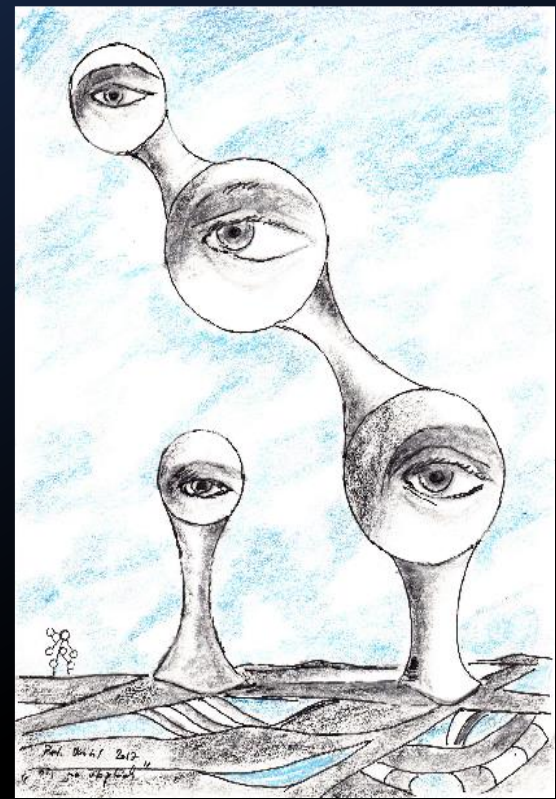


Chronické intestinální selhání a GLP-2 - nejen medicínský problém

Petr Wohl

Centrum diabetologie IKEM

Centrum DPV



CIF

- Chronické intestinální selhání (CIF, typ III, dle definice Evropské společnosti klinické výživy a metabolismu ESPEN 2015) je stav redukce absorpční funkce gastrointestinálního traktu pod nezbytné minimum potřebné ke vstřebání makronutrientů a/nebo vody + elektrolytů, s nutností intravenosní suplementace k zachování zdraví a/nebo růstu.
- Jedná se o heterogenní soubor vrozených i získaných stavů s různým způsobem klinické manifestace.
- Nejčastější příčinou stavu je tzv. syndrom krátkého střeva s incidencí pod 0,1/100 tis. u dětí, resp. 3-5/100 tis., u dospělých.

KLINICKÁ klasifikace střevního selhání

Pironi et al., 2015

IV energy supplementation ^b (kcal/kg Body Weight)	Volume of the IV supplementation ^a (ml)			
	≤1000 [1]	1001–2000 [2]	2001–3000 [3]	>3000 [4]
0 (A)	A1	A2	A3	A4
1–10 (B)	B1	B2	B3	B4
11–20 (C)	C1	C2	C3	C4
> 20 (D)	D1	D2	D3	D4

Pironi et al., 2017

Type of the IVS	Volume of the IVS ^a mL/day			
	≤1000 1	1001–2000 2	2001–3000 3	>3000 4
Fluids and electrolytes (FE)	FE 1	FE 2	FE 3	FE 4
Parenteral nutrition (PN)	PN 1	PN 2	PN 3	PN 4

Faktory predikující nezávislost na DPV – fázi adaptace

- Je významně ovlivněna výslednou situací (ileum/jejunum, délka střeva, ICV, přítomnost colon, základní onemocnění)
- Reziduální délka střeva
- Bacteriální přerůstání
- Dysmotilita
- Tedeglutide
- Hladina citrulinu jako ukazatel enterocytu
- Weaning od DPV je možná po 2-3 roce jen u 10 %, ale adaptace trvá až 5 let

Prognostické faktory u SBS pro možnou independenci na DPV

- < 200cm (< 150cm při zachování colon)
- < 35cm + jejunoileální anastomosa + intaktní colon
- < 60cm + jejunokolická anastomosa + intaktní colon
- < 115cm – terminální jejunostomie
- střevní výdej (konečníkem, stomií , fistulací) >1500ml/d

Farmakologické možnosti adaptace

- A) glutamin enterálně – bez jasné evidence u SBS
- Glutamin + GH - nejistá evidence i na ...weaning z DPV
- B) enterální výživa - bez jasné evidence, bez výživy adaptace není...
- C) rozpustná vláknina - bez jasné evidence – SCFA (-)
- D) PPI - jen v 6 měsících snižují hypergastrinémii a snižují motilitu, trofický vliv na intestinální sliznici není prokázán - excesivní hypersekrece žaludku – blokuje pankreatické enzymy (fibrozní colonopathie)

Farmakologické možnosti adaptace

- E) vliv ATB (metronidazol, rifaximin) je klinicky účinný v případech translokace zejména při zachovaném colon
- D) tranzit time (Calcium codein, loperamid, diphenoxylat) je v případě podání podložen jen názory expertů (klinická zkušenost je ale spíše pozitivní)
- E) cholestyramin – je v situacích, kdy je porušen enterohepatální oběh žlučových kyselin zřetelný (ne u všech nemocných funguje, GIT intolerance) - tam kde je resekce ilea větší než 100 cm a zachované colon
- F) pankreatické enzymy - bez zjevné evidence, ale vyzkoušet lze při průjmech/ snížení exokrinní funkce pankreatu

Farmakologické možnosti adaptace

- **Somatostatin** - riziko cholecystolithiasy !!! U SBS častá – jen u refrakterních nemocných (s.c. nebo i iv) – ale u modelů SBS somatostatin zhoršil adaptaci – přechodně u ultrakrátkého střeva s efektem
- Hypoteticky: Kombinace **GLP-1 a GLP 2** (synergismus) zpomalení evakuace žaludku + trofický vliv na střevo ?
- GLP-1 - „farmakologicky“ imituje funkci ICV – zpomalení tranzit time
- *GLP-2 - zlepšení parametrů kostního metabolismu u postmenopausálních žen*

Farmakologické možnosti adaptace

- Epidermální růstový faktor (EGF) – proadaptační efekt a proresorpční účinek (málo dat) zlepšení vstřebání sacharidů
- Peptide YY – (distální tenké střevo a proximální colon) - intestinotrofní účinek - vliv na ileocékální chlopěň- zpomaluje transit time - analog je nyní k dispozici, ale data chybí

Tedeglutide - analog GLP-2)

Treatment with teduglutide induced adaptive responses similar to native GLP-2 following massive intestinal resection in rats

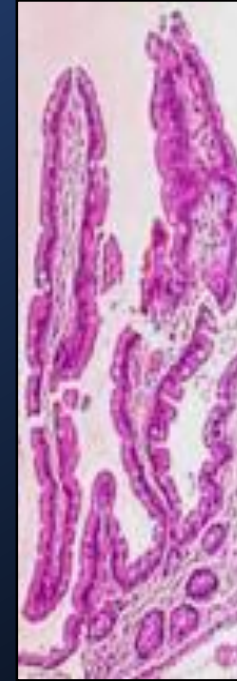
- Stimulated mucosal hyperplasia
- Enhanced rate and magnitude of adaptation
- Restored absorptive capacity in resected animals
- Increased absorption in unresected control animals

Zatím jediný preparát, který lze použít u nemocných s intestinálním selháním ne-maligní etiologie

- Early responders/ late responders ?
- Pravděpodobnost efektu je vyšší v případě zachované délky střeva ,ale (Jeejeebhoy 2014) – zpochybňuje že délka střeva je faktorem, stejně jako zachované kolon?
- tedy je možné že vliv tedeglutidu je nezávislý na anatomii



Before treatment



During treatment



Post treatment

Kontraindikace léčby *teduglutidem*

- *postradiační enteritis*
- Aktivní nádorové onemocnění (5 let)
- Těhotenství a laktace
- Přecitlivělost na teduglutid, pozor alergie na TTC
- Mechanická střevní obstrukce (klinicky závažná)
- Aktivní M. Crohn

Klinické problémy při léčbě teduglutidem

- **Možné exacerbace střevních stenóz (srůsty, stenózy anastomóz)**
- **Riziko přetížení tekutinami – pacienti s městnavou srdeční nedostatečností nebo renálním selháním**
- **Možné zvýšení biologické dostupnosti (absorpce) léků**
- **Karenční sy u pacientů zbavených závislosti na PV**

Potenciální klinické problémy při léčbě teduglutidem

- **Možná akcelerace tumorů GIT** – povinný skrínig (kolonoskopie přes zahájením léčby a monitorace v jejím průběhu) ev i MR enterografie
- **Možné exacerbace pankreatických a biliárních onemocnění**

Legislativa

- § 16
- (1) Příslušná zdravotní pojišťovna **(NE) hradí ve výjimečných případech** zdravotní služby jinak zdravotní pojišťovnou nehrazené, je-li poskytnutí takových zdravotních služeb **jedinou možností** z hlediska zdravotního stavu pojištěnce.
- (2) S výjimkou případů, kdy hrozí nebezpečí z prodlení, je poskytnutí zdravotních služeb podle předchozího odstavce vázáno na předchozí souhlas revizního lékaře.

Rozvaha

- Problém : získat lék který nemá úhradu
- Ekonomické oddělení nemocnice....vs systém zdravotní pojišťovny
- „Ping pong with the words“ – jára cimrman - 4 měsíce
- Paragraf 16 - nefunguje neb plátce konstatuje, že existuje alternativa - tedy DPV (30000 -50000 Kč /M bez komplikací) navíc to dává jako centrové léčivo, pro které toto léčivo nebylo uznáno !!!!
- - transplantace - miliony....
- GLP-2 významná redukce komplikací..? , ale viz náš případ.....

anamnéza

- OA: předčasný porod ve 32. týdnu
- **Operace:**
 - 1. op.: Stav po mekoniovém ileu a peritonitidě v novorozeneckém věku
 - 2. op.: 1999 Stav po laparotomii pro ileus při srůstech, APPE
 - 3. op.: 1999 7.den re-operace, deliberace střeva, drenáž + vnitřní dlahy
 - 4. op.: 1/2004 rozrušení adhezí bez resekce
 - 5. op.: 11/2011 ileózní stav - ileocekální resekce (60-cm terminálního ilea + 10cm cékoascendens), ileo-ascendentální anastomoza side-to-side, výsledná situace cca 80-100 cm

anamnéza

- Asthma bronchiale v.s. zatím bez léčby, dispenzarizován
Sideropenická anémie, parenterální substituce.
Od 2016 léčba osteoporózy Bonvivou
HT, ICHS, DM, onem. ledvin a štítné žlázy - vše neguje
- SPA: studuje střední školu gastronomie, svobodný, žije s rodiči
- AT: kouření - 5cig/den cca 2 roky alkohol neguje
- Alergie Entizol: urtika.

anamnéza

- 11/2013
- MR enterografie - stav po vícečetných resekcích ilea a pravého tračníku. Ileo-ascendens anastomoza, patrně těsně před pravým ohbím.
- Tenké střevo je výrazně zkrácené (kolem 80cm, ovšem nepřesné měření), tenké střevo je prostornější (max. cca 4.3cm), má výraznější slizniční řasy a stěnu má jemnou.
- Anastomozu dobře posoudit nelze. Tračník je normální. Bez lymfadenopatie.

anamnéza

- Syndrom krátkého střeva po opakovaných chirurg. revizích, na dlouhodobé parent. výživě od 1/2014
Stav po zavedení portkatetru
- 1/2014, stav po jeho extrakci pro sepsi 8/2015,
- 2/2015 port zaveden 18.9.2015, 8+9/2016: ucpání kateru - způsobněno urokinázou
- 1/2017: zavedení nového portu, předchozí ex pro neprůchodnost detritem v dist 1/3 kanyly a příliš hluboko zavedený katetr

SBS a léčba GLP -2 (zahájení léčby v ČR)

- Režim DPV : 8/2017 4-5 x týdně + rehydratace
5.9/2017 – léčba tedeglutidem 0.05 mg /kg s.c. 1x denně
- 31.5.2018 - prakticky bez DPV
DPV přechodně při průjemovém onemocnění po ATB (7 dnů)
- Váhově + 4 kg, bez GIT symptomů
- Normalizace jaterních testů
- Kvalita života + redukce použití cévního vstupu !!!

Skupiny pacientů profitujících z léčby teduglutidem

Adaptace probíhá (per os příjem) minimálně 6 měsíců a není jiná možnost zlepšení funkce střeva

1) nemocný, kde existuje reálná možnost ukončení DPV

- SBS a malé objemy/energie (cca 1500-2000 ml/10-15 kcal/kg/den) nebo režim < 5/5 na týden
- DPV je redukována bez nežádoucích efektů (kontrola diurézy, snížení průjmů)

2) Nemocný v riziku komplikací DPV, kdy je cílem redukce DPV a tím oddálení komplikací (hepatopatie, BMD a potřeba transplantace střeva) a zlepšení kvality života

- DPV plná potřeba 7/7 na týden /např. jejunostomie, ileostomie/
- Vysoké objemy/energie DPV
- Doba léčby je minimálně 12-18-24 M

Závěr

- 9/2017 - 6/2018 bez DPV
- Kvalita života – nesrovnatelná
- Zlepšení hepatopatie, metabolické kostní choroby
- Jak dostat lék pro minimálně 70-100 nemocných v ČR.....
- Pokud možno předejít indikaci transplantace střeva a komplikací DPV