

12. Jahrestagung der Gesellschaft für *Gastroenterologie & Hepatologie in B & BRB*

Langenbeck-Virchow-Haus, 26.01.2018



INTERAKTIVES FORUM:

CHRONISCHES DARMVERSAGEN & KURZDARMSYNDROM

Ulrich-Frank Pape

Medizinische Klinik für
Hepatologie & Gastroenterologie
Charité Campus Mitte & Virchow Klinikum
Universitätsmedizin Berlin

CHRONISCHES DARMVERSAGEN (CDV) – “INTESTINAL FAILURE” (IF)

EINE DEFINITION:



Chronisches Darmversagen (CDV) bezeichnet die (anhaltende) Unfähigkeit, wegen einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darms, die **Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoff-Bilanz** aufrecht zu erhalten.

Kurzdarmsyndrom (KDS) bezeichnet ein **Darmversagen nach ausgedehnter Resektion** mit der Unfähigkeit wegen einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darms die Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoff-Bilanz **mit einer konventionellen (oralen) Diät** aufrechtzuerhalten.

gemäß Lamprecht et al. DGEM-LL: CDV Aktuel Ernährmed 2014

EPIDEMIOLOGIE DES ADULTEN CDV

Inzidenz

- 2–3 /1 000 000 (Europa)^{1,2,4,5}
- 2–3 /1 000 000 (USA)³
- 2 /1 000 000 (UK, 2007)⁶
- 4 /1 000 000 (UK, 2010)⁶
- 8 /1 000 000 (UK, 2013)⁷

Prävalenz

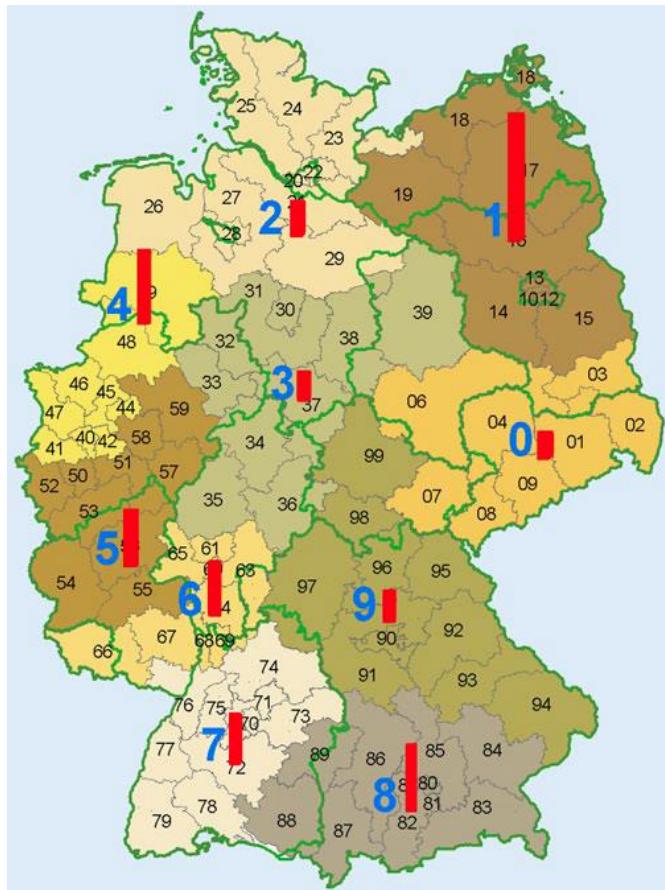
- 0.4 /1 000 000 (Polen)⁴
- 5 /1 000 000 (USA)³
- 5 /1 000 000 (Spanien)⁴
- 10–18 /1 000 000 (UK)^{6,7}
- 30 /1 000 000 (Dänemark)⁴
- 34 /1 000 000 (Europa)⁵

CDV wurde 2014 in die Orphanet-Liste seltener Erkrankungen
(ORPHA:95427) aufgenommen!^{5,8}

1. Van Gossum et al *Clin Nutr* 2001
2. Koffeman et al *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003
3. Buchman AL *Gastroenterology* 2006
4. Jeppesen et al *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014
5. Orphanet Report Series. *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data* 2014
6. BANS Report BAPEN. www.bapen.org.uk 2011
7. BANS Report BAPEN. www.bapen.org.uk 2014
8. Orphanet Report Series. *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data* 2017

PRÄVALENZ DES KDS/CDV IN D

berichtete Fälle



spezialisierte Ambulanzen



ca. 34 / 1 000 000

Websky et al Chirurg 2014

EIN PROBLEMFALL:

- 46-jährige Dame vom Niederrhein
- Erstvorstellung: April - Mai 2015 in Chirurgie, CVK
- Anamnese:
 - 2010: perforierte Sigmadivertikulitis, komplizierte Resektion, transiente Descendostomie und Stomarückverlagerung
 - 2014: Volvulus, Dünndarmileus und Mesenterialischämie mit multiplen Resektionen -> finale Situation:
 - Duodenal-/prox. Jejunalverschluß
 - „Ableitungs“-PEG
 - Kolonblindverschluß an der re. Flexur
 - Initiierung tgl. parenterale Ernährung (PN) & i.v.-Flüssigkeit (IVF) 2014
 - Komorbidität: arterieller Bluthochdruck

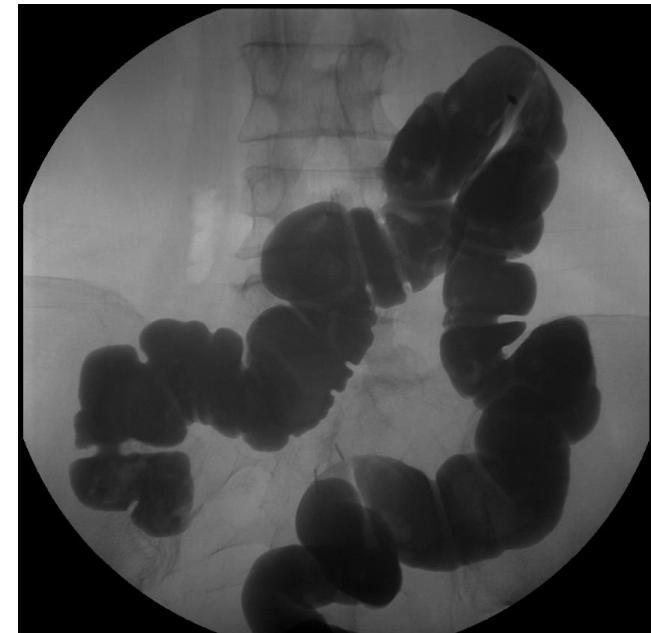
FALL

Klinische Situation bei Vorstellung an der Charité:

- CRBI -> Broviac-Katheterexplantation 19.04.2015
- PEG in situ
- koloskopisch Kolonstenose -> Kolon-KE
- Stoma-Output: Trinkmenge (ca. 4000ml/24h) plus ca. 1500 ml
- PN: 2000 kcal in 2000 ml plus 4000 ml/24 h: 2000 kcal/6000 ml



PHOTO1

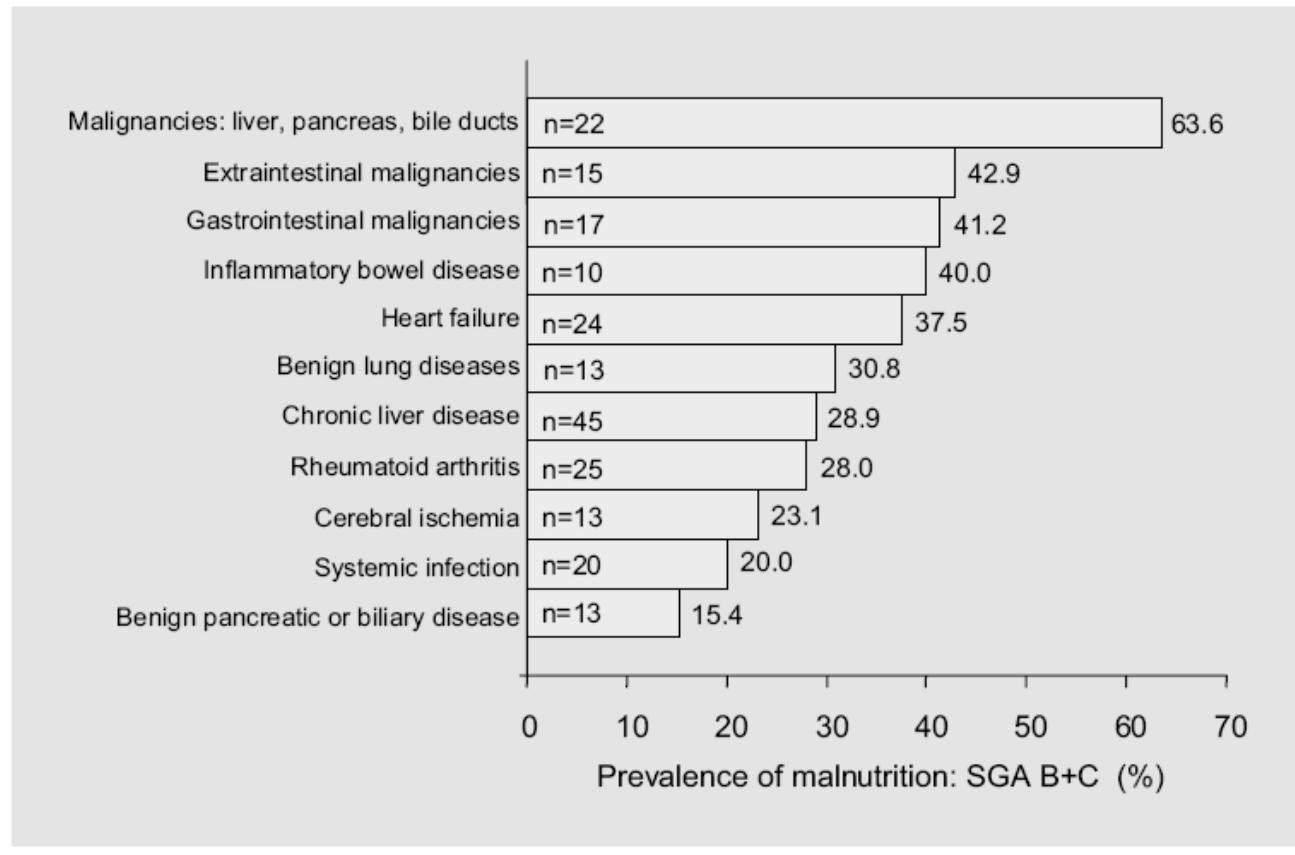


WAS TUN?

1. Künstliche (parenterale) Ernährung optimieren
2. Kontinuitätswiederherstellung
3. Evaluation zur Dünndarmtransplantation
4. Pharmakotherapie
5. „Best supportive Care“

MANGELERNÄHRUNG BEI HOSPITALISIERTEN PATIENTEN

Prävalenz: ~ 25-30 %



Pirlich et al *Dig Dis* 2003

RISIKEN DER MANGELERNÄHRUNG

Gesundheit



Fettmasse ↓

Immunantwort ↓

Muskellmasse ↓ (Skelett- & Herzmuskel)

viszerale Proteine ↓
(Albumin, Transferrin usw.)

Wundheilung ↓

Organfunktionen ↓
(Darm, Herz, Leber)

„body cell mass“ ↓

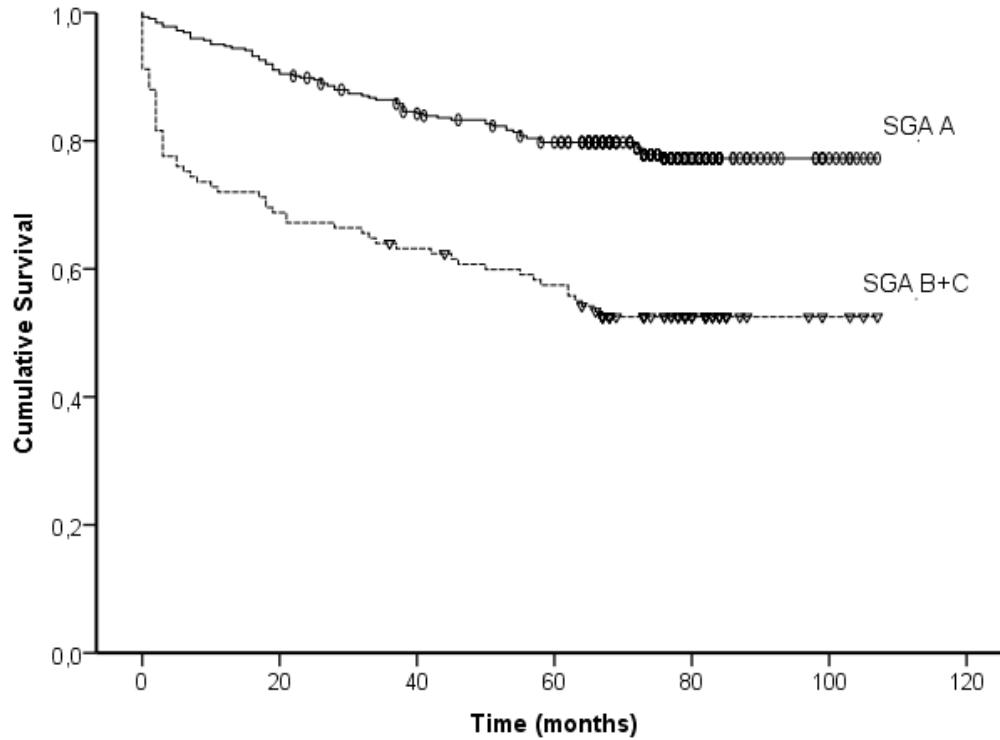
=

Verlust von Funktionsgewebe(n)



† Tod

OUTCOME VON MANGELERNÄHRUNG



THERAPIE BEI CDV/KDS

Therapieziele:

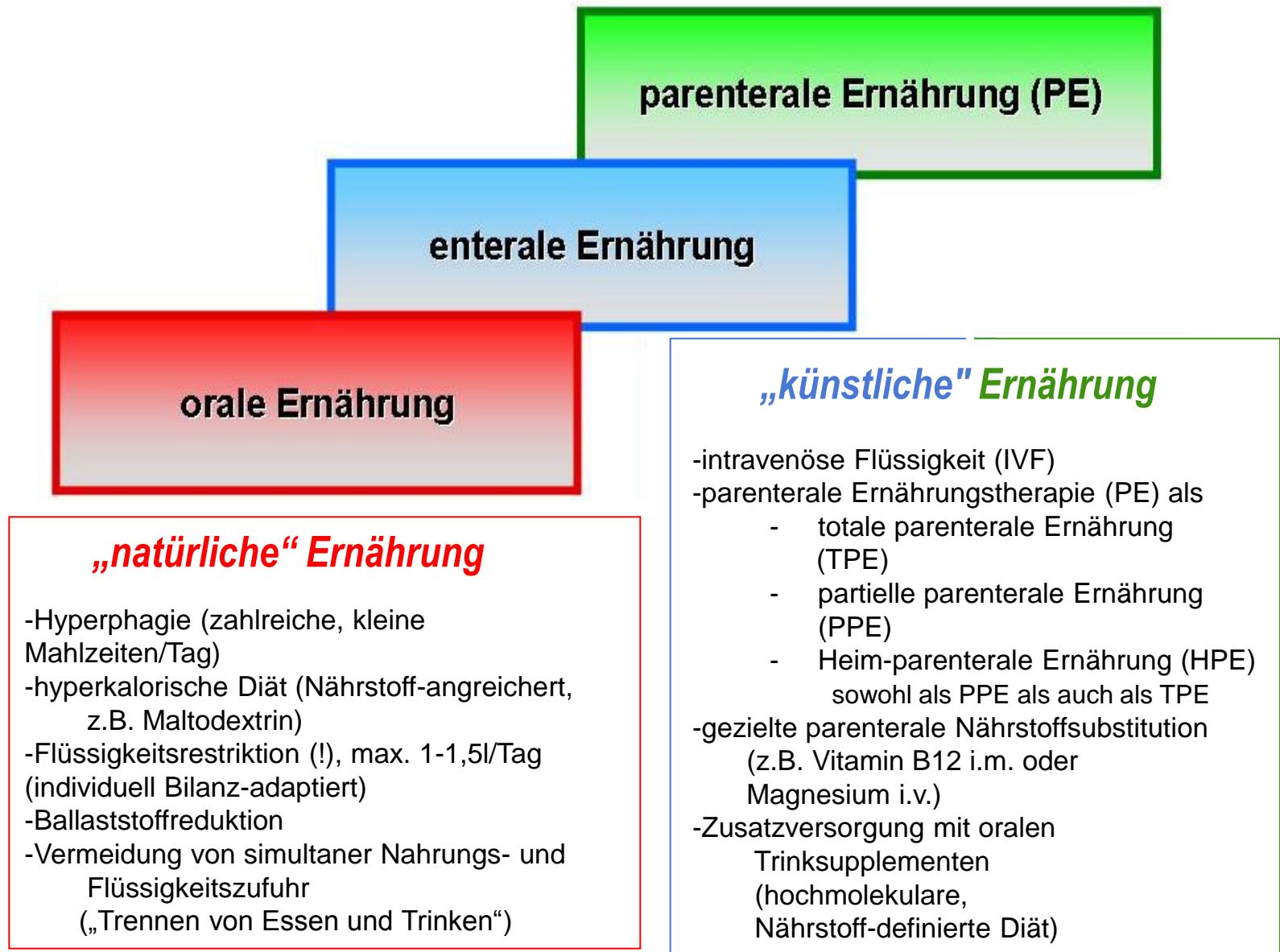
- 1. ausreichende Nährstoffversorgung ohne Hyperalimentation**
- 2. ausreichende Flüssigkeitsversorgung ohne Hyperhydratation**
- 3. möglichst physiologische Ernährung**
- 4. Symptomenkontrolle**
- 5. Förderung der Adaptationsprozesse**
- 6. Vermeidung von Komplikationen**



Strategien:

- *Ernährungstherapie (oral & parenteral)*
- *medikamentöse antidiarrhoische Therapie*
- *chirurgische Therapieoptionen*
- *spezifisch-medikamentöse Therapie*

ERNÄHRUNGSTHERAPIE BEI CDV/KDS



„ANTIDIARRHOISCHE“ THERAPIE

Behandlung der osmotischen Diarröh und verkürzten Passagezeit:

- Loperamid: bis zu 4 x 2 Tbl. á 2 mg oder n. Bed.
- Tinctura opii 1%ig, 3 x tgl. 3 - 15° oder n. Bed. & UAW
- Octreotid s.c. (3 x tgl. 100 – 250 µg)
- Clonidin s.c./transdermal

O 'Keefe et al *Gastroenterology* 1994
Buchman et al *JPEN* 2006

Behandlung der gastralen Hypersekretion und Hyperazidität:

- PPI, z.B. 2 x 40 mg Pantoprazol p.o. oder i.v.

Tilg *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008

Behandlung der chologenen Diarröh bei Colon in Kontinuität (Gruppe 2&3):

- Colestyramin einschleichend bis zu 3 x 4 g pro Tag

Hofmann *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2009

Behandlung einer assoziierten Maldigestion:

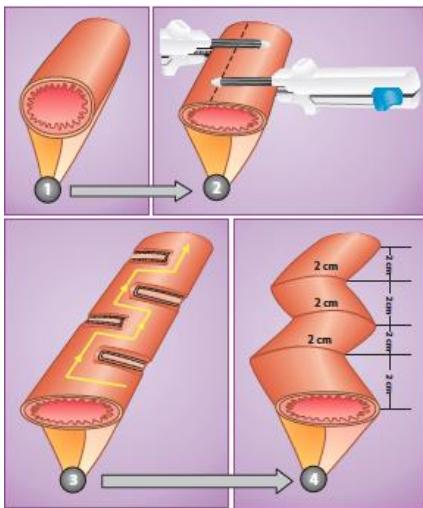
- Pankreasenzym 25 000 – 50 000 IE pro Mahlzeit Tilg *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008

Behandlung einer „bakteriellen Fehlbesiedlung“:

- z.B. mit *S. boulardii* (Perenterol®) o. *E. coli* Nissle 1917 (Mutaflor ®)

CHIRURGISCHE OPTIONEN

Rekonstruktion (oder Verlängerung):



Empfehlung 44:

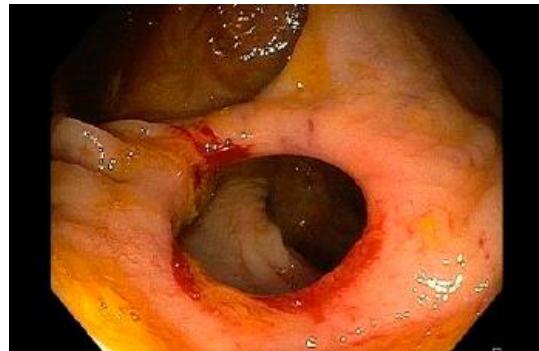
Das Wiederherstellen der Kontinuität distaler ausgeschalteter Darmanteile, der Verschluss von Fisteln, das Aufheben von blinden Schlingen und die Infektsanierung im Abdomen können die Resorptionskapazität nachhaltig verbessern. Die Indikation und Durchführung solcher Eingriffe sollten mit einem auf diesem Gebiet erfahrenen Viszeralchirurgen erörtert werden.
[KKP; starker Konsens]



Lamprecht et al. Aktuel Ernährmed 2014

Nächste Schritte:

- Rekonstruktion: Duodenotranversostomie
- PEG -> Entfernung
- orale Nahrung -> osmotische Diarröhö
- Trinkmenge: >2000ml
- Med: Loperamid, Pantoprazol,
Colestyramin
- neuer Broviac-Katheter implantiert
- PN: 1804 kcal/ 2000 ml/ 24h
- IVF: 1500 ml/ 24h
- Gesamtvolumen: 24,5 l/Woche
- KG: 59 kg
- Entlassung: 05/2015



ALLES ERLEDIGT?

1. Künstliche (parenterale) Ernährung optimieren ✓
2. Kontinuitätswiederherstellung ✓
3. Evaluation zur Dünndarmtransplantation
4. Pharmakotherapie ✓
5. „Best supportive Care“

CHIRURGISCHE OPTIONEN

Transplantation:

➤ Dünndarmtransplantation (DDTx)

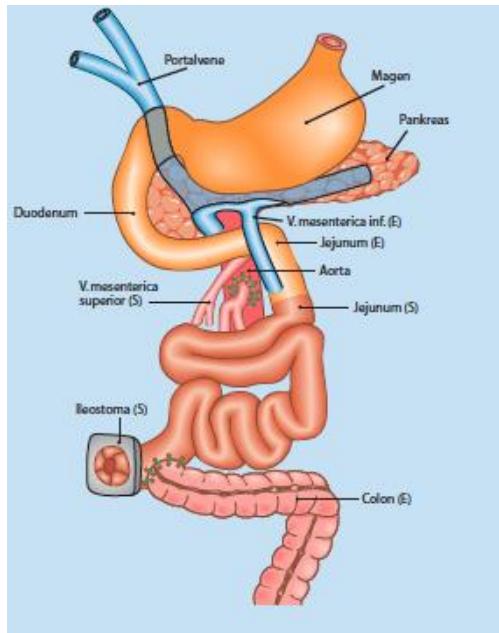
Mortalität abnehmend

5-JÜR ~ 60-85%

orale Autonomie ~ 60%

2- / 3-fach immunsuppressive Kombinations-Tx

Infektionsrisiko



Empfehlung 45:

Die Darmtransplantation sollte im Falle von Komplikationen und bei drohendem Scheitern unter chronischer parenteraler Ernährung erwogen werden.
[KKP; starker Konsens]

Lamprecht et al. *Aktuel Ernährmed* 2014

➤ Multiviszeraltransplantation (MVTx)

Courtesy A. Pascher, Berlin

INDIKATIONEN ZUR DÜNNNDARM-TX

	Indication	Contraindication
General	<p>TPN-failure</p> <p>Persisting weight loss</p> <p>Frequent episodes of severe dehydration, despite i.v. fluid substitution additional to HPN</p> <p>Combined organ failure</p>	<p>Uncomplicated long-term TPN</p> <p><i>De novo</i> carcinoma</p> <p>Severe cardiopulmonary comorbidities</p> <p>Inoperability</p> <p>Severe multiorgan failure</p> <p>Rapid aggravation of underlying disease</p>
Intestine/underlying disease	<p>Intra-abdominal invasive desmoid tumors</p> <p>CIPO</p> <p>USBS (<50 cm)</p> <p>Frozen abdomen</p>	<p>Ability for intestinal adaptation</p>
Central vein catheters	<p>>2 CVC-infections/year</p> <p>Thrombosis in >2 central veins</p> <p>Severe or recurrent sepsis episodes due to CVC-infections</p> <p>Hypercoagulation</p>	<p>Complete loss of venous access</p>
HPN-associated liver dysfunction	<p>Total bilirubin >3 mg/dl</p> <p>Hepatic bridging fibrosis</p> <p>Hepatic cirrhosis</p> <p>Portal hypertension</p>	<p>Severe liver dysfunction</p>
Quality of life	<p>Recurrent hospitalization</p> <p>Chronic pain syndrome</p> <p>Inability for long-term HPN</p>	<p>Nonadherence</p> <p>Patient's unwillingness for TX</p>

Pro



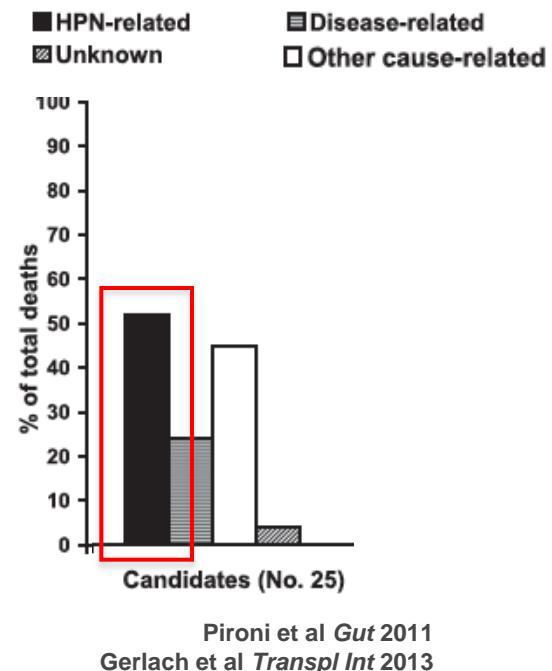
Con



OUTCOME BEI CDV/DDTX

		1-yr	3-yr	5-yr	10-yr
Home parenteral nutrition	Series of 40 patients excluding malignancy (1986-2001) ^[31]	97%		82%	67%
	Series of 268 patients with SBS and excluding malignancy (1990-2006) ^[30]	94%		70%	52%
	Patients with Crohn's disease (CD) extracted from multiple series ^[34]				88%
Intestinal transplantation	Series of 60 patients with CD (1979-2003) ^[33]			87%	
	Series of 453 patients (1990-2008) ^[39]	85%		61%	42%
	Series of 687 patients (1987-2009) ^[37]	77%	61%	51%	
	Series of 86 patients with CD (1987-2009) ^[24]	79%	53%	43%	

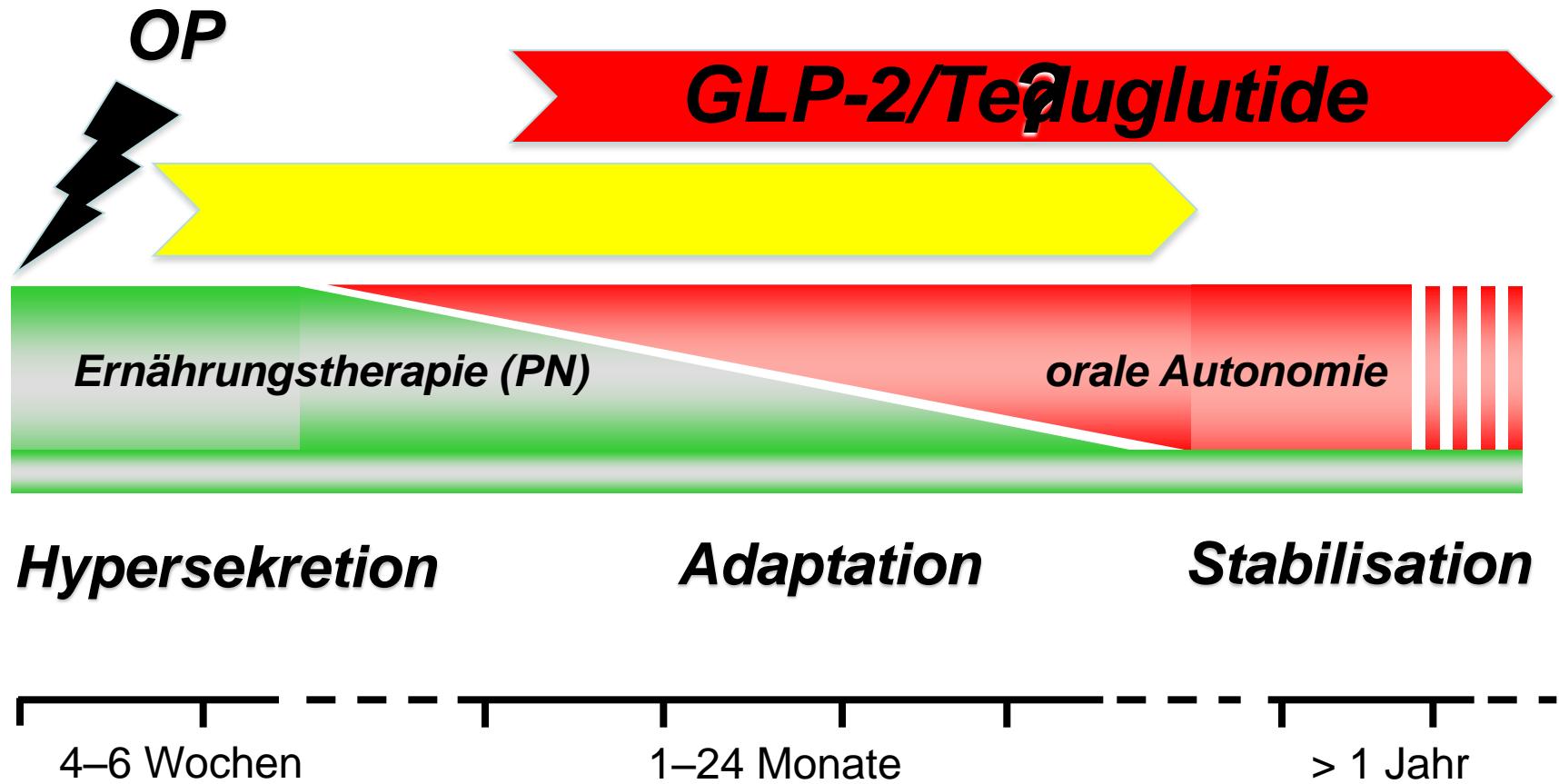
Harrison et al *World J Gastroenterol* 2014



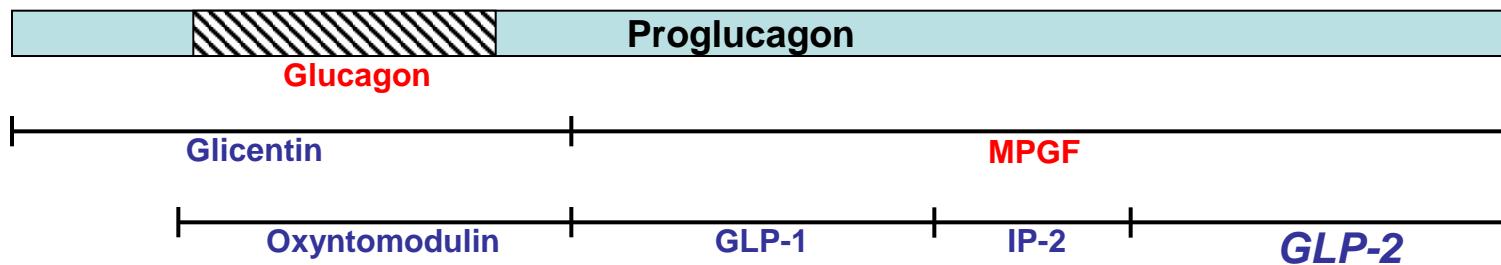
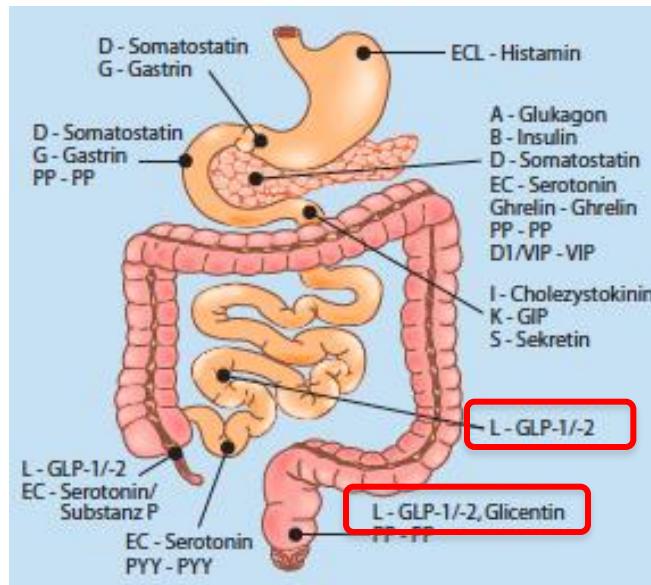
NOCH OPTIONEN?

1. Künstliche (parenterale) Ernährung optimieren ✓
2. Kontinuitätswiederherstellung ✓
3. Evaluation zur Dünndarmtransplantation ✓
4. Pharmakotherapie ✓ ?
5. „Best supportive Care“

OPTIMIERUNG DER INTESTINALEN ADAPTATION ?



PROGLUCAGON-DERIVED PEPTIDES (PGDP)



„Enteroglucagon“:

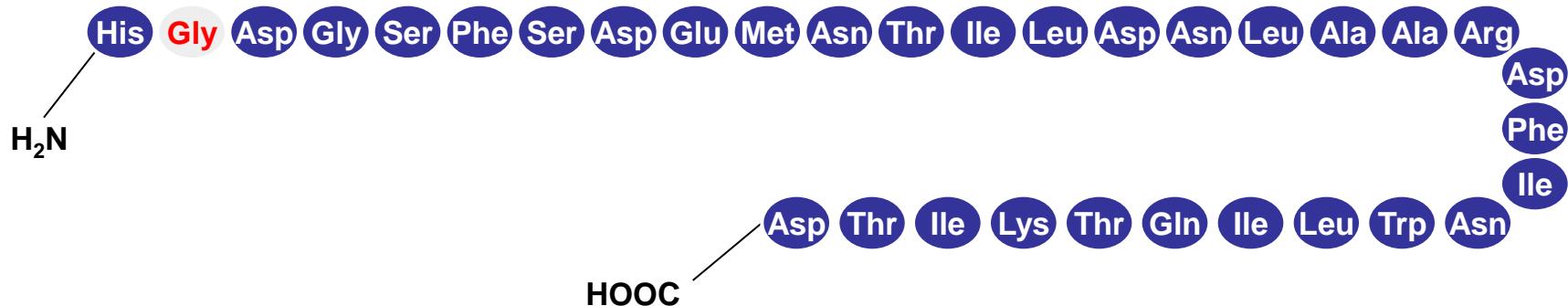
- Glicentin
- Oxyntomodulin
- Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)
- Glucagon-like Peptide-2 (GLP-2)
- Intervening Peptide-2 (IP-2)

Pankreas:

- Glucagon
- Major Proglucagon Fragment (MPGF)

Drucker et al AJP 1997
Martin et al AJP 2005
Pape et al Curr Opin Organ Transpl 2016

TEDUGLUTID: KLINISCHE EFFEKTE



Stuhl	Aufnahme	Urin
Feuchtgewicht ↓	Feuchtgewicht ↑	Gewicht ↑
Na ↓	Na ↑	Na ↑
K ↓		
Energieverluste ↓	Energieaufnahme ↑	
Fett ↓	Fett ↑	
N ₂ ↓	N ₂ ↑	
	Kohlenhydrate (Xylose) ↑	
	Körpergewicht ↑	

Jeppesen et al *Gastroenterol Res Pract* 2009
Jeppesen et al *Gut* 2011

TEDUGLUTID-INDIKATION (DGEM-LL)



S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V.
in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS
**Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) –
Chronisches Darmversagen**

S3-Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) in Cooperation
with the GESKES, the AKE and the DGVS
Clinical Nutrition in the Gastroenterology (Part 3) – Chronic Intestinal Failure

Autoren

G. Lamprecht¹, U.-F. Pape², M. Witte³, A. Pascher⁴ und das DGEM Steering Committee*

Empfehlung 36:

Teduglutide (stabiles Analogon des Glucagon-like Peptid 2) sollte
bei Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen
mit dem Ziel eingesetzt werden, infusionsfreie Tage zu gewinnen.
[B (BM, PC); starker Konsens]

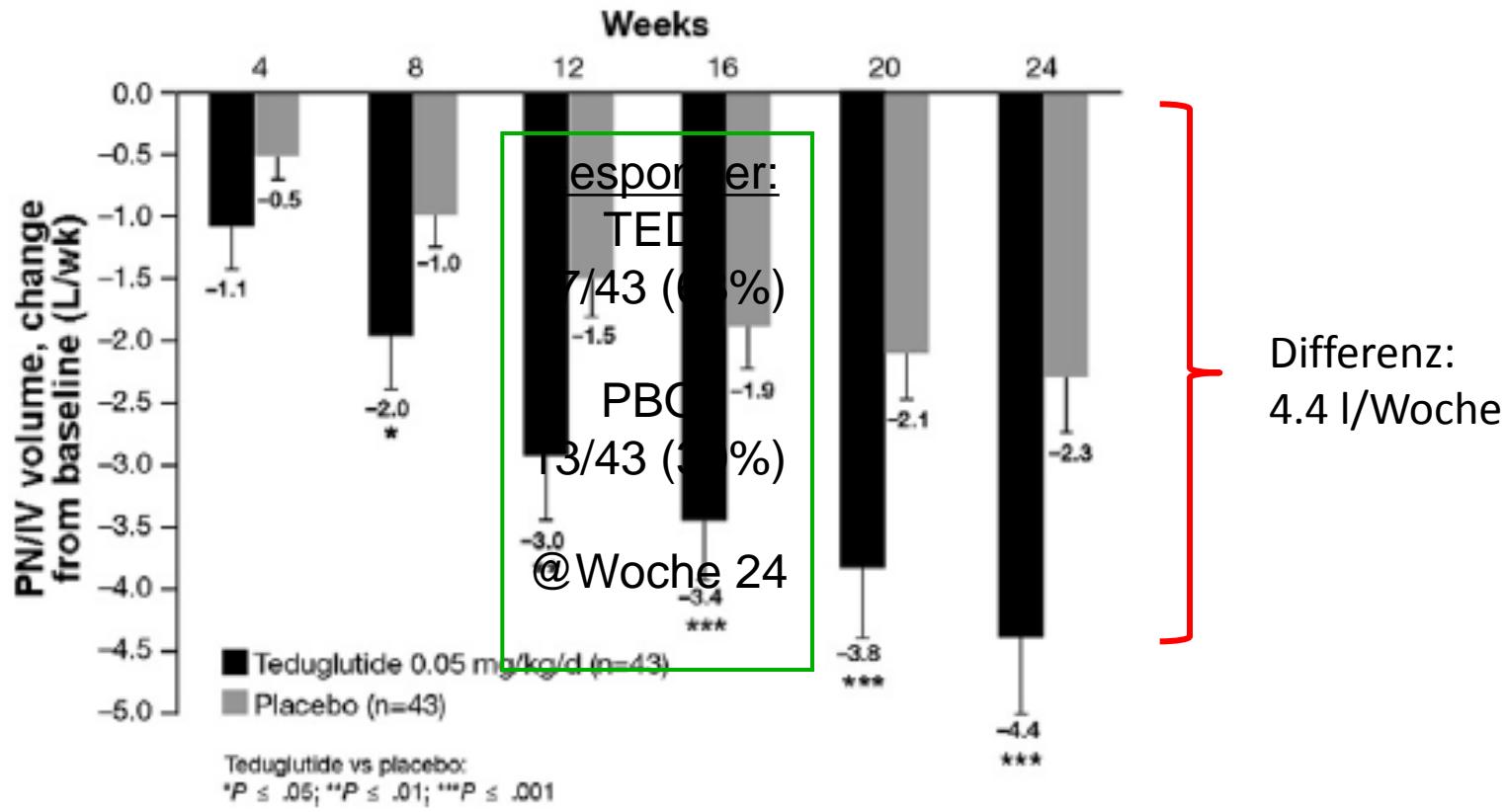
Lamprecht et al. DGEM-LL: CDV Aktuel Ernährmed 2014
Pironi et al. ESPEN-Guideline: CIF Clin Nutr 2016

STEPS-STUDIE:

Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients With Short Bowel Syndrome With Intestinal Failure

PALLE B. JEPPESEN,* MAREK PERTKIEWICZ,‡ BERNARD MESSING,§ KISHORE IYER,|| DOUGLAS L. SEIDNER,¶
STEPHEN J. D. O'KEEFE,# ALASTAIR FORBES,## HARTMUT HEINZE,†† and BO JOELSSON†††

GASTROENTEROLOGY 2012;143:1473–1481



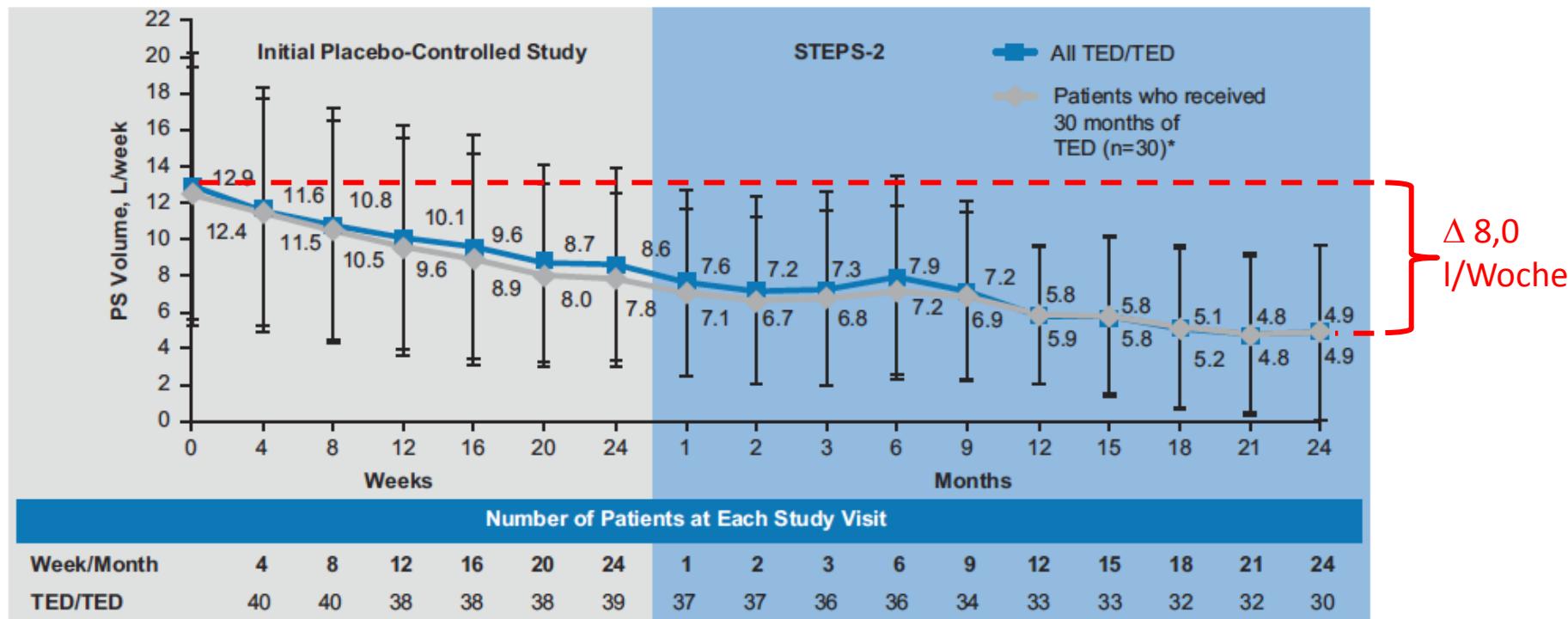
Jeppesen et al *Gastroenterology* 2012

STEPS/STEPS-2-LANGZEITERGEBNISSE

Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome

Lauren K. Schwartz, MD¹, Stephen J.D. O'Keefe, MD, MSc, FRCP², Ken Fujioka, MD³, Simon M. Gabe, MD, MSc, BSc, MBBS, FRCP⁴, Georg Lamprecht, MD⁵, Ulrich-Frank Pape, MD⁶, Benjamin Li, MS⁷, Nader N. Youssef, MD^{7,9} and Palle B. Jeppesen, MD, PhD⁸

Citation: Clinical and Translational Gastroenterology (2016) 7, e142; doi:10.1038/ctg.2015.69
© 2016 the American College of Gastroenterology All rights reserved 2155-384X/16 npg



Schwartz et al Clin Transl Gastroenterol 2016

FALL - THERAPIEENTScheidung

Teduglutide Beginn 11/2015 (0,30ml s.c.), da

- ... klinisch und ernährungsmedizinisch stabil aber
- ... im persistierenden schweren CDV (ESPEN-Klass. D4 [Pironi et al 2016]),
- ... mit signifikanten klinischen Symptomen und
- ... relativ geringer Leistungsfähigkeit & Lebensqualität.

Primäres Therapieziel:

- Reduktion d. i.v.-Volumens (> 20% nach 6 Monaten):
 - 700ml/ 24h oder – 4.9l/ Woche

INITIALER VERLAUF

01/2016 [Woche 8]:

- ❖ KG: 62 kg (zunehmend)
- ❖ PN 1804 kcal (i.v.-Volumen reduziert: 3000 ml/ 24h; wöchentl.: 21.0l)
 - > Volumenreduktion [vs. BL]: 14.3%; Kalorienred. [vs. BL]: 0
- ❖ Stuhl: 8-9x/24h, wässrig, gel. breiig
- ❖ Trinkmenge: 2000 ml/24h (Durstgefühl abnehmend, Appetit zunehmend)
- ❖ PAL: „besser“

04/2016 [Woche 22]:

- ❖ KG: 65 kg (zunehmend)
- ❖ PN 1804 kcal (i.v.-Volumen reduziert: 2857 ml/ 24h; wöchentl.: 20.0l)
 - > Volumenreduktion [vs. BL]: 18.4%; Kalorienred. [vs. BL]: 14.3%
- ❖ Stuhl: 7x/24h, wässrig-breiig
- ❖ Trinkmenge: <2000 ml/24h
- ❖ PAL: „zunehmend besser“

MITTEL-/LANGFRISTIGER VERLAUF

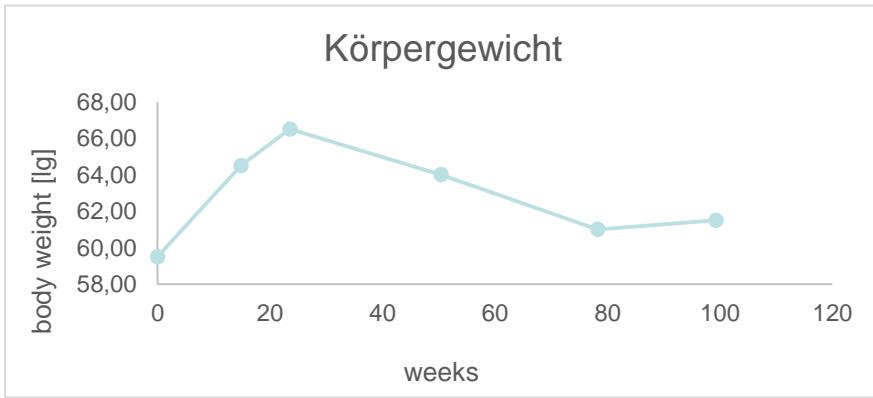
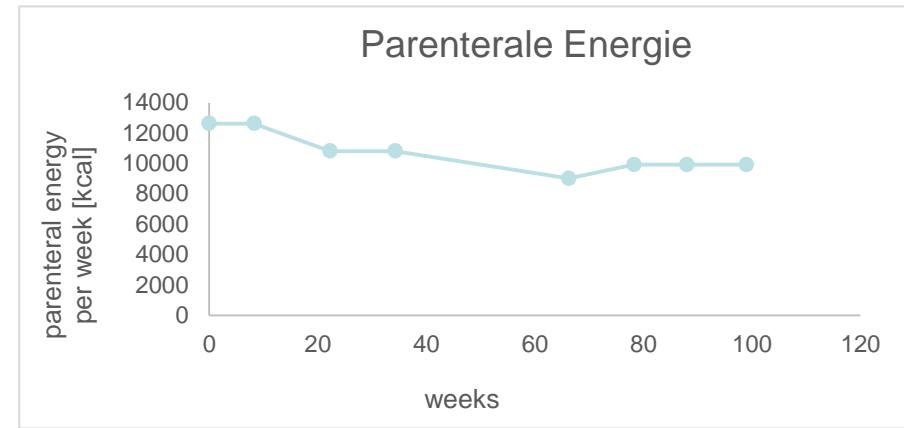
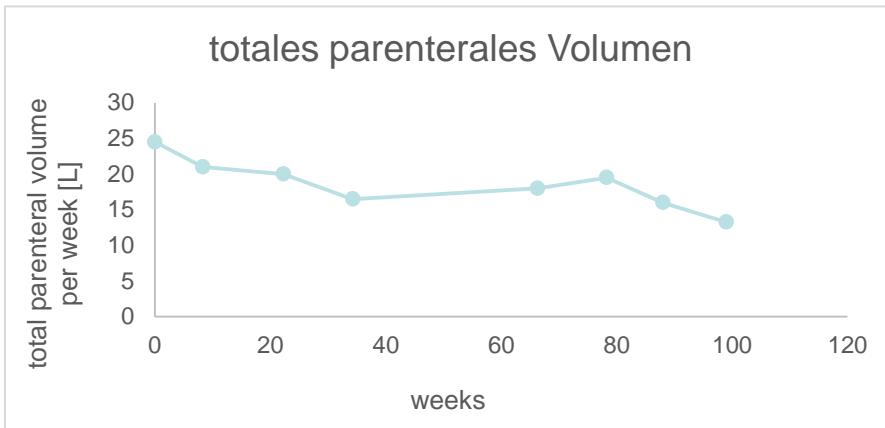
07/2016 [Woche 34]:

- ❖ BW: 64,5 kg (weitgehend stabil)
- ❖ PN 1804 kcal (i.v.-Volumen reduziert: 2357 ml/ 24h; wöchentl: 16.5 l)
 - > Volumenreduktion [vs. BL]: 32.7%; Kalorienred. [vs. BL]: 14.3%
- ❖ Stuhl: 6x/ 24h, breiig
- ❖ Trinkmenge: <2000 ml
- ❖ PAL: „gut“

01/2018 [Woche 111]:

- ❖ KG: 61 kg (stabil)
- ❖ PN 1804 kcal (i.v.-Volumen reduziert: 1893 ml/ 24 h; wöchentl.: 13.3 l)
 - > Volumenreduktion [vs. BL]: 54.1%; Kalorienred. [vs. BL]: 21.4%
- ❖ Stuhl: 6 x/ 24 h, breiig (abh. von TM)
- ❖ Trinkmenge: 1500 ml (stabil)
- ❖ PAL: „gut“, Teilzeitarbeit, regelm. Enkelbetreuung

VERLAUFSZUSAMMENFASSUNG



Erreichte Ziele (nach 23 Moanten):

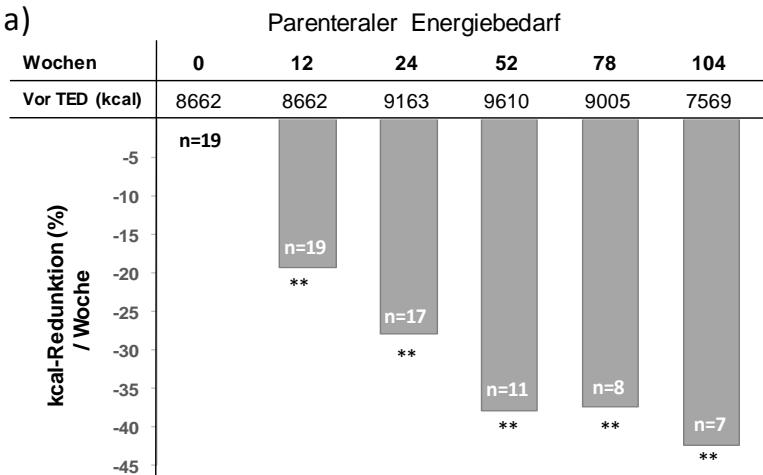
- ✓ Reduktion Volumen (54%)
- ✓ Reduktion kcal (21%)
- ✓ Reduktion PN-Tage (1.5 Tage)

- ✓ Klinische Stabilisierung
- ✓ Psychosoziale Stabilisierung
- ✓ Stoffwechsel-/Ernährungsstatus-stabilisierung

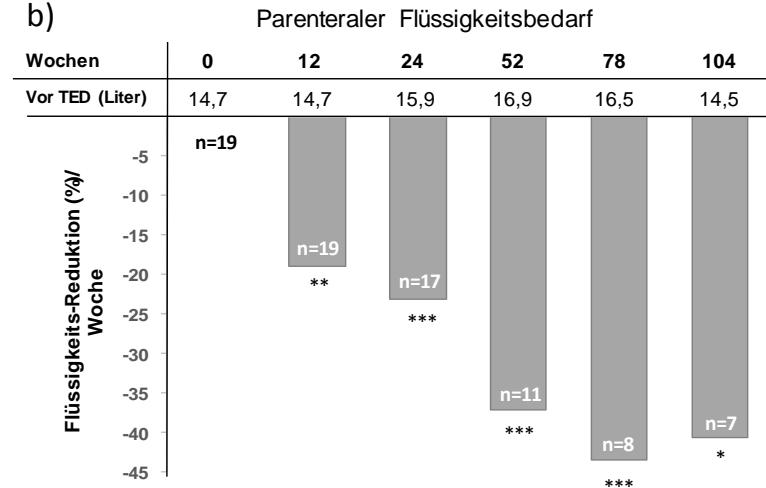
TEDUGLUTID-ERFAHRUNG CHARITÉ

FUNKTIONELLE ANALYSE:

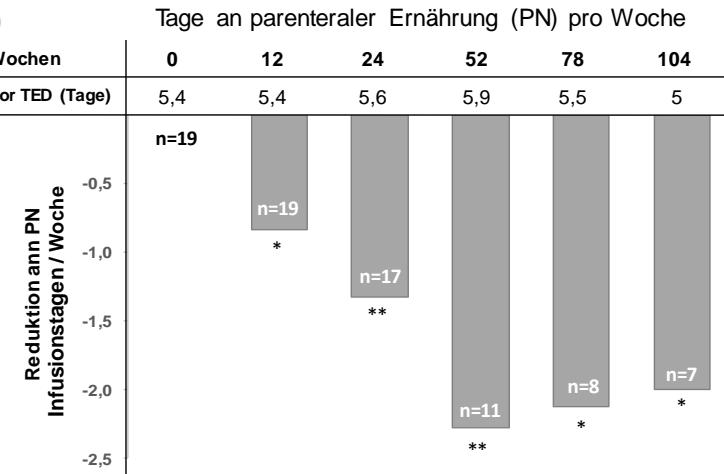
a)



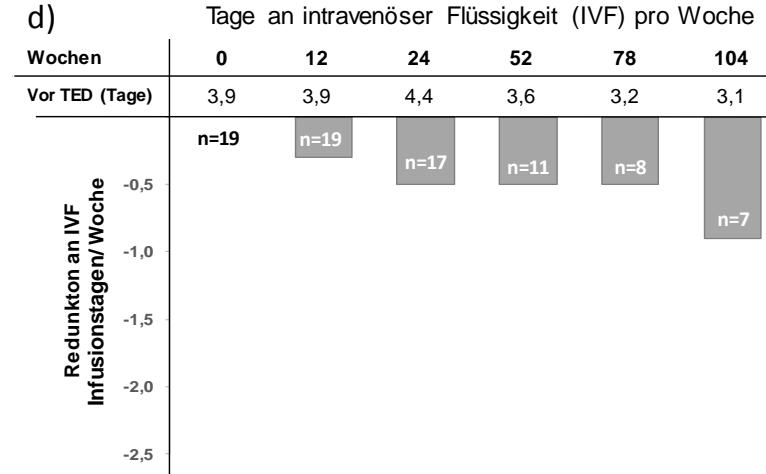
b)



c)

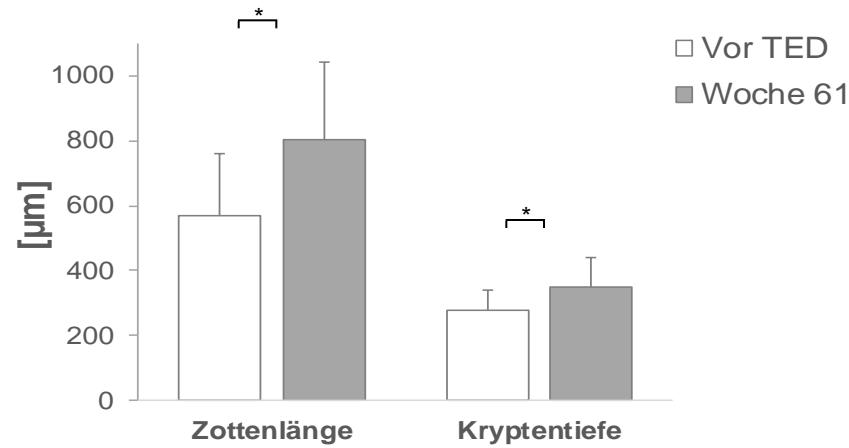
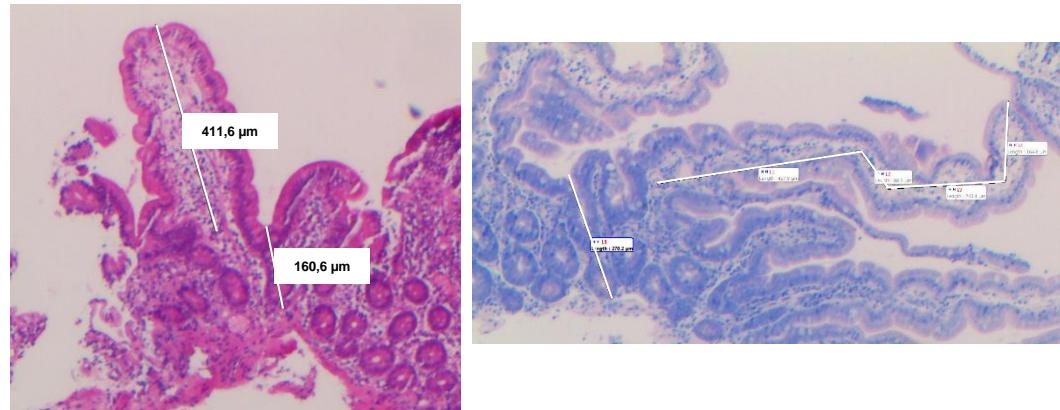


d)



TEDUGLUTID-ERFAHRUNG CHARITÉ

STRUKTUREFFEKTE:





... sowie Team & Kollegen:

D. Thurmann

M. Saegebarth

S. Pevny

J. Büttner

M. Karber

E. Blüthner

B. Knappe-Drzikova

S. Maasberg

W.-H. Schunck

K.H. Weylandt

V. A. Müller

U. Gerlach

I. Blumenstein

G. Lamprecht

A. Pascher

B. Wiedenmann

