op de gladde spieren; zij geven daar relaxatie.

5.2 Pathofysiologie van de gastro-intestinale motiliteit

Bij intensive care patiënten is een verminderde motiliteit van vooral maag en colon met stase van de inhoud een dagelijks voorkomend probleem met een complexe genese (18,56). Vele factoren werken op elkaar in. Parese van maag en colon zijn het gevolg van een selectieve onderdrukking van excitatoire motorische reflexen via de sympathicus ofwel van een aanhoudende intrinsieke neuronale inhibitoire overactiviteit. Daarnaast spelen sepsis en shock, metabole ontregeling, chirurgie, immobiliteit, peptide hormonen, neurotransmitters en medicamenten een rol.

5.2.1 Catecholamines

Catecholamines en dopamine onderdrukken de excitatoire motorische activiteit. In het enterale zenuwstelsel komen twee soorten dopamine (D) receptoren voor. De D₁ receptoren bevinden zich in de mesenteriale vaten en mediëren vasodilatatie. Activatie van de D₂ neuronale receptoren remt de vrijmaking van acetylcholine van excitatoire motor neuronen die de gastro-intestinale spieren innervieren met als gevolg een remming van de motiliteit. De intraveneuze toediening van dopamine (5 µg/kg/min) modificeert de interdigestieve motiliteit, waarbij er fase III contracties in het duodenum verschijnen, en onderbreekt de digestieve motiliteit (46). Dopamine

remt de hoge antrale golven, relaxeert de maagfundus en activeert de duodenale fase III van het MMC (36,46-48). Het gevolg is een verminderde maagontleding en een vertraagde darmpassage. Medicijnen die dopamine antagoneren (metoclopramide en domperidon) verbeteren de antroduodenale contracties.

In een gerandomiseerde placebogecontroleerde cross-over studie waarin dopamine (4 µg/kg/min) of placebo werd gegeven aan hemodynamisch stabiele IC-patiënten die geen opiaten gebruikten, werd gevonden dat de MMC's tijdens vasten in beide groepen bij de meeste patiënten in het duodenum begonnen en niet in het antrum (36). Tijdens de toediening van dopamine nam het aantal contracties in het antrum af, terwijl het aantal en de incidentie van de fase III contracties in het duodenum tijdens vasten en voeden in vergelijking met placebo toenamen. Deze laatste verschillen waren alleen tijdens voeden significant. Tijdens dopamine persisteerde het vastende activiteiten patroon. Dit patroon zou de digestie en absorptie van nutriënten kunnen remmen en door de influx van onverteerde nutriënten in het colon aanleiding kunnen geven tot diarree.

De effecten van exogene catecholamines op de peristaltiek zijn onderling verschillend. De α -adrenerge agonisten zijn actiever in het remmen van de acetylcholine vrijmaking in enterale neuronen en in het onderdrukken van de peristaltiek dan de β -adrenerge agonisten. In een studie in een geïsoleerd cavia ileum model werd een dosisafhankelijk effect van de verschillende catecholamines gevonden: alle catecholamines, met uitzondering van adrenaline, faciliteren de peristaltiek in lagere doseringen, terwijl hogere doseringen de peristaltiek remmen; de drempel van remming is het hoogst voor dopexamine en dobutamine, en het laagst voor adrenaline en noradrenaline (48). In de klinisch gebruikelijke concentraties hebben dobutamine en dopexamine waarschijnlijk geen remmend effect op de peristaltiek van het ileum.

Klinisch is er een relatie gevonden tussen intolerantie voor enterale voeding en de toediening van catecholamines (18), en tussen een gestoorde paracetamol absorptie en de toediening van vasoactieve medicatie (14) c.q. dopamine (16).

5.2.2 Aanhoudende non-adrenerge, non-cholinerge intrinsieke inhibitie (NANCI)

Een aanhoudende NANCI kan het gevolg zijn van een verhoogde productie van NO door activatie van non-neuronaal induceerbaar NO synthetase bij sepsis. In de tractus digestivus is een verhoogde NO productie gevonden in de gladde spieren. Dit NO geeft relaxatie van maag, dunne en dikke darm. Overproductie van NO bij sepsis kan derhalve bijdragen aan dismotiliteit van de darm. Deze dismotiliteit kan zich zowel uiten in een parese met stase als in diarree (57,58). NANCI kan ook centraal gemedieerd worden via de dorsale motorische kern van de n. vagus (45)

5.2.3 Peptide hormonen, cytokines, opiaten en clonidine

Een groot aantal studies heeft aangetoond dat vrijwel alle peptide hormonen en neurotransmitters in de darm en in de hersenen via het autonome zenuwstelsel een invloed hebben op de intestinale motiliteit. Zo bevorderen motiline, serotonine en acetylcholine de motiliteit, en hebben NO en VIP een vertragende werking op motiliteit (43). Het *thyreotropine-releasing hormoon* (TRH) stimuleert de maagmotiliteit en *corticotropine releasing factor* (CRF) remt de interdigestieve motiliteit in de maag (59, 60). De interactie is echter zo complex dat een zelfde

mediator onder verschillende omstandigheden schijnbaar tegenovergestelde effecten kan hebben. Zo bevordert substantie P de peristaltiek, maar de stof kan de peristaltiek ook remmen door een effect op de nuclear-kappa- β receptor die NO vrijmaakt en relaxatie bevordert.

Tijdens infectieziekten, chronische ontstekingen, bestraling en bij kanker is de maagmotiliteit vaak verminderd. Tumor necrosis factor (TNF) speelt hierin een rol. Systemisch geproduceerd TNF werkt als een hormoon op de vagale kernen in de hersenstam en moduleert daar de intrinsieke vago-vagale reflexen (50,51).

Opiaten moduleren de neurogene transmissie in het centrale en perifere zenuwstelsel, waardoor de lokale vagale efferente activiteit wordt geremd. Bij gesedeerde, beademde IC-patiënten werd een hypomotiliteit van het antrum gevonden en waren de MMC's aldaar afwezig (13,17). In het duodenum was er een relatieve afname van de duur van de irregulaire fase II contracties. Tijdens de toediening van voeding in de maag persisteerden de fase III contracties en bleef het ontstaan van digestieve motiliteit uit. Bosscha vond dat tijdens de toediening van enterale voeding aan gesedeerde beademde trauma patiënten het interdigestieve motiliteitspatroon in de dunne darm persisteerde zolang opiaten werden toegediend. Pas na staken van de morfine herstelde het normale postprandiale motiliteitspatroon. Bij de meeste met morfine behandelde patiënten was er tijdens enterale voeding via de maag sprake van een gemengd interdigestief-postprandiaal patroon (17). In deze studie correleerde de antrale motiliteitsindex met het volume van de maagretentie.

Recente experimentele studies hebben aangetoond dat selectieve perifere kappa opioïd antagonist postoperatieve ileus opheffen (61). Cisapride verhindert de door opiaten veroorzaakte vertraging van de maagontleding (62).

Clonidine, een centrale α -2-adrenerge receptoragonist, vermindert de contractiele activiteit van het antrum, het duodenum en het colon. De maagpassage kan hierdoor worden vertraagd (63). Dit effect is zeker ten dele centraal gemedieerd (64). Dit negatieve effect op maagmotiliteit staat in schril contrast met de bevinding dat clonidine oraal de maagpassage en de klinische verschijnselen bij patiënten met diabetische gastroparese verbetert (65). Er zijn verschillende casus gerapporteerd bij IC-patiënten waarin melding wordt gemaakt van ernstige gevallen van acute pseudo-obstructie van het colon ontstaan onder hoge doseringen clonidine intraveneus (66).

5.2.4 Chirurgie

Buikchirurgie gaat gepaard met een remming van de motiliteit van de gehele tractus digestivus. De gemiddelde paralyse van de dunne darm duurt 0-24 uur, van de maag 24-48 uur en van het colon 48-72 uur. De duur is gerelateerd aan de mate van chirurgische manipulatie en inflammatoire respons, is langer bij operaties aan het colon en wordt beïnvloed door de aard van de anesthesie (49). Bij het openen van het peritoneum verdwijnt het MMC en bij manipulatie van de darmen wordt deze interdigestieve motiliteit voor langere tijd onderdrukt. Ileus komt ook voor na retro- en extraperitoneale chirurgie. Verschillende factoren spelen een rol: inhibitorische neuronale reflexen, neurotransmitters en peptiden hormonen, opiaten en ontstekingsmediatoren. Daarnaast dragen lokale factoren zoals cholinerge denervatie, remming van de spinale reflexboog bijvoorbeeld door retroperitoneaal bloed, verandering van de normale rangschikking van viscera en resectie van de pylorus of van motiline producerende enterochromaffine cellen in het duodenum en jejunum bij aan postoperatieve dismotiliteit (67-69).

Inhibitoire sympathische reflexen ontstaan vooral in het peritoneum en worden in gang gezet door pijn en trauma. Zij kunnen geblokkeerd worden door thoracale epidurale anesthesie. In vele klinische studies is een gunstig effect aangetoond van epiduraal bupivacaïne op de duur van de postoperatieve ileus (49, 70). Naast een blokkade van afferente en efferente inhibitoire reflexen op motiliteit kan het gunstige effect van epidurale anesthesie berusten op een verbetering van de splanchnicus doorbloeding.

Naast chirurgie hebben immobiliteit, elektrolytstoornissen als hypokaliëmie, gebruik van opiaten, catecholamines en verminderde darmperfusie een negatief effect op motiliteit.

5.2.5 Darmperfusie

Mesenteriale vasoconstrictie is een vroeg verschijnsel van shock. Naast de shock zelf dragen hoge doseringen α -adrenerge agonisten, toegepast bij de behandeling van shock, bij aan mesenteriale vasoconstrictie indien onvoldoende vochtinfusie is gegeven (72). Functio laesa, ischemie en schade door reperfusie zijn hiervan het gevolg. Activatie van het *inducible nitric oxide synthetase* (iNOS) bij sepsis geeft remming van het MMC, parese van de darmmusculatuur met stoornissen in de passage en predispositie voor bacteriële overgroei (57,58, 71). Ischemie en reperfusie verhogen de intestinale permeabiliteit met een lokale en systemische ontstekingsreactie als gevolg (72). Cytokines remmen de motiliteit (50,51). De patiënt belandt in een neerwaartse spiraal waarbij de darm een centrale rol speelt.

5.2.6 Intraluminale factoren

Het onthouden van enterale voeding leidt tot atrofie van de mucosa en, zeker in combinatie met een acute ziekte, tot verlies van absorptief vermogen, barrière, motiliteit en van de mucosale immuniteit met verhoogde gevoeligheid voor infecties (3,73-77). De aanwezigheid van voeding in het lumen heeft trofische effecten op de enterocyt, maar ook op de slijmbekercellen, entero-endocriene cellen en het lymfoïde weefsel in de darm, het '*gut associated lymphoid tissue*' (GALT). Voeding in het lumen zet de lokale digestieve motiliteit in gang. Daarnaast stimuleert de aanwezigheid van voeding de secretie van gastro-intestinale hormonen met een stimulerend effect op motiliteit, doorbloeding en immuniteit. Afferente vagale neuronen zijn uitermate gevoelig zijn voor 'informatie' in het lumen zoals de aanwezigheid (distensie) en samenstelling van de voeding. Deze informatie wordt omgezet in een netwerk van signalen, neurogene en humorale, waardoor de naburige en verre darmmotiliteit, secretie en immuunfunctie worden gemoduleerd (43). Zo valt de afgifte van pancreassecreet samen met het MMC in het duodenum. Als reactie op de aanwezigheid van koolhydraat en vet in het ileum, maar niet van eiwit, neemt de interdigestieve en endogeen gestimuleerde maagzuursecretie af en wordt de afgifte van het *glucagon-like peptide* gestimuleerd (77). Vetten vertragen de maagontleding. Vezelarme enterale voeding vertraagt de passagetijd door de darm, terwijl de toevoeging van een mengsel van vezels de passagetijd herstelt (78). Een dieet met gemengde vezels stimuleert de motiliteit van het antrum meer dan een dieet met onoplosbare vezels (79).

Continue voeding leidt tot atonie van de galblaas, terwijl deze direct contraheert bij toediening van bolusvoeding en vervolgens in de loop van enkele dagen kleiner wordt (80). De plaats van toediening en de hoeveelheid voeding beïnvloeden de

secretore respons van het colon. Continue voeding via de maag stimuleert de secretie van water en elektrolyten in het colon, terwijl laag gedoseerde voeding in vergelijking met hooggedoseerde voeding via het duodenum gepaard gaat met absorptie van water en elektrolyten in het colon (81).

5.2.7 Overige factoren

Naast ziekte-gerelateerde factoren, dragen een liggende houding en de aanwezigheid van een sonde in de maag bij aan gastro-oesophageale reflux (29,84,85). In een gerandomiseerde studie bij beademde IC-patiënten resulteerde een halfzittende houding in een significante afname van het aantal pneumonieën (84). Of voeden via een sonde distaal van de pylorus minder aspiratie van maaginhoud geeft staat nog niet vast (zie boven).

Daarnaast heeft metabole disregulatie zoals een hyperglycemie (54,55) een negatief effect op motiliteit. Er zijn ook studies die een vertraagde maagontleding beschrijven bij patiënten met hersentrauma (85,86). Het mechanisme hiervan is niet duidelijk. Verhoogde intracraniale druk, cytokines, CRF, opiaten en dopamine kunnen hierin een rol spelen. Gastroparese kan het gevolg zijn van een diabetische neuropathie, de ziekte van Parkinson, van het gebruik van anticholinergica, levodopa, antidepressiva en fenothiazine derivaten (43). Ook het gebruik van spierverslappers is geassocieerd met intolerantie voor enterale voeding (14). Deze relatie is zeker ten dele indirect en gerelateerd aan de ernst van de ziekte.

5.3 Conclusie motiliteit

Darmmotiliteit wordt gereguleerd door een complexe interactie van voedsel in het lumen, het autonome zenuwstelsel, hormonen en neuropeptides. Daarenboven zijn er bij IC-patiënten specifieke factoren die de darmmotiliteit beïnvloeden. De interactie is zo complex dat een bepaalde mediator onder verschillende omstandigheden een tegenovergesteld effect kan hebben. Desondanks zijn er enkele duidelijke lijnen. Metabole disregulatie en liggende houding hebben een negatief effect op motiliteit. Daarnaast remmen dopamine, α -adrenerge agonisten en opiaten zowel de digestieve als de interdigestieve motiliteit. Hoge doseringen α -adrenerge agonisten en dopamine, in combinatie met onvoldoende vochtinfusie, kunnen de darmperfusie verder verminderen. Ischemie geeft *functio laesa* met parese en verhoogde permeabiliteit als gevolg. Sepsis leidt door vrijmaking van TNF, dat op de dorsale vagale kernen werkt, en door activatie van het iNOS systeem tot relaxatie in de gladde spieren in de darm met dismotiliteit, die zich zowel in een parese met stase kan uiten, als in bacteriële overgroei met een versnelde passage en diarree. Een ander punt van belang is dat voeding in het lumen trofische effecten heeft op de mucosa en de mucosale immuniteit. De afferente vagale neuronenvormen zijn uitermate gevoelig voor 'informatie' in het lumen zoals de aanwezigheid (distensie) en samenstelling van de voeding. Deze informatie wordt omgezet in een netwerk van signalen, neurogene en humorale, waardoor de naburige en verre darmmotoriek, secretie en immunofunctie worden gemoduleerd. Om maximaal van dit ingenieuze communicatie systeem gebruik te kunnen maken, is het waarschijnlijk van belang om voeding niet alleen enteraal, maar tevens zo hoog mogelijk in de tractus digestivus toe te dienen en primair te kiezen

voor voeding via de maag. Indien nodig moet hierbij een prokinetikum worden gebruikt.

6. Maatregelen ter bevordering van de maagontlediging

6.1 Algemene maatregelen

Algemene maatregelen ter bevordering van maagontlediging zijn weergegeven in Tabel 1. Een referentie is gegeven voor de factoren die in bovenstaande nog niet aan de orde zijn geweest.

Tabel 1. Algemene maatregelen ter bevordering van maagontlediging

- stabiliseren van de circulatie, optimaliseren van de splanchnicusperfusie (vulling, reduceren van vasoconstrictiva, toedienen van vasodilatantia)
- reduceren of staken van α -adrenerge medicatie
- reduceren van de dopamine dosering
- metabole regulatie: behandelen van acidose, hyperglycemie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie
- reduceren of staken van opiaten, clonidine, spierverslappers, anticholinergica, levodopa, antidepressiva en fenothiazine derivaten.
- locoregionale anesthesie op het juiste niveau (geeft sympathicus blokkade)
- vroege enterale voeding, bij voorkeur binnen 6 uur, uiterlijk 24 uur na opname op de intensive care
- beginnen met continue toediening van de voeding (87)
- reduceren van het bolus-volume (88) voor het geval er in een latere fase intermitterend wordt gevoed
- zittende houding, mobiliseren
- accepteren van een maagretentievolumen tot 250 ml per 6 uur, mits het onderzoek van de buik onverdacht is (90)

6.2 Starten prokinetikum

Voor start van de enterale voeding en bij klinische tekenen van maagretentie dient de buik te worden onderzocht om obstructie of peritoneale prikkeling uit te sluiten en bij een klinisch verdachte buik moet een buikoverzichtsfoto worden gemaakt. Zonder tekenen van obstructie, perforatie of peritoneale prikkeling kan met enterale voeding worden gestart. Als er bij een onverdachte buik bij herhaling maagretentie wordt vastgesteld bestaat er een indicatie voor de toediening van een prokinetikum. Een hoger retentievolumen geeft een grotere kans op regurgitatie en aspiratie. De meest betrouwbare methode voor het vaststellen van maagretentie is waarschijnlijk radio-isotopen scanning; deze is echter aan het bed niet beschikbaar is (93). Klinische maten om op te varen zijn het maagretentievolumen bij zuigen in combinatie met het klinische onderzoek van de buik en eventueel een buikoverzichtsfoto.

Bij welk volume een prokinetikum gestart moet worden staat niet met zekerheid vast. In een studie die het volume van de maagretentie vergeleek met lichamelijk onderzoek en röntgenonderzoek bij gezonde vrijwilligers, bij IC-patiënten

die enteraal werden gevoed en bij niet-IC-patiënten met een gastrotomie, werd een significante relatie gevonden tussen de infusiesnelheid van de voeding en de maagretentie (89). Tijdens vasten varieerde de maagretentie tussen de 0 en 93 ml. De studieperiode bedroeg 8 uur. Tijdens enterale voeding varieerde de iedere 2 uur gemeten maagretentie tussen de 0 en 165 ml bij gezonde vrijwilligers (bij 15% was één van de metingen > 150 ml), tussen 5 en 375 ml bij de IC-patiënten en tussen de 2 en 104 ml bij de gastrotomie patiënten. Van alle gemeten retenties was 97% minder dan 150 ml. Er was geen relatie tussen de klinische score bij onderzoek en de gemeten maagretentie, terwijl die relatie er wel was tussen het klinische en het röntgenonderzoek. Een abnormale röntgenscore werd bij 4 van de 20 vrijwilligers gevonden, bij 7 van de 7 patiënten met een retentie van > 100 ml en bij 6 van de 11 patiënten met een retentie van < 100 ml. Een enkele meting van meer dan 200 ml hoeft geen intolerantie te betekenen omdat de volgende retenties lager kunnen zijn en het lichamelijk onderzoek en de foto zonder afwijkingen.

Een klassiek advies is een prokinetikum te starten indien een retentie van >150 ml in zes uur wordt gemeten. In een recente prospectief gerandomiseerde studie bij 96 IC patiënten werden twee enterale voedingsprotocollen vergeleken, een grens-maagretentievolume van 150 ml en een prokinetikum op indicatie met een protocol waarbij een retentie van 250 ml werd geaccepteerd en vast een prokinetikum werd gegeven. In de tweede groep had 23 % van de patiënten een of meerdere keer een hoog retentievolume versus 53 % in de eerste groep. Dit verschil was significant. De tijd waarin de tweede groep de gewenste hoeveelheid voeding kreeg was korter (15 versus 42 uur). Dit verschil was niet significant. Deze studie laat zien dat het voorkomen van maagintolerantie vermindert als een hoger retentievolume wordt geaccepteerd en direct met een prokinetikum wordt gestart (90).

Over de snelheid van opvoeren van enterale voeding bestaan geen gerandomiseerde studies. Wel staat vast dat bij opvoeren volgens een protocol de toediening van de gewenste hoeveelheid energie eerder wordt bereikt (92, 95). Het advies is om iedere 6 uur, bij uitblijven van ernstige maagretentie, de voeding met 20-25 ml/uur op te voeren tot de gewenste energie opname is bereikt (zie algoritme).

6.3 Beoordeling van klinische studies met prokinetika

Bij de beoordeling van studies met prokinetika moet op verschillende criteria worden gelet: de methode (al dan niet gecontroleerd), de populatie (wel of geen IC-patiënten, wel of geen passagestoornissen, wel of geen enterale voeding), de dosis, de periode dat het prokinetikum heeft kunnen inwerken, de toedieningsweg van het prokinetikum en het eindpunt (voedings-gerelateerd, motiliteitsmeting of paracetamolabsorptie). De meest gebruikte technieken om maagontleding te meten zijn radiografie, scintigrafie, echografie, manometrie, meting van het maagzuigretentievolume en de paracetamol absorptie test. De meest betrouwbare methode om maagretentie te meten is waarschijnlijk de scintigrafie. Hoewel de in de kliniek gebruikte methode van het meten van maagretentie slecht correleert met radiografische volume metingen, is de 'effectief toegediende hoeveelheid voeding' het voor de kliniek meest relevante eindpunt.

De paracetamol absorptie test is een eenvoudige methode. De test berust op het gegeven dat bij gezonden paracetamol vooral in het duodenum wordt opgenomen. De opname hangt af van de snelheid van maagontleding. Een standaarddosis paracetamol wordt in de maag toegediend en vervolgens wordt er een serie metingen van de plasmaconcentratie gedaan. Over de eerste 60 minuten wordt een concentratie-

tijdscurve geconstrueerd. Deze dient als maat voor maagontleding. Aangezien de curve niet alleen afhangt van de absorptie in het duodenum, maar ook beïnvloed wordt door het verdelingsvolume van de stof, het metabolisme en een eventuele opname in de maag door mucosale laesies, is het de vraag of de test wel een betrouwbare maat voor maagmotiliteit bij IC-patiënten is. Er is geen relatie tussen het maagzuigretentievolume en de paracetamol-absorptie (16,99).

Tabel 2 geeft een overzicht van de verschillende studies bij IC-patiënten.

6.4 Prokinetika voor de maag

De eerste generatie prokinetika is gericht op de blokkade van de inhibitoire dopaminerge effecten op motiliteit, domperidon en metoclopramide. Het klinische effect bij maagretentie onder sondevoeding is vaak onvoldoende. Cisapride, een 5-HT₄ receptor agonist, en erythromycine, een motiline agonist, zijn effectiever. Met deze middelen zijn bij IC-patiënten gerandomiseerde studies met verschillende voedingseindpunten verricht. Het gebruik van cisapride wordt beperkt door het optreden van cardiale ritmestoornissen bij daarvoor gevoelige patiënten. Erythromycine heeft het bezwaar dat het een antibioticum is. De propulsiebevorderende dosering is echter vele malen lager dan de antimicrobiële en het middel kan vaak na één tot twee dagen weer gestaakt worden. Van andere middelen zoals misoprostol, octreotide en epidurale anaesthesie zijn effecten op motiliteit aangetoond. Gecontroleerde studies naar het effect op de passage van enterale voeding bij IC-patiënten ontbreken.

Tabel 2

Studies bij IC patienten							
Studie	populatie	n	interventie	periode	eindpunten	uitkomst	Oordeel
Methodologie							
MacLaren, 2000 PdBRC-Cro * ref 100	bead. IC dopa < 5 SV < 50 ml/u MRV > 150 ml of 2 x > 120 ml	8	M 10 mg p.o. C 10 mg p.o. E 200 mg p.o. P	6 u	MRV PAT-AUC T max T start abs	geen verschil geen verschil M < E en P M en C korter, M < C	II *
MacLaren, 2001 PRCdB ref	bead. IC MRV > 150 ml SV	14	C 10 mg 4dd M 10 mg 4dd geen P	42 u	MRV PAT-AUC C max T max	afname onder C en M groter met M vs. t=0 hoger met M vs. t=0 korter met M vs. t=0	III ## *
Jooste 1999 PRC-Cro * ref 99	IC, SV 50 ml/u SV 100 ml bolus	10	M 10 mg i.v. P	5 u 2 d	PAT-AUC C max	M: AUC groter M: hoger geen relatie MRV en AUC dag 2 beter dan dag 1	II *
Spapen, 1995 PRC * ref 91	bead. IC SV	21	C 10 mg p.o.4dd P	7 d SV	RA testvoeding tijd tot C max	C betere maagontlediging dan P en dan bij vrijwilligers	II ***
Heyland, 1996 PRCB * ref 107	bead. IC geen SV < 72 u na opn IC	72	C 20 mg p.o. P	180 min	PAT C max T max	AUC groter, hoger korter	I **
Goldhill, 1997 PdBRC-Cro * ref 108	bead. IC geen SV	23	C 3 x 30 mg rect. na 60 mg 1ste dosis P		PAT plac vs. cis dag 0 vs. dag 1	AUC geen verschil goede absorptie cis rect 4/12 normale test voor C 9/12 erna, grote spreiding	II negatief
Dive, 1995 PdBRC-Cro * ref 122	bead. IC geen SV	10	E 200 mg i.v. P	5 u	aantal en amplitudo antrumcontracties antrumcontracties motiliteitsindex PAT-AUC	E verbetert motiliteit antrum en ontlediging maag	II **
Chapman, 2000 PdBRC * ref 121	bead. IC EN > 40 ml/u MRV > 250 ml	20	E 200 mg i.v. P	4 u	MRV in-uit MRV < 250 ml	MRV neemt af MRV < 250 ml bij bij 9/10 E en 5/10 P	II ***
Boivin, 2001 PRC * ref 38	IC start SV	80	E 200 mg iv 3 dd D duodenumsonde	96 u	effectieve voeding na 96 u	E: 74 %, D: 67 %	I ***
<i>P</i> prospective <i>d</i> dubbel <i>B</i> blind <i>C</i> controlled <i>Cro</i> cross-over	<i>SV</i> sonde voeding <i>MRV</i> maagretentie volume		<i>M</i> metoclopramide <i>C</i> cisapride <i>E</i> erythromycine <i>P</i> placebo <i>D</i> duodenumsonde		<i>MRV</i> maagretentie volume <i>PAT</i> paracetamol absorptie test <i>AUC</i> area onder de curve <i>RA</i> radioactieve <i>C</i> concentratie <i>T</i> time	<i>kwaliteit I-V</i> <i>bewijslast voor het</i> <i>eindpunt voeding</i> *** hoog ** ondersteunend * laag negatief	

omdat het onzeker is of de paracetamol absorptietest bij IC patienten een goede maat is voor maagontlediging, betekent een hoge waardering voor de kwaliteit van de studie niet zonder meer, dat de bewijslast voor een gunstig effect op het eindpunt voeding hoog is.

de studie wordt geclassificeerd als klasse III, omdat er geen placebocontrole is en er alleen een verbetering in de tijd wordt gevonden.

6.4.1 Domperidon

Werking. Domperidon is een competitieve D₂ antagonist. Het geeft een toename van de competentie van de onderste oesophagussfincter, van de maagtonus en van de antro-duodenale coördinatie. Domperidon remt niet de door catecholamines geïnduceerde remming van de motiliteit.

Studies. Er zijn geen studies met domperidon als prokinetikum bij enterale voeding bij intensive care patiënten.

Bijwerkingen. Centrale anti-D₂ effecten: extrapyramidale distone reacties en prolactine vrijmaking. Als ongewenste effect bij intensive care patiënten geldt het anti-dopamine effect op de circulatie: hypotensie en bradycardie. Bij patiënten met een dopamine afhankelijke circulatie is domperidon gecontraïndiceerd. Daarnaast

verlengt het net als cisapride de QT tijd en heeft daardoor een pro-aritmogeen effect (96). Voorzichtigheid is daarom geboden bij combinatie met cisapride, erythromycine, antihistaminica en neuroleptica. Vanwege deze bijwerkingen is domperidon niet meer beschikbaar voor intraveneuze toediening.

Dosering. De orale dosering 3 x 10 mg.

6.4.2 Metoclopramide

Werking. Metoclopramide heeft anti-dopaminerge effecten (D_1 en D_2), die vergelijkbaar zijn met domperidon, agonistische effecten op serotonine ($5-HT_4$) receptoren op de cholinerge zenuwen, waardoor acetylcholine vrijkomt, en metoclopramide heeft een gering α_2 antagonistische werking. Volgens welk mechanisme het de maagontleding verbetert is niet precies bekend. Het geeft een toename van de competentie van de onderste oesophagus sfincter, van de maagtonus en van de antro-duodenale coördinatie. De anti-emetische werking van metoclopramide berust ten dele op een anti $5HT_3$ effect, en ten dele op een centraal anti- D_2 effect. De werkzaamheid van metoclopramide is niet consistent (97) en bij langduriger gebruik kan er gewenning ontstaan (98).

Studies. In een gerandomiseerde cross-over studie bij tien intensive care-patiënten had een eenmalige dosering metoclopramide een gunstig effect op de paracetamol absorptie (99). In een gecontroleerde cross-over studie bij acht intensive care patiënten met maagretentie > 150 ml werd er geen verschil gevonden in maagretentie volume en paracetamol AUC na een eenmalige dosering metoclopramide 10 mg, cisapride 20 mg, erythromycine 200 mg en placebo enteraal (100). Alleen de tijd tot de piek en de tijd tot het begin van de absorptie waren sneller onder metoclopramide. De klinische relevantie van deze bevinding is twijfelachtig. In een recente studie van dezelfde auteurs bij beademde IC patiënten die enteraal werden gevoed en bij wie een maagretentie volume van meer dan 150 ml werd gemeten, werd het effect van metoclopramide vergeleken met cisapride op maagontleding en paracetamolabsorptie (101). De maagretentie nam bij het gebruik van beide middelen af. Het effect van metoclopramide op de paracetamolabsorptie in vergelijking met de uitgangswaarde was sterker. Er was geen placebogroep. In een kleine studie is een gunstig effect aangetoond van metoclopramide op het positioneren van een duodenumsonde indien vooraf toegediend (102). Een gunstig effect van metoclopramide op postoperatieve ileus is niet aangetoond (45). Er zijn geen klinische studies bij IC patiënten met metoclopramide en voeding als eindpunt.

Bijwerkingen. Het centrale effect zorgt in hogere doseringen voor extrapyramidale distonie en verhoogde prolactine vrijmaking. Als ongewenste effect bij intensive care patiënten geldt het anti-dopamine effect op de circulatie: hypotensie en bradycardie. Bij patiënten met een dopamine afhankelijke circulatie is metoclopramide relatief gecontraïndiceerd. Metoclopramide is net als cisapride structureel verwant aan procaïnamide en kan hierdoor ook ritmestoornissen induceren (103).

Dosering. De aanbevolen dosering is 3 x 10-20 mg i.v.. De dosering moet bij nierinsufficiëntie worden aangepast.

6.4.3 Cisapride

Werking. Cisapride is een $5-HT_4$ receptor agonist met zwakke $5-HT_3$ antagonistische werking, waardoor acetylcholine in de postganglionaire zenuweinden

in de plexus myentericus van de darmwand vrijkomt (104). Cisapride versterkt de peristaltiek in de oesophagus, verhoogt de druk in de onderste slokdarmsfincter, stimuleert de digestieve en de interdigestieve antroduodenale motiliteit, de antroduodenale coördinatie en in mindere mate de motiliteit van dunne en dikke darm. Cisapride stimuleert de secretie van pancreas polypeptide en cholecystokinine, en vermindert de concentratie van substantie P in de colonmusculatuur.

Studies. In verschillende gecontroleerde studies is aangetoond, dat cisapride de maagontlediging verbetert bij patiënten met idiopathische en diabetische gastroparese (105,106) na distale maagresectie (107) en bij door opiaten geïnduceerde gastroparese (62). Bij 21 beademde IC-patiënten is in een gecontroleerde studie een gunstig effect van cisapride 4 x 10 mg, toegediend over een periode van 5-7 dagen, aangetoond op maagontlediging, gemeten met een technetium 99m-gelabelde testvoeding (91). In een grote dubbelblind gerandomiseerde studie bij beademde IC-patiënten (n=72) werd een gunstig effect van cisapride op de paracetamol absorptie aangetoond (108). In een andere studie bij IC-patiënten (n=21) werd geen effect van cisapride op paracetamol-absorptie aangetoond. De groep was te klein gezien de enorme spreiding van het eindpunt (109). In een klinische studie naar het effect van cisapride op dunne darm motiliteit bij 23 patiënten met postoperatieve ileus, had cisapride een gering effect op motiliteit, maar herstelde deze niet naar normaal. (110). In verschillende klinische studies, maar niet in alle, is een gunstig effect van cisapride gevonden op het herstel van postoperatieve ileus (111, 49). Daarnaast bevordert cisapride de galblaasontlediging en de motiliteit van het colon (112).

Bijwerkingen. Bij het gebruik van cisapride zijn een verlenging van de QT-tijd en ernstige ventriculaire aritmieën gemeld (113), meestal in combinatie met middelen die het metabolisme van cisapride via het cytochroom-P 450-3A4 (CYP3A4) systeem zoals macrolide antibiotica, triazoolderivaten en HIV proteaseremmers, als wanneer cisapride wordt gegeven in combinatie met middelen die eveneens de QT-tijd verlengen (tabel 3). Voor toediening moet eerst een eventuele hypokaliëmie en hypomagnesiëmie worden gecorrigeerd. Het middel is gecontraïndiceerd bij een anamnese van aritmieën en bij een verlengde QT tijd. Om deze redenen heeft de firma de verspreiding van het middel in de Verenigde Staten gestaakt. Met inachtneming van de interacties van cisapride en monitoring van de QT tijd kan het middel bij IC-patiënten worden toegepast.

Dosering. De aanbevolen dosering is 3 x 10-40 mg oraal of rectaal.

Tabel 3

Combinatie van cisapride met de volgende middelen vergroot de kans op verlenging van de QT-tijd en op cardiale ritmestoornissen

Middelen die de biotransformatie remmen	
macrolide antibiotica	erythromycine, clarithromycine
triazoolderivaten	fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol
HIV-proteaseremmers	ritonavir, indinavir
Middelen die ook verlenging van het QT- interval kunnen geven	

anti-aritmica	amiodarone, sotalol, kinidine, disopyramide, procainamide
tricyclische antidepressiva	amitriptyline
antipsychotica	fenothiazinene
antihistaminica	terfenadine

De tabel beperkt zich tot middelen die met enige regelmaat op een afdeling intensive care worden voorgeschreven.

6.4.4. Erythromycine

Werking. Erythromycine is een macrolide antibioticum dat de motiliteit van de oesophagus, de maag en de dunne darm verbetert. Erythromycine is een motiline agonist (114). Motiline receptoren bevinden zich vooral in antrum en duodenum, maar ook in het colon. Motiline induceert MMC activiteit en verlaagt de tonus van de pylorus. Erythromycine bevordert de motiliteit vooral in lagere doseringen, terwijl het in hogere doseringen de dunne darmactiviteit onderdrukt. Bij patiënten met gastro-oesophageale reflux is een gunstig effect aangetoond van erythromycine op de gestoorde oesophagus motiliteit (115). Erythromycine verbetert zowel de digestieve als de interdigestieve motiliteit.

Studies. Erythromycine heeft een gunstig effect op de maagontleding bij patiënten met een gastroparese. In een recente meta-analyse bij diabetische gastroparese kwam erythromycine als beste middel naar voren (116). Erythromycine verbetert de motiliteit na subtotale gastrectomie, pancreatico-duodenectomie en vagotomie (116-120). Erythromycine, toegediend voor de introductie van de sonde, is met gunstig resultaat toegepast bij het laten passeren van een duodenumsonde langs de pylorus (41,42). Bij beademde IC-patiënten, intolerant voor enterale voeding (maagretentie > 250 ml), werd in een dubbelblind gerandomiseerde studie gevonden dat erythromycine, 200 mg iv in 20-30 min, de maagretentie verminderde. Bij alle met erythromycine behandelde patiënten kon na 12 uur de enterale voeding gecontinueerd worden (retentie < 250 ml), terwijl dit bij slechts 50% van de placebo patiënten kon (122). In een gerandomiseerde studie bij 80 IC-patiënten werd voeden via de maag met erythromycine vergeleken met enterale voeding via een transpylorische sonde. In de eerste 96 uur kreeg de groep die via de maag werd gevoed 74 % van de gewenste energie binnen en de groep die transpylorisch werd gevoed 67 % (niet significant). Op de eerste dag was voeden via de maag wel superieur. Dit werd verklaard doordat het bij een aantal patiënten niet lukte om op de eerste dag een duodenumsonde te plaatsen (38). In een dubbelblinde gerandomiseerde cross-over studie bij 10 beademde IC-patiënten verbeterde het aantal en de amplitudo van de maagcontractie, de motiliteitsindex en de paracetamol absorptie na 200 mg erythromycine (123). Dit gunstige effect op maagmotiliteit is bij niet-IC-patiënten ook voor andere macrolide-antibiotica aangetoond (124).

Bijwerkingen. Snelle intraveneuze toediening kan leiden tot een verlenging van het QT-interval (productinformatie). Dit risico is bij langzame toediening met de huidige dosis verwaarloosbaar. Het bezwaar van erythromycine is dat het een antibioticum is. Bij gebruik voor een niet infectiologische indicatie zou onnodig resistentie kunnen ontstaan. Hierover bestaat geen specifieke literatuur. Het middel kan vrijwel steeds na enkele dagen weer worden gestaakt.

Dosering. De aanbevolen dosering is 2 x 200 mg iv. Intraveneus is het middel effectiever dan oraal. In hogere doseringen werkt het middel contraproductief (41).

6.4.5 Overige medicatie

Octreotide is een synthetisch octapeptide, analogon van somatostatine, en wordt geproduceerd door endocriene en zenuwcellen in het maagdarmkanaal en de pancreas. Octreotide wordt toegepast om de pancreas secretie te remmen bij pancreas fistels, bij bloedende oesophagus varices en bij secretoire diarree bij patiënten met ileostomie, *short bowel* syndroom, bestralingsenteritis, intestinale *graft versus host* en AIDS (125). Octreotide remt de secretie van groeihormoon en van peptide hormonen van de tractus digestivus, waaronder insuline en glucagon. In lage dosis (50 µg 3 dd s.c.) kan octreotide de motiliteit van de dunne darm stimuleren door inductie van MMC's, in hogere doseringen µg 3 dd en meer) remt octreotide echter de motiliteit. In de maag is er zowel een remming van de motiliteit door octreotide beschreven als een versnelling van de maagontleding (126,127). Het effect op maagontleding is daarom slecht voorspelbaar.

Misoprostol versnelt de postprandiale intestinale motiliteit en versnelt de oro-coecale passagetijd. Diarree is een bekende bijwerking als het middel wordt toegepast als mucosaal protectivum.

Geen van beide middelen is als prokineticum geregistreerd en er zijn met deze middelen bij intensive care patiënten geen studies met een voedingseindpunt gedaan.

6.5 De aanbeveling voor het gebruik van een prokinetikum (zie ook tabel 2)

Concluderend is het bewijs (128,129) dat het middel de effectiviteit van de enterale voeding verbetert, voor erythromycine het sterkst, niveau B. Eén van de twee gerandomiseerde studies met voeding als eindpunt is namelijk klein. Voor cisapride is de bewijslast van het niveau C. De grote kwalitatief goede paracetamol-absorptiestudie is ondersteunend. Voor metoclopramide is de bewijslast van niveau D, er is geen placebo-gecontroleerde studie met voeding als eindpunt.

Tabel 4.

Klinische aanbevelingen op basis van literatuuranalyse voor het gebruik van prokinetika ter bevordering van enterale voeding

prokinetikum	niveau van aanbeveling (ref 127, 128)	studies (ref)
erythromycine	B #	38,121,122
cisapride	C ##	91,107,108
metoclopramide	D ###	100,101

ondersteund door één studie van niveau I en één studie van niveau II met een voeding als eindpunt, en één studie van niveau II met een motiliteit als eindpunt

ondersteund door één studie van niveau II met een voeding als eindpunt, 1 studie van niveau I met paracetamolabsorptie als eindpunt, 1 studie met voeding als eindpunt en de patiënt als eigen controle (niveau III).

ondersteund door één studie van niveau III met voeding als eindpunt en de patiënt als eigen controle en één studie van niveau II met paracetamolabsorptie als eindpunt.

7. Literatuur

- 1 Sagar S, Harland P, Shield R. Early enteral feeding with elemental diet. *Br Med J* 1979;1(6159):293-5.
- 2 Moore EE, Jones TN. Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma – A prospective, randomized study. *J Trauma* 1986;26:874-880.
- 3 Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCrosky BL, Peterson VM. TEN versus TPN following major abdominal trauma reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989; 29: 916-923.
- 4 Graham TW, Zadrozny DB, Harrington T. The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. *Neurosurgery* 1989;25:729-735.
- 5 Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, Baggio B, Valerio A, Mazzoleni F. Very early enteral nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1035-1039.
- 6 Kudsk KA, Minard G, Croce MA. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. *Ann Surg* 1996;224:531-543.
- 7 Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, Minard G, Tolley EA, Poret A, Kuhl MR, Brown RO. Enteral versus parenteral feeding. *Ann Surg* 1992;215:501-513.
- 8 Hasse JM, Blue LS, Goldstein RM. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN* 1995;19:437-443.
- 9 Beier-Hogersen R, Boesby S. Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 1996;39:833-835.
- 10 Kompan L, Krežar R, Gadžijev E, Prošek M. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999; 25: 157-161.
- 11 Zaloga GP. Early enteral nutritional support improves outcome: Hypothesis or fact. *Crit Care Med* 1999;27:259-261.
- 12 Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* 2001;29:2264-2270.
- 13 Dive A, Moulart M, Jonard P, Jamart J, Mahieu P. Gastrointestinal motility in mechanically ventilated critically ill patients: A manometric study. *Crit Care Med* 1994;22:441-447 .
- 14 Heyland D, Cook DJ, Winder B, Brylowski L, Van de Mark H, Guyatt G. Enteral nutrition in the critically ill patient: a prospective survey. *Crit Care Med* 1995;23:1055-1060.
- 15 Heyland DK, Toupas G, King D, Cook DJ. Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996;22:1339-1344.
- 16 Tarling MM, Toner CC, Withington PS, Baxter MK, Whelpton R, Goldhill DR. A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1997;23:256-260.
- 17 Bosscha K, Nieuwenhuijs VB, Vos A, Samson M, Roelofs JMM, Akkermans LM. Gastrointestinal motility and gastric tube feeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1998;26:1510-1517.
- 18 Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors and complications. *Crit Care Med* 2001;29:1955-1961.
- 19 Alverdy J, Chi HS, Sheldon GF. The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. The importance of enteral stimulation. *Ann Surg* 1985;202:681-684.
- 20 Alverdy J, Aoye E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988;104: 185-190.
- 21 King BK, Kudsk KA, Li J, Wu Y, Renegar KB. Route and type of nutrition influence mucosal immunity to bacterial pneumonia. *Ann Surg* 1999; 229:272-278.
- 22 Purcell PN, Davis K Jr, Branson RD, Johnson DJ. Continuous duodenal feeding restores gut blood flow and increases gut oxygen utilization during PEEP ventilation for lung injury. *Am J Surg* 1993;165:188-193.

- 23 Revelly JP, Tappy L, Berger MM, Gersbach P, Cayeux C, Chiolero R. Early metabolic and splanchnic responses to enteral nutrition in postoperative cardiac surgery patients with circulatory compromise. *Intensive Care Med.* 2001;27:540-747.
- 24 DeWitt RC, Kudsk KA. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology. *Infectious Disease Clinics of North America* 1999;13:465-481.
- 25 Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, Prats G. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991;100:439-144
- 26 Heyland DK, Mandell LA. Gastric colonisation and nosocomial pneumonia: evidence for causation. *Chest* 1992;101:187-193.
- 27 Nieuwenhuijs VB, Verheern A, Van Duijvenbode-Beurner H, Visser MR, Verhoef J, Gooszen HG, Akkermans LMA. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth and bacterial translocation in rats. *Ann Surg* 1998;228:188-193.
- 28 Stoutenbeek CP, van Saene HK. Nonantibiotic measures in the prevention of ventilator-associated pneumonia.). *Semin Respir Infect* 1997;12:294-299.
- 29 Ibanez J, Penafiel A, Raurich JM, Marse P, Jorda R, Mata F. Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:419-422.
- 30 Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, Lomena F, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540-543.
- 31 Montecalvo MA, Steger KA, Farber HW, Smith BF, Dennis RC, Fitzpatrick GF, Pollack SD, Korsberg TZ, Birkett DH, Hirsch EF Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. The Critical Care Research Team. *Crit Care Med* 1992;20:1377-1387.
- 32 Kortbeek JB, Haigh PI, Doig C. Duodenal versus gastric feeding in ventilated blunt trauma patients: a randomized controlled trial. *J Trauma* 1999;46:992-6; discussion 996-998.
- 33 Strong RM, Condon SC, Solinger MR, Namihias BN, Ito-Wong LA, Leuty JE. Equal aspiration rates from postpylorus and intragastric-placed small-bore nasoenteric feeding tubes: a randomized, prospective study *JPEN*1992;16:59-63.
- 34 Esparza J, Boivin MA, Hartshorne MJ, Levy H. Equal aspiration rates in gastrically and transpylorically fed critically ill patients. *Intensive Care Med* 2001;27:660-664.
- 35 Wilmer A, Tack J, Frans E, Dits H, Vanderschueren S, Gevers A, Bobbaers H. Duodenogastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 1999;116:1293-1299.
- 36 Dive A, Foret F, Jamart J, Bulpa P, Installe E. Effect of dopamine on gastroduodenal motility during critical illness. *Intensive Care Med* 2000;26:901-907.
- 37 Heyland DK, Drover JW, MacDonald S, Novak F, Lam M. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2001;29:1495-1501.
- 38 Boivin MA, Levy H. Gastric feeding with erythromycin is equivalent to transpyloric feeding in the critically ill. *Crit Care Med* 2001;29:1916-1919.
- 39 Ledebouer M, Masclee AA, Coenraad M, Vecht J, Biemond I, Lamers CB. Antroduodenal motility and small bowel transit during continuous intraduodenal or intragastric administration of enteral nutrition. *Eur J Clin Invest* 1999;29:615-623.
- 40 Schultz MA, Santanello SA Monk J. An improved method for transpyloric placement of nasoenteric feeding tubes. *Int Surg* 1993;78:79-82.
- 41 Kalliafas S, Choban PS, Ziegler D, Drago S, Flancbaum L. Erythromycin facilitates postpyloric placement of nasoduodenal feeding tubes in intensive care unit patients: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *JPEN* 1996;20:385-388.
- 42 Komenaka IK, Giffard K, Miller J, Schein M. Erythromycin and position facilitated placement of postpyloric feeding tubes in burned patients. *Dig Surg* 2000;17:578-580.
- 43 Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996;334:1106-1115.
- 44 Rogers RC, Hermann GE, Travagli RA. Brainstem pathways responsible for oesophageal control of gastric motility and tone in the rat. *J Physiol* 1999;15:514:369-383.
- 45 Krowicki ZK, Sivarao DV, Abrahams TP, Hornby PJ. Excitation of dorsal motor vagal neurons evokes non-nicotinic receptor-mediated gastric relaxation. *J Auton Nerv Syst* 1999;77:83-89.
- 46 Marzio L, Neri M Pieramico O, Delle Donne M, Peeters TL, Ciccurullo F. Dopamine interrupts gastrointestinal fed motility pattern in humans. *Dig Dis Sci* 1990;35:327-332.

- 47 Marzio L, Neri M, Pieramico O, Donne M d, Peeters TL, Cuccurullo F. Dopamine interrupts gastrointestinal fed motility pattern in humans. Effect on motilin and somatostatin blood levels. *Dig Dis Sci* 1990;35:327-332.
- 48 Fruhwald S, Scheidl S, Toller W, Petnehazy T, Holzer P, Metzler H, Hammer HF. Low potential of dobutamine and dopexamine to block intestinal peristalsis as compared with other catecholamines. *Crit Care Med* 2000;28:2893-2897.
- 49 Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Brit J Surg* 2000;87:1480-1493.
- 50 Hermann GE, Tovar CA, Rogers RC. Induction of endogenous tumor necrosis factor-alpha: suppression of centrally stimulated gastric motility. *Am J Physiol* 1999;276(1 Pt 2):R59-68.
- 51 Emch GS, Hermann GE, Rogers RC. TNF-alpha activates solitary nucleus neurons responsive to gastric distension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G582-G586.
- 52 Drucker DJ. Minireview: the glucagon-like peptides. *Endocrinology* 2001;142:521-527.
- 53 Fraser R, Horowitz M, Dent J. Hyperglycaemia stimulates pyloric motility in normal subjects. *Gut* 1991;32:475-478.
- 54 Jebbink RJ, Samsom M, Bruijs PP, Bravenboer B, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1994;107:1390-1397.
- 55 Bjornsson ES, Urbanavicius V, Eliasson B, Attvall S, Smith U, Abrahamsson H. Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1096-1104.
- 56 Montejo JC, the nutritional and metabolic working group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Care Units: Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: A multicenter study. *Crit Care Med* 1999;27:1447-1453.
- 57 Cullen JJ, Mercer D, Hinkhouse M, Ephgrave KS, Conklin JL. Effects of endotoxin on regulation of intestinal smooth muscle nitric oxide synthase and intestinal transit. *Surgery* 1999;125:339-344
- 58 Lindberg G. Nitric oxide and the migrating motor complex. *Gut* 1999;44:7.
- 59 Bueno L, Fioramonti J. Effects of corticotropin-releasing factor, corticotropin and cortisol on gastrointestinal motility in dog. *Peptides* 1986;7:73-77.
- 60 Bueno L, Fargeas MJ, Gue M, Peeters TL, Bormans V, Fioramonti J. Effects of corticotropin-releasing factor on plasma motilin and somatostatin levels and gastrointestinal motility in dogs. *Gastroenterology* 1986;91:884-889.
- 61 De Winter BY, Boeckxstaens GE, De Man JG, Moreels TG, Herman AG, Pelckmans PA. Effects of mu- and kappa-opioid receptors on postoperative ileus in rats. *Eur J Pharmacol* 1997;339:63-67
- 62 Rowbotham DJ, Nimmo WS. Effect of cisapride on morphine induced delay in gastric emptying. *Br J Anaesth* 1987; 59:536-539.
- 63 Gregersen H, Kraglund K, Rittig S, Tottrup A. The effect of a new selective alpha 2-adrenoreceptor antagonist, idazoxan, and the agonist, clonidine, on fasting antroduodenal motility in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1989;3:435-443.
- 64 Nagata M, Osumi Y. Central alpha 2-adrenoreceptor-mediated inhibition of gastric motility in rats. *Jpn J Pharmacol* 1993;62:329-330.
- 65 Rose-e-Silva L, Troncon LE, Oliveira RB, Iazigi N, Gallo L Jr, Foss MC. Treatment of diabetic gastroparesis with oral clonidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:179-183.
- 66 Stieger DS, Cantieni R, Frutiger A. Acute colonic pseudoobstruction (Ogilvie's syndrome) in two patients receiving high dose clonidine for delirium tremens. *Intensive Care Med* 1997;23:780-782.
- 67 Eagom JC, Moedema BW, Kelly KA. Postgastrectomy syndromes. *Surg Clin North Am* 1992 ;215 :445-463.
- 68 Mathias JR, Fernandez A, Sni.nsky CA, Clench MH, Davis RH. Nausea, vomiting and abdominal pain after Roux en Y anastomosis: motility of the jejunal limb. *Gastroenterology* 1985;88:101-107.
- 69 Suzuki H, Mochiki E, Haga N, Simura T, Itoh Z, Kuwamo H. Effect of duodenotomy on gastric motility and gastric horn in dogs. *Ann Surg* 2001;233:353-359.
- 70 Barzoi G, Carluccio S, Bianchi B, Vassia S, Colucci G, Mangiante G. Morphine plus buvacaine vs. morphine peridural analgesia in abdominal surgery: the effects on postoperative course in major hepatobiliary surgery. *HPB Surgery* 2000;11:393-399.
- 71 Nieuwenhuijs VB, Verheem A, van Duijvenbode-Beumer H, Visser MR, Verhoef J, Gooszen HG, Akkermans LM The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats. *Ann Surg* 1998;228:188-193.
- 72 Oudemans-van Straaten HM, Jansen PGM, Hoek FJ, Van Deventer SJH, Sturk A, Stoutenbeek CP, Tytgat GNJ, Wildevuur ChRH, Eijnsman L. Intestinal permeability, circulating endotoxin and post-operative systemic responses in cardiac surgery patients. *J Thorac Cardiovasc Anesthesia* 1996; 10:187-194.

- 73 Alverdy J, Chi HS, Sheldon GF. The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. The importance of enteral stimulation. *Ann Surg* 1985; 202: 681-684.
- 74 Kudsk KA, Li J, Renegar KB. Loss of upper respiratory tract immunity with parenteral feeding. *Ann Surg* 1996;223:629-638.
- 75 King BK, Kudsk KA, Li J, Wu Y, Renegar KB. Route and type of nutrition influence mucosal immunity to bacterial pneumonia. *Ann Surg* 1999;229:272-278.
- 76 Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. TPN in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA* 1998;280:2013-2019.
- 77 Layer P, Holst, JJ, Grandt D, Goebell H. Ileal release of glucago-like peptide-1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric secretions in humans. *Dig Dis Sci* 1995;40:1074-1082.
- 78 Silk DB, Walters ER, Duncan HD, Green CJ The effect of a polymeric enteral formula supplemented with a mixture of six fibres on normal human bowel function and colonic motility. *Clin Nutr* 2001;20:49-58.
- 79 Bouin M, Savoye G, Maillot C, Hellot MF, Guedon C, Denis P, Ducrotte P. How do fiber-supplemented formulas affect antroduodenal motility during enteral nutrition? A comparative study between mixed and insoluble fibers. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1040-1046.
- 80 Jawaheer G, Shaw NJ, Pierro A. Continuous enteral feeding impairs gallbladder emptying in infants *J Pediatr* 2001;138:822-825.
- 81 Bowling TE, Raimundo AH, Grimble GK, Silk DB. Colonic secretory effects in response to enteral feeding in humans, *Gut* 1994;35:1734-1741.
- 82 Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, Lomena F, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position.. *Ann Intern Med.* 1992;116:540-543.
- 83 Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, el-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Rodriguez-Roisin R. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1387-1390.
- 84 Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:1851-1858.
- 85 Ott L, Young B, Phillips R, McClain C, Adams L, Dempsey R, Tibbs P, Ryo UY. Altered gastric emptying in the head-injured patient: relationship to feeding intolerance. *J Neurosurg* 1991;74:738-742
- 86 De Deyne C, De Jongh R, Merckx L, Deghislage J, Heylen R. Early enteral feeding in cranial trauma *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17:192-194.
- 87 Newmark SR, Koelzer C, McCown MH. Current concepts in nutrition: enteral tube feeding. *JOSMA* 1987;80:163-165.
- 88 Heitkemper ME, Martin DL, Hansen BC, Van der Burg V. Rate and volume of intermittent enteral feeding. *JPEN* 1981;5:125-129.
- 89 McClave SA, Snider HL, Lowen CC, McLaughlin AAJ, Greene LM, McCombs RJ, Rodgers L, Wright RA, Roy TM, Schumer MP, Pfeifer MA. Use of residual volume as a marker for enteral feeding intolerance: prospective blinded compaision with physical examination and radiographic findings. *JPEN* 1992;16:99-105.
- 90 Pinilla JC, Samphire J, Arnold C, Liu L, Thiessen B. Comparison of gastrointestinal tolerance to two enteral feeding protocols in critically ill patients: a prospective, randomized controlled trial. *JPEN*; 2001;25:81-86.
- 91 Spapen HD, Duinslaeger L, Diltoer M, Gillet R, Bossuyt A, Huyghens LP. Gastric emptying in critically ill patients is accelerated by adding cisapride to a standard enteral feding protocol: Results of a prospective randomised controlled trial. *Crit Care Med* 1995: 23:481-485.
- 92 Adam S, Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med* 1997;23:261-266.
- 93 Spain DA, McClave SA, Sexton LK, Adams JL, Blandford BS, Sullins ME, Owens NA, Snider HL. Infusion protocol improves delivery of enteral tube feeding in the critical care unit. *JPEN* 1999;23:288-292.
- 94 McClave SA, Sexton LK, Spain DA, Adams JL, Owens NA, Sullins MB, Blandford BS, Snider HL. Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors impeding adequate delivery. *Crit Care Med* 1999;27:1252-1256.
- 95 Heyland DK, Konopad E, Alberda C, Keefe L, Cooper C, Cantwell B. How well do critically ill patients tolerate early, intragastric enteral feeding? Results of a early multicenter trial. *Nutr Clin Pract* 1999;14:23-28.

- 96 Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Turgeon J. Domperidon should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders . *Circulation* 2000;102:1883-1885.
- 97 Zaloga GP, Marik P. Promotility agents in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:2657-2658.
- 98 Thompson JS, Quigley EMM. Prokinetic agents in the surgical patient. *Am J Surg* 1999;177:508-514.
- 99 Jooste CA, Mustoe J, Collee G. Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:464-468.
- 100 McLaren RM, Kuhl DA, Gervasio JM, Brown RO, Dickerson RN, Livingston TN, Swift K, Headly S, Kudsk KA, Lima JJ. Sequential single doses of cisapride, erythromycin, and metoclopramide in critically ill patients intolerant to enteral nutrition: a randomised, placebo-controlled, crossover study. *Crit Care Med* 2000;28:438-444.
- 101 MacLaren R, Patrick WD, Hall RI, Rocker GM, Whelan GJ, Lima JJ. Comparison of cisapride and metoclopramide for facilitating gastric emptying and improving tolerance to intragastric enteral nutrition in critically ill, mechanically ventilated adults. *Clin Ther.* 2001;23:1855-66.
- 102 Whatley K, Turner WW Jr, Dey M, Leonard J, Guthrie M. When does metoclopramide facilitate transpyloric intubation? *JPEN* 1984;8:679-681.
- 103 Schuster-Bruce M Gastric emptying in the critically ill. *Crit Care Med* 2001;29:1293-1294.
- 104 Bharucha AE, Carmilleri M, Haydocks S, Ferber I, Burton D, Cooper S, Tompson D, Fitzpatrick K, Higgins R, Zinsmeister AR. Effects of a serotonin 5-HT₄ receptor antagonist SB-20766 on gastrointestinal motor and sensory function in humans. *Gut* 2000;47:667-674.
- 105 Feldman M, Smith HJ. Effects of cisapride on gastric emptying of indigestible solids in patients with gastroparesis diabetorum. *Gastroenterology* 1987;92:171-164.
- 106 Horowitz M, Wishart JM, Jones KL, Hebbard GS. Gastric emptying in diabetes: an overview *Diabet Med* 1996;13:S16-22.
- 107 Tomita R, Tanjoh K, Fujisaki S, Fukusawa M. Relation between gastroduodenal interdigestive migrating motor complex and postoperative gastroduodenal symptoms before and after cisapride therapy following distal gastrectomy for early gastric cancer. *World J Surg* 2000;24:1250-1257.
- 108 Heyland DK, Taugas G, Cook DJ, Guyatt GH. Cisapride improves gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1678-1683.
- 109 Goldhill DR, Toner CC, Tarling MM, Baxter K, Withington PS, Whelpton R. Double-blind, randomised study of the effects of cisapride on gastric emptying in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25:447-451.
- 110 Benson MJ, Roberts JP, Wingate DL, Rogers J, Deeks JJ, Castillo FD, Williams NS. Small bowel motility following major intra-abdominal surgery: the effects of opiates and rectal cisapride. *Gastroenterology* 1994;106:924-936.
- 111 Tolleson PO, Cassuto J, Rimback G, Faxen A, Bergman L, Mattson AE. Treatment of postoperative paralytic ileus with cisapride. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:477-482.
- 112 Roberts JP, Benson MJ, Rogers J, Deeks JJ, Wingate DL, Williams NS. Effect of cisapride on distal colonic motility in the early postoperative period following left colonic anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:139-145.
- 113 Wysowski D, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *NEJM* 1996;335:290-291
- 114 Sarna SK, Gonzalez A, Tyan RP. Enteric locus of action of prokinetics ABT-229, motilin and erythromycin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;278:G744-752
- 115 Chrysos E, Tzovaras G, Epanomeritakis E, Tsiaoussis J, Vrachasotakis N, Vassilakis JS, Xynos E. Erythromycin enhances oesophageal motility in patients with gastro-oesophageal reflux. *ANZ J Surg* 2001;71:98-102.
- 116 Sturm A, Holtman G, Goebell H. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999;60:422-427.
- 117 Altomare DF, Rubini D, Pilot MA, Farese S, Rubini G, Rinaldi M, Memeo V, D'Addabbo. Oral erythromycin improves gastrointestinal motility and transit after subtotal but not total gastrectomy for cancer. *Brit J Surg* 1997;84:1017-1021.
- 118 Matsunaga H, Tanaka M, Takahata S, Ogawa Y, Naritomi G, Yokogata K, Yamaguchi K, Chijiwa K. Manometric evidence of improved early gastric stasis by erythromycin after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2000;24:1236-1242.
- 119 Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre SRN, Lillemoie KD, Pitt H, Cameron JL. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenotomy: a prospective randomised, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 1993;218:229.

- 120 Petrakis J, Vassilakis JS, Karkavitsas N, Tzovaras G, Epanomeritakis E, Tsiaoussis J, Xynos E. Enhancement of gastric emptying of solids by erythromycin in patients with Roux-en-Y gastrojejunostomy. *Arch Surg* 1998;133:709-714 .
- 121 Ramirez B, Eaker EY, Drane WE, Hocking MP, Sninsky CA. Erythromycin enhances gastric emptying in patients with gastroparesis after vagotomy and antrectomy. *Dig Dis Sci* 1994;39:2295-300.
- 122 Chapman MJ, Fraser RJ, Kluger MT, Buist MD, Nichilo DJ de. Erythromycine improves gastric emptying in critically ill patients intolerant to nasogastric feeding. *Crit Care Med* 2000;28:2334-2337.
- 123 Dive A, Miesse C, Galanti L, Jamart J, Evrard P, Gonzalez M, Installé E. Effect of erythromycine on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1995;23:1356-1362.
- 124 Bortolotti M, Amnese V, Mari C, Lopilato C, Porrazzo G, Miglioli M. Dose-related stimulatory effect of clarithromycin on interdigestive gastroduodenal motility. *Digestion* 2000;62:331-337.
- 125 Van der Lamberts SWJ, Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octeotide. *NEJM* 1996;334:246-254.
- 126 Van Berge Henegouwen MI, Van Gulik TM, Akkermans LM, Jansen JB, Gouma DJ. The effect of octreotide on gastric emptying at a dosage used to prevent complications after pancreatic surgery: a randomised, placebo controlled study in volunteers. *Gut* 1997;41:758-762.
- 127 Edmunds MC, Chen JD, Soykan I, Lin Z, McCallum RW. Effect of octreotide on gastric and small bowel motility in patients with gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:167-174.
- 128 Sacket DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95 (Suppl I) 2S-4S.
- 129 Sprung CL, Bernard GR, Delinger RP. Introduction *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl I):S1-S2.