

Tarmsvikt hos barn

Charlotte Brun

Barnesenteret OUS Ullevål



Disposisjon

- Definisjon og typer tarmsvikt
- Norske tall
- Historie
- Komplikasjoner før og nå - håndtering
- Årsaker til bedret overlevelse

Tarmsvikt

En tilstand der den funksjonelle tarmens overflate er utilstrekkelig til å tilfredsstille kravene til absorpsjon av væske og næringsstoffer for å sikre normal vekst og utvikling hos et barn

- **Kirurgiske**
 - NEC, langsegment Hirschsprung, tynntarmsatresi, volvulus, ulykker => **korttarm**
- **Medisinske**
 - PIPO, immunsvikt, lymfangiektasier (epitel- og dysmotilitets tilstander)

1) Goulet O1, Ruemmele F: Causes and management of intestinal failure in children. Gastroenterology. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S16-28.

2) Neelis EG, Olieman JF, Hulst JM; Promoting intestinal adaptation by nutrition and medication. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016 Apr;30(2):249-61. doi: 10.1016/j.bpg.2016.03.002. Epub 2016 Mar 8. Review.

Typer tarmsvikt

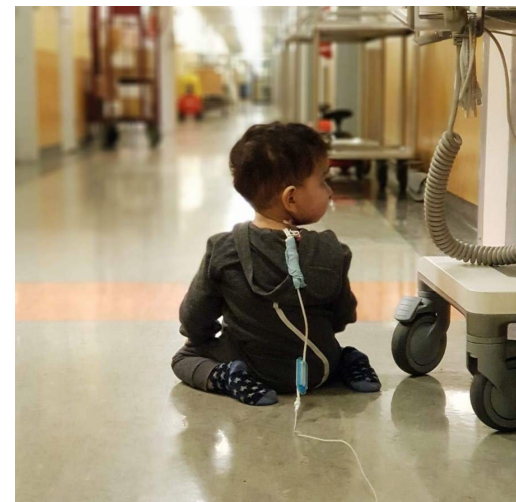
Oppkast fra 1 levedøgn, ileusbilde, RH kirurgi, mekoniumileus, rest 50 cm tynntarm – diagnose?

- Enkel diagnose, livslang oppfølging



1 år, cølikai, laktoseint i fam, tidl urtikaria, debut feber, videre oppkast + løs avføring 3-4 uker, stort vekttap 75-3p, taper ferdigheter, lav alb, dehydr v/inntak, kritisk syk

- Krevende utredning, oppfølging avhengig av diagnose



Oppdaterte norske tall (barn)

- 81 pasienter identifisert
- 55 rekruttert til intervensjonsstudie – baseline data:
 - 50 % prematur født
 - **70 % korttarm syndrom**
 - 3,8 år med PN behandling
 - 50 % får fortsatt PN
- OUS ser ca 40 pas regelmessig (HSØ + noen fra Helse Vest)

Definisjon korttarm

- Kronisk malabsorbsjons tilstand som skyldes reseksjon av mye tynntarm
- Voksne:
 - gjenværende tynntarm $< 200 \text{ cm}^{1)}$
 - kan ikke defineres ut fra mengde gjenværende tarm, må se på det kliniske bilde, malabsorbsjon, dehydrering ²⁾

1) Misiakos EP, Macheras A, Kapetanakis T; Short bowel syndrome: current medical and surgical trends. J Clin Gastroenterol. 2007 Jan;41(1):5-18. Review.

2) Nauth J, Chang CW, Mobarhan S; A therapeutic approach to wean total parenteral nutrition in the management of short bowel syndrome: three cases using nocturnal enteral rehydration. Nutr Rev. 2004 May;62(5):221-31.

Normal tarmlengde¹⁾

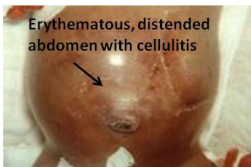
- Premature: GA 19-27 uker 142 +- 22cm totalt
 - både tykk og tynntarm
- GA 35 + uker 304 +- 44 cm totalt
 - både tykk og tynntarm
- 1 års alder: 380 cm tynntarm

1) Touloukian RJ, Smith GJ.; Normal intestinal length in preterm infants. J Pediatr Surg. 1983 Dec;18(6):720-3.

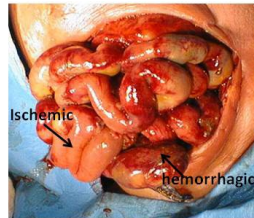
Årsaker til korttarm

Figure 1. Clinical and gross intestinal pathological features of NEC.

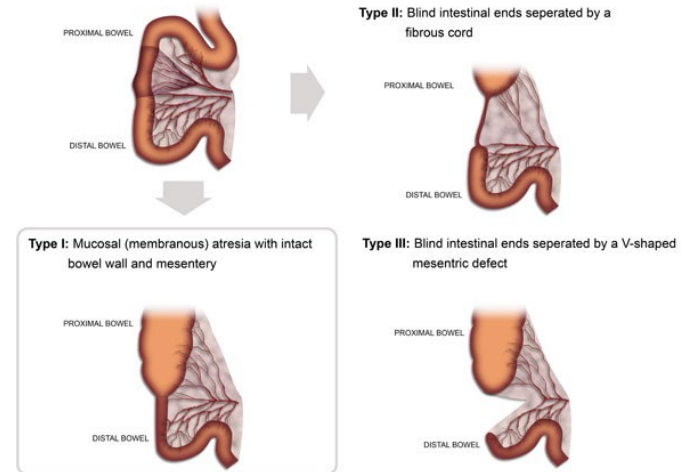
A. Clinical abdominal findings in advanced NEC illustrating distended, erythematous abdomen with cellulitis



B. Gross pathology in NEC illustrating hemorrhagic and ischemic intestinal necrosis

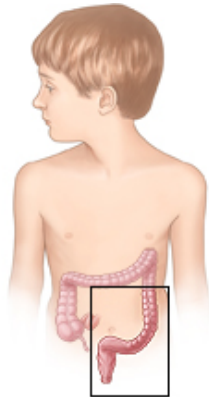
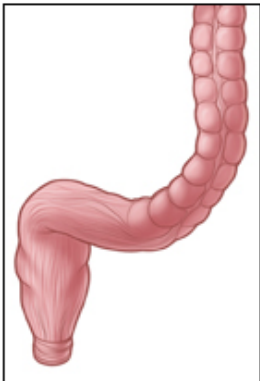


COMPROMISED BLOOD SUPPLY TO THE BOWEL IN UTERO RESULTS IN INTESTINAL ATRESIA:

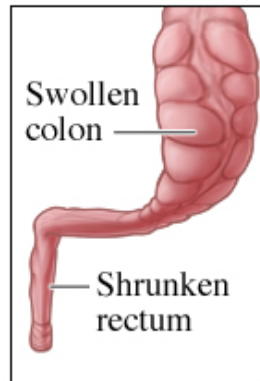


Adapted from Pediatric Pathology. Ed.s J Thomas Stocker & Louis P Dehner. 2001. Lippincott Williams & Wilkins. p 644.

Normal colon and rectum



Hirschsprung's disease



© Healthwise, Incorporated

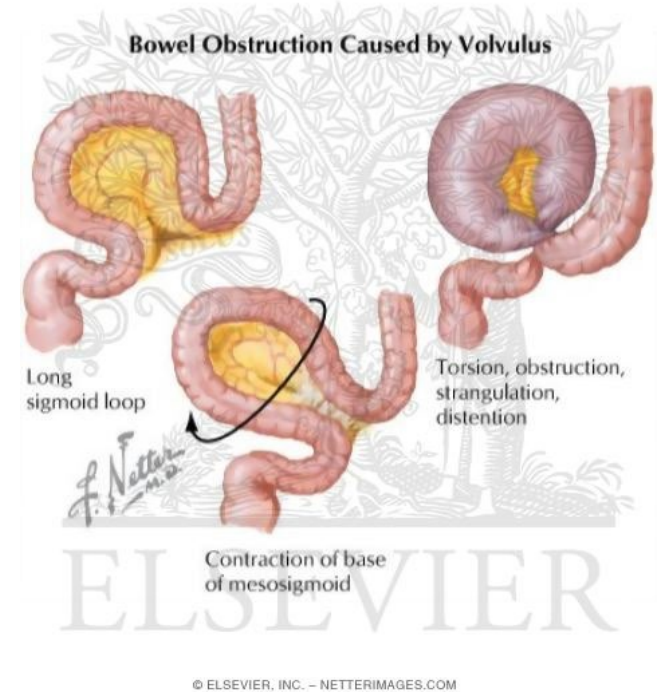
<http://www.tipdisease.com>

<http://www.digitalpathology.uct.ac.za>

<http://www.cancertherapyadvisor.com>

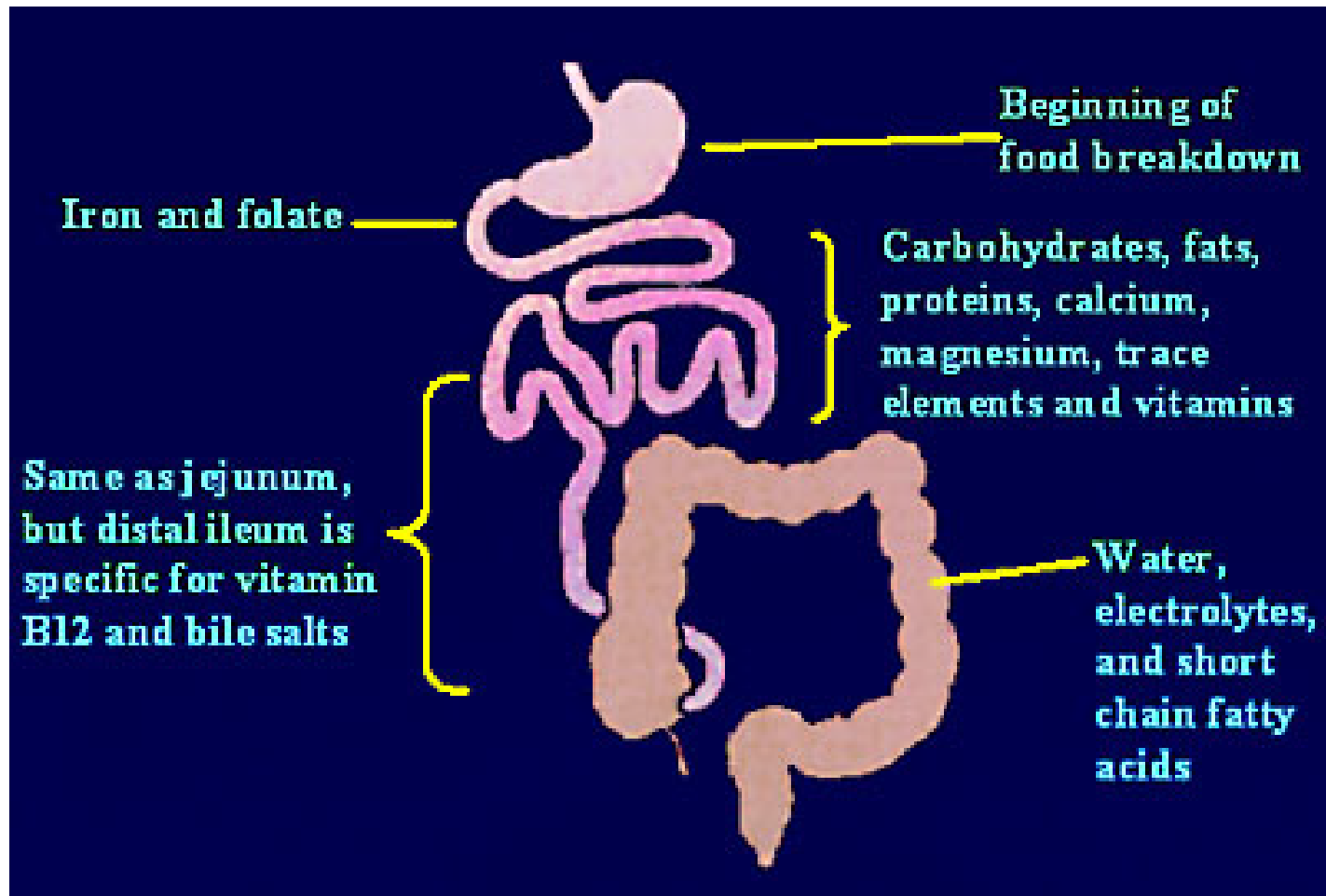


Gastroschise



<https://www.netterimages.com>
Dr Beint Bentsen

Hvorfor blir kortttarm vanskelig?



1968: Wilmore & Dudrick

- Jente med tilnærmet total tynntarmsatresi overlevde i 44 dager pga intravenøs ernæring
- Fantes kun glukose og protein i.v løsninger, ikke fett (*Wilmore et al. 1968*)



Healthy Baby



Baby with
Atresia

<http://www.cardinalglennon.com>

1968-2024^{1,2,3,4)}

- >50 år med enorm forbedring som har øket overlevelsen og quality of life
- Fra sykehusbehandling for PN (parenteral nutrition) og iv kateter behandling → hjemmebehandling hvor foreldre styrer HPN (home parenteral nutrition)
- Man anslo tidligere at langtidsoverlevelse hos barn med tarm < 30 cm ikke var mulig uten transplantasjon
- Siste 30 år har overlevelsen øket dramatisk

1) D'Antiga L, Goulet O.; Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Feb;56(2):118-26. doi: 10.1097/MPG.0b013e318268a9e3. Review

2) Colomb V1, Dabbas-Tyan M, Taupin P; Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Mar;44(3):347-53.

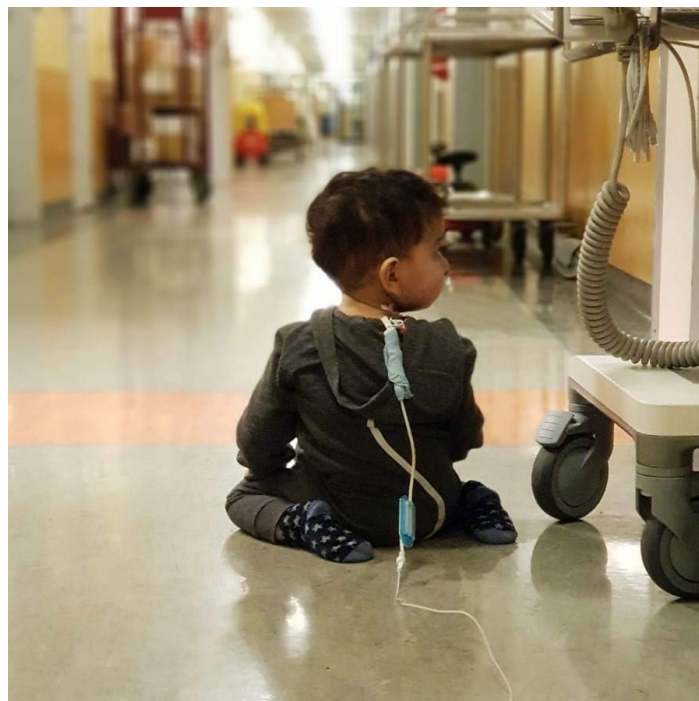
4) Cohran VC, Prozialeck JD, Cole CR; Redefining short bowel syndrome in the 21st century. *Pediatr Res.* 2017 Apr;81(4):540-549. doi: 10.1038/pr.2016.265. Epub 2016 Dec 20. Review.

Hva har de til felles?

Mb Hirschsprung



CVID 8



Livstruende komplikasjoner før og nå¹⁾

- IFALD – intestinal failure associated liver disease
- CLABSI – catheter line associated blood stream infection
- Tap av venøs tilgang

IFALD — intestinal failure associated liver disease^{1,2)}

- Historisk største årsak til mortalitet ved intestinal svikt
- Gradvis progredierende leversvikt og cirrose
- Tidligere viktigste årsak til lever/tarm transplantasjon i denne gruppen pasienter

1) Andorsky DJ1, Lund DP, Lillehei CW; Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. J Pediatr. 2001 Jul;139(1):27-33

2) Wales PW1, de Silva N, Kim J, Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. J Pediatr Surg. 2004 May;39(5):690-5.

IFALD – risikofaktorer^{1,2,3)}

- PN – parenteral nutrition – FETT type
- Gestasjonsalder
- Manglende enteral ernæring
- Massiv tarmreseksjon
- Tidlig bakteremi

1) Kelly DA; Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? Gastroenterology. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S70-7.

2) Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M; Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutritionJ Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998 Aug;27(2):131-7.

3) Cober MP, Killu G, Brattain A; Intravenous fat emulsions reduction for patients with parenteral nutrition-associated liver disease. J Pediatr. 2012 Mar;160(3):421-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.047. Epub 2011 Oct 6.

PN – fett

- 1990 tallet: fant økte phytosterol nivåer i barn som fikk PN basert på soya baserte fettløsninger: mulig det senker galle transport i lever-> cholestase, mindre gallesekresjon-> økt nedbrytning av røde blodceller og hyperbilirubinemi ¹⁾

1) Clayton PT, Bowron A, Mills KA; Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. Gastroenterology. 1993 Dec;105(6):1806-13.

2006: Fiskeolje



- Omega-3 fiskeolje – Omegaven
- Kan reversere cholestase^{1,2)}
- Starte tidlig nok, reverserer hyperbilirubinemi, men ikke alltid fibrose utvikling^{3,4)}
- Mulig risiko? Ja, omega-6 mangel -> ess fettsyre (EFA) mangel. Studier har vist EFA's påvirkning på hjernens utvikling^{5,6)}

1) Gura KM, Lee S, Valim C; Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. Pediatrics. 2008 Mar;121(3):e678-86. doi: 10.1542/peds.2007-2248.

2) Puder M, Valim C, Meisel JA; Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. Ann Surg. 2009 Sep;250(3):395-402. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b36657.

3) Matsumoto CS, Kaufman SS, Island ER; Hepatic explant pathology of pediatric intestinal transplant recipients previously treated with omega-3 fatty acid lipid emulsion. J Pediatr. 2014 Jul;165(1):59-64. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.03.034. Epub 2014 May 3.

4) Soden JS; Clinical assessment of the child with intestinal failure. Semin Pediatr Surg. 2010 Feb;19(1):10-9. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2009.11.002. Review.

5) Innis SM; Dietary (n-3) fatty acids and brain development. J Nutr. 2007 Apr;137(4):855-9. Review.

6) Prado EL, Dewey KG; Nutrition and brain development in early life. Nutr Rev. 2014 Apr;72(4):267-84. doi: 10.1111/nure.12102. Epub 2014 Mar 28

IFALD



Gyllen middelvei

- SMOF: nyest, kombinasjon soya – MCT - olivenolje og fiskeolje
- Antioksidanter, men lite phytosteroler
- IFALD «vennlig»

1)Diamond IR1, Grant RC1, Pencharz PB; Preventing the Progression of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Infants Using a Composite Lipid Emulsion: A Pilot Randomized Controlled Trial of SMOFlipid. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017 Jul;41(5):866-877. doi: 10.1177/0148607115626921. Epub 2016 Feb 2.

2) Goulet O, Antébi H, Wolf C; A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010 Sep-Oct;34(5):485-95. doi: 10.1177/0148607110363614.

IFALD oppsummert

- Omegaven og lipid minimization -> færre pediatriske tarm - transplantasjoner globalt¹⁾
- Omegaven førstevalg for oss ved IFALD

1) Goulet O, Antébi H, Wolf C; A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010 Sep-Oct;34(5):485-95. doi: 10.1177/0148607110363614.

Livstruende komplikasjoner før og nå¹⁾

- IFALD – intestinal failure associated liver disease
- CLABSI – catheter line associated blood stream infection
- Tap av venøs tilgang

CLABSI^{1,2,3)} — catheter line associated blood stream infection

- Lange innleggelser med i.v antibiotika
- Tap av kateter ved mislykket behandling
- Økte utgifter
- Forhold mellom antall CLABSI og utvikling av chirroser

1) Pant C1, Sferra TJ2, Fischer RT3, Olyae M1, Gilroy R; Epidemiology and Healthcare Resource Utilization Associated With Children With Short Bowel Syndrome in the United States. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017 Jul;41(5):878-883. doi: 10.1177/0148607115616079. Epub 2015 Oct 30

2) Spencer AU1, Kovacevich D, McKinney-Barnett M; Pediatric short-bowel syndrome: the cost of comprehensive care. Am J Clin Nutr. 2008 Dec;88(6):1552-9. doi: 10.3945/ajcn.2008.26007 Spencer et al. 2008? 19064515

3) Hermans D1, Talbot C, Lacaille F; Early central catheter infections may contribute to hepatic fibrosis in children receiving long-term parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 Apr;44(4):459-63.

TauroLock

- Mest brukt
- Infeksjonsforebyggende, ikke kjente bivirkninger
- +/- heparin
- Taurolidin /citrat



Mer enn fett og kateter

- **Enteral ernæring**
- **Medikamenter:**
*bakteriell overvekst,
adaptasjon*
- **Kirurgi**
- **Ernæringsteam**
- **Forskning**



Hovedmål

- Intestinal adaptasjon
- Et liv uten intravenøs ernæring





Enteral ernæring

- Så rask som mulig
- Fordeler:
 - redusere atrofi av tarmtotter
 - fremme tarm adaptasjon
 - redusere bakteriell translokasjon
 - forebygge oral aversjon
 - forebygge cholestase
 - forebygge IFALD – intestinal failure associated liver disease
- Etabler EN først før PN trappes ned

Sammensetning

- Individualisert!
- Helprotein-hydrolysater, ofte laktosered karbohydrater og LCT-MCT blanding
- Ønsker morsmelk og begynner ofte med det
- Gi kontinuerlig
- Gi måltider, munnmotorikk

Bakteriell overvekst – small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)

- Mer risk ved reseksjon av terminale ileum og/eller ileocøkalklaff, strikturer, dysmotilitet
- Antisekretoriske medisiner kan bidra, forstyrrer normal bakterie flora
- Symptomer: diare, smerter, luft, steatore, vekttap, malabsorsjon^{1,2)}
- Kan bli bakteremi³⁾
- Adaptasjon kompliseres^{4,5)}
- Som regel empirisk diagnose

Referanser forrige side

1) Ziegler TR¹, Cole CR. Small bowel bacterial overgrowth in adults: a potential contributor to intestinal failure. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007 Dec;9(6):463-7. Ziegler et al 2007? 18377796

2) Pai RK,; A practical approach to small bowel biopsy interpretation: celiac disease and its mimics. 2014? 24815938

Semin Diagn Pathol. 2014 Mar;31(2):124-36. doi: 10.1053/j.semdp.2014.02.006. Epub 2014 Feb 12

3) Cole CR¹, Frem JC, Schmotzer B; The rate of bloodstream infection is high in infants with short bowel syndrome: relationship with small bowel bacterial overgrowth, enteral feeding, and inflammatory and immune responses. *J Pediatr*. 2010 Jun;156(6):941-7, 947.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.008. Epub 2010 Feb 20.

4) Gutierrez IM¹, Kang KH, Calvert CE; Risk factors for small bowel bacterial overgrowth and diagnostic yield of duodenal aspirates in children with intestinal failure: a retrospective review. *J Pediatr Surg*. 2012 Jun;47(6):1150-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.03.019.

5) Kaufman SS¹, Loseke CA, Lupo JV; Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatr*. 1997 Sep;131(3):356-61.

SIBO - behandling

- Antibiotika: amoxicillin/clavulansyre, metronidazol, ciprofloxacin, m.fl – syklisk behandling¹⁾
- Probiotika? lite evidence, ikke rutinemessig anbefalt²⁾
- Seponere anti-sekretoriske med. bør vurderes¹⁾
- Behandle risikofaktorer hvis mulig

1) Kumpf VJ; Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014 May;38(1 Suppl):38S-44S. doi: 10.1177/0148607113520618. Epub 2014 Jan 24

2) Reddy VS1, Patole SK, Rao S.:Role of probiotics in short bowel syndrome in infants and children--a systematic review. Nutrients. 2013 Mar 5;5(3):679-99. doi: 10.3390/nu5030679.

Glukagon-like peptide-2 (GLP) – 2

- Produseres av enteroendokrine celler, flest i ileum og kolon¹⁾
- Fører til totte hyperplasi, stimulerer kryptcelle vekst, reduserer enterocyt apaptose og øker intestinal absorpsjon²⁾
- Hemmer ventrikkel sekresjon og ventrikkeltømming, stimulerer sirkulasjon i tarm, har antiinflammatorisk effekt, reduserer ben resorpsjon ²⁾
- Blir raskt inaktivert²⁾...

1) Koopmann MC, Liu X, Boehler CJ; Colonic GLP-2 is not sufficient to promote jejunal adaptation in a PN-dependent rat model of human short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009 Nov-Dec;33(6):629-38; discussion 638-9. doi: 10.1177/0148607109336597. Epub 2009 Jul 30.

2) Jeppesen PB; Gut hormones in the treatment of short-bowel syndrome and intestinal failure. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015 Feb;22(1):14-20. doi: 10.1097/MED.0000000000000120. Review

Teduglutide: rekombinant human GLP-2 analog

- Resistent mot in vivo degradering
- Øker villus høyde -> ekspanderer absorberende intestinal epitel^{1,2,3)}
- Gode resultater voksne, mindre PN behov, vedvarende respons^{4,5)}

- 1) Drucker DJ, DeForest L, Brubaker PL.; Intestinal response to growth factors administered alone or in combination with human [Gly2]glucagon-like peptide 2. Am J Physiol. 1997 Dec;273(6 Pt 1):G1252-62.
- 2) Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A.; Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. Gut. 2005 Sep;54(9):1224-31.
- 3) Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B.; Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. J Clin Gastroenterol. 2013 Aug;47(7):602-7. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182828f57
- 4) Jeppesen PB1, Pertkiewicz M, Messing B; Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. Gastroenterology. 2012 Dec;143(6):1473-1481.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.007. Epub 2012 Sep 11.
- 5) Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape U-F et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. Clin Transl Gastroenterol 2016;7:e142.

Teduglutide – barn

- 12 uker, open-label, multi-center study:
 - Tolereres godt
 - 0.025 og 0.05 mg/kg/dag -> red PN behov og bedret enteral ernæring¹⁾

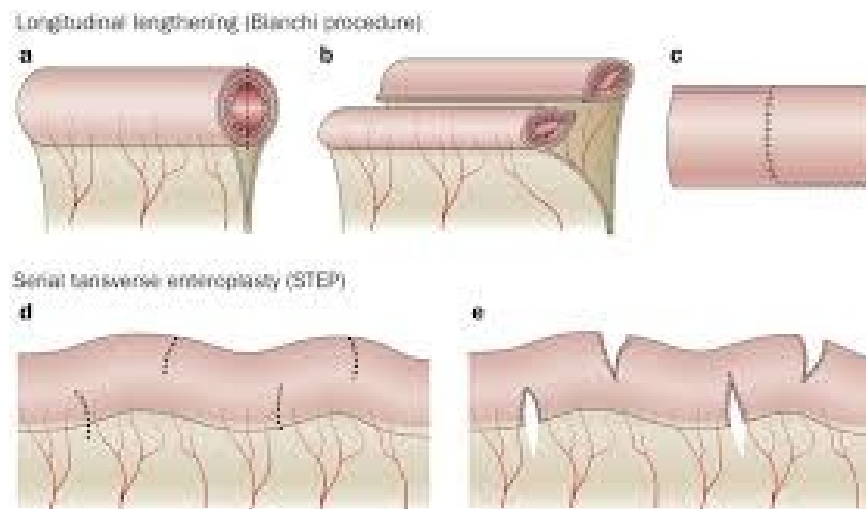


Alle bilder av barn er publisert med tillatelse fra foreldrene

1)Carter BA1, Cohran VC2, Cole CR; Outcomes from a 12-Week, Open-Label, Multicenter Clinical Trial of Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome. J Pediatr. 2017 Feb;181:102-111.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.027. Epub 2016 Nov 15.

Kirurgi

- Som ledd i intestinal adaptasjon -> tarmen kan dilatere -> komplikasjoner fra stase: bakteriell overvekst, når et platå for hva som kan gies enteralt, oppkast^{1,2}
- Bianchi prosedyre, (LILT) – longitudinell intestinal lengthening procedure³⁾
- STEP 2003: serial transverse enteroplasty, øker sjansen for enteral autonomi^{4,5)}



Referanser forrige side

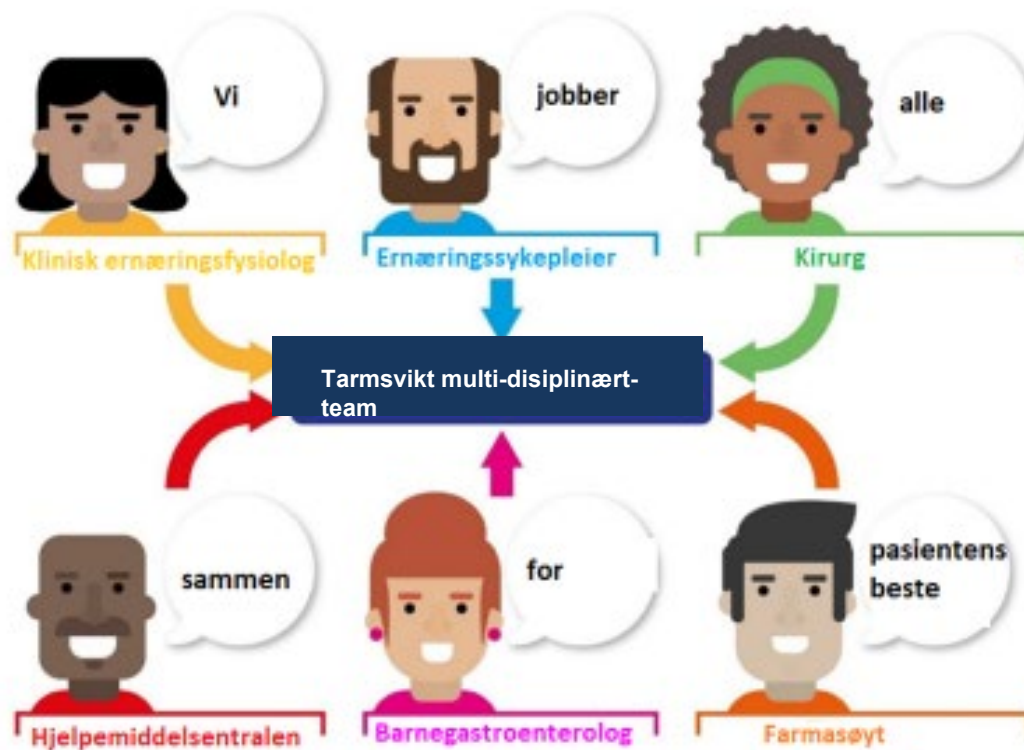
- 1) Jones BA1, Hull MA, Potanos KM; Report of 111 consecutive patients enrolled in the International Serial Transverse Enteroplasty (STEP) Data Registry: a retrospective observational study. J Am Coll Surg. 2013 Mar;216(3):438-46. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.018. Epub 2013 Jan 26.
- 2) Khalil BA1, Ba'ath ME, Aziz AK; Intestinal rehabilitation and bowel reconstructive surgery: improved outcomes in children with short bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Apr;54(4):505-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e318230c27e
- 3) Bianchi A. Intestinal loop lengthening--a technique for increasing small intestinal lengthJ Pediatr Surg. 1980 Apr;15(2):145-51.
- 4) Kim HB1, Fauza D, Garza J; Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. J Pediatr Surg. 2003 Mar;38(3):425-9.
- 5) Fernandes MA1, Usatin D, Allen IE; Improved enteral tolerance following step procedure: systematic literature review and meta-analysis. Pediatr Surg Int. 2016 Oct;32(10):921-6. doi: 10.1007/s00383-016-3927-9. Epub 2016 Jul 26Fernandes et al. 2016? 27461428

Intestinal transplantasjon

- Indikasjon: IFALD, tromboser/tap av venøs tilgang, residiverende sepsis, ekstrem korttarm, intestinal svikt med høy morbiditet og dårlig QoL
- Færre fra 2007
- Erfarne Tx senter: 10 års overlevelse opp mot 70%

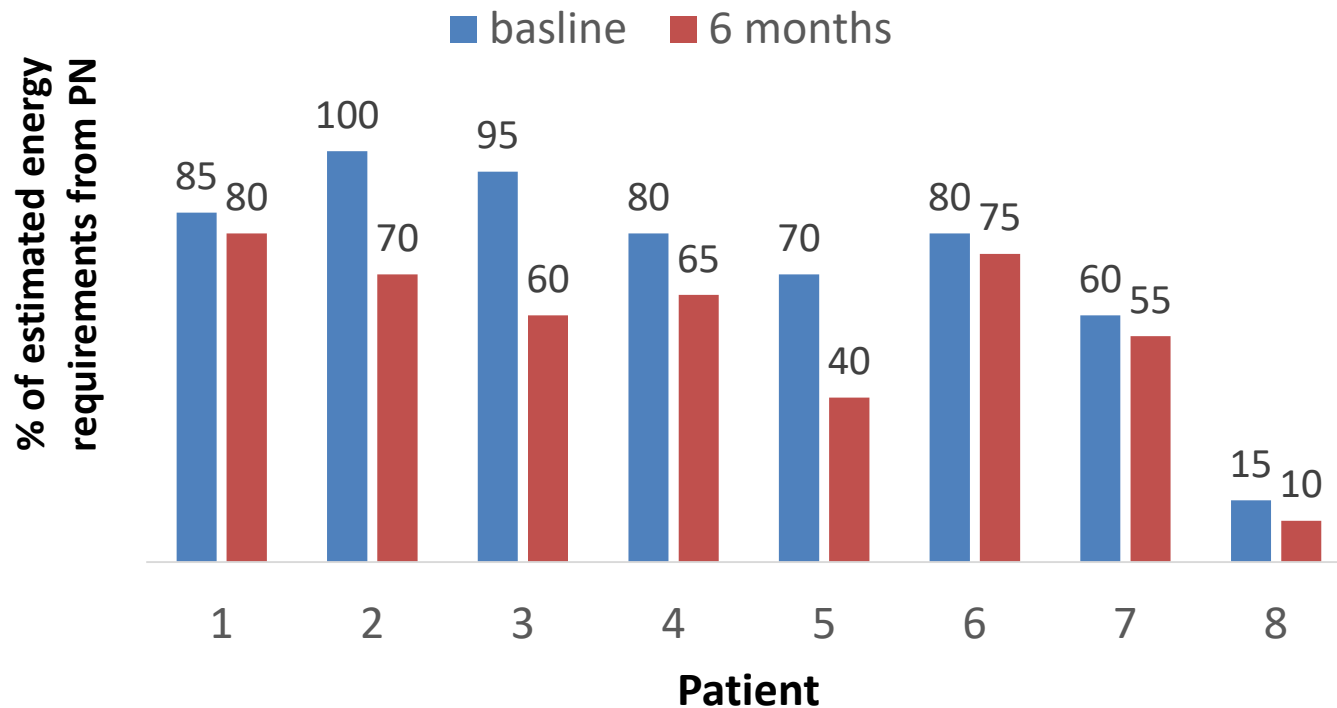
- 1) Kaufman SS1, Atkinson JB, Bianchi A; Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001 Apr;5(2):80-7.
- 2) Chungfat N1, Dixler I, Cohran V; Impact of parenteral nutrition-associated liver disease on intestinal transplant waitlist dynamics. *J Am Coll Surg*. 2007 Dec;205(6):755-61. Epub 2007 Sep 20.
- 3) Grant D1, Abu-Elmagd K, Mazariegos G; Intestinal transplant registry report: global activity and trends. *Am J Transplant*. 2015 Jan;15(1):210-9. doi: 10.1111/ajt.12979. Epub 2014 Dec 1.
- 4) Hind, J.M. Current opin in transplantation. April, 2021

Ernæringsteam



Studier vår populasjon

- Revestive: 8 pasienter



HPN studien

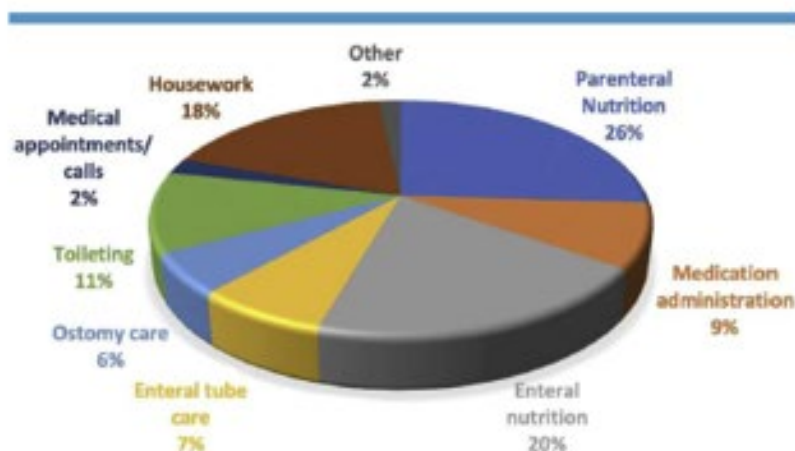


- 19 HPN barn -50 friske kontroller
- Ernæringsstatus og livskvalitet
- 40 % av HPN hadde anemi og >50 hadde tegn på for lav jodtilførsel
- **↓ livskvalitet hos HPN pasientene, antall netter på PN var assosiert med dårligere livskvalitet.**
- Thomassen RA. Clin Nutr. 2020 Nov;39(11):3452-3460.
Kvammen JA.. Clin Nutr ESPEN. 2020 Oct;39:234-241

Krevende hverdag- 80% stilling

HPN er krevende for familien

- >29 timer pr uke for å ta seg av barnets medisinske behov.



Hvordan øke livskvalitet hos denne gruppen?

Øke enteral toleranse

Redusere GI problemer



Oppsummering

- 50 år med enorm utvikling
 - Bedre på adaptasjon: tidlig enteral ernæring, behandle bakteriell overvekst+ andre komplikasjoner
 - Ernæringsteam
 - Alternative fettemulsjoner reduserte IFALD
 - CVK stell
 - Tarmforlengende kirurgi
 - GLP-2 analog
 - Videre forskning



Takk for meg 😊



Alle bilder av barn er publisert med tillatelse fra foreldrene