

# *Revestive<sup>®</sup> (teduglutyd)*

*w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita*

***Analiza problemu decyzyjnego***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2016**

**Wykonawca:**

[Redacted text]

**Autorzy:**

[Redacted text]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Shire Polska Sp z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 30 czerwca 2016 r.**

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	5
Streszczenie .....	7
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	11
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	12
1.2. Opis problemu zdrowotnego.....	12
1.2.1. Zespół krótkiego jelita (ICD-10: K91.2) .....	12
1.2.2. Etiologia i patofizjologia .....	12
1.2.3. Objawy i przebieg naturalny.....	14
1.2.4. Rozpoznawanie.....	15
1.2.5. Leczenie .....	16
1.2.1. Epidemiologia .....	20
1.2.1. Koszty społeczne ponoszone w związku z chorobą.....	22
1.2.2. Rokowania .....	25
1.3. Aktualna praktyka kliniczna .....	27
1.4. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii zespołu krótkiego jelita .....	32
1.5. Opis ocenianej interwencji – Revestive® (teduglutyd) .....	47
1.6. Rekomendacje agencji HTA .....	53
1.6.1. Rekomendacje AOTMiT .....	53
1.6.2. Rekomendacje zagraniczne .....	53
1.7. Wybór populacji docelowej.....	56
1.7.1. Proponowany program lekowy .....	57
1.8. Liczebność populacji docelowej .....	60
1.9. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	66
1.10. Dobór punktów końcowych .....	68
1.11. Zakres analiz .....	70
1.11.1. Analiza efektywności klinicznej .....	70
1.11.2. Analiza ekonomiczna .....	71
1.11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	72
2. Piśmiennictwo .....	74
3. Załączniki .....	82
3.1. Żywnienie pozajelitowe dorosłych – rodzaje świadczeń finansowanych ze środków publicznych.....	83

3.2. Żywnienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych (kod 5.10.00.0000007) – opis świadczenia .....	85
3.3. Wkład autorów w opracowanie raportu .....	89
3.4. Spis tabel .....	90

## Wykaz skrótów

AKE	Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung
AIAT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine aminotransferase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	czas kaolinowo-kefalinowy (z ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> )
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate aminotransferase</i> )
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System</i> )
AUC	pole pod krzywą (z ang. <i>area under curve</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
b.d.	brak danych
BSC	najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
C <sub>max</sub>	maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu
CRBSI	zakażenia krwi związane z cewnikiem (z ang. <i>catheter-related bloodstream infections</i> )
CRP	białko C-reaktywne (z ang. <i>C Reactive Protein</i> )
CWE	całkowity wydatek energetyczny
DGEM	<i>Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin</i>
DGVS	<i>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten</i>
DPP-IV	dipeptydylopeptydaza IV
DŻP	żywienie pozajelitowe w warunkach domowych (z ang. <i>home parenteral nutrition, HPN</i> )
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
G-BA	<i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GESKES	<i>Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz</i>
GFR	wskaźnik przesączania kłębuszkowego (z ang. <i>glomerular filtration rate</i> ).
GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza (z ang. <i>gamma-glutamyl transpeptidase</i> )
GLP-1	peptyd glukagonopodobny 1 (z ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> )
GLP-2	peptyd glukagonopodobny 2 (z ang. <i>glucagon-like peptide-2</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IFALD	choroby wątroby związane z niewydolnością przewodu pokarmowego (z ang. <i>intestinal failure associated liver disease</i> )
INR	znormalizowany czas protrombinowy (z ang. <i>International Normalized Ratio</i> )
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>

KRUS	Kasa Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączonych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> )
PN	żywienie pozajelitowe (z ang. <i>parenteral nutrition</i> )
PNALD	niewydolność wątroby związana z żywieniem pozajelitowym (z ang. <i>PN-associated liver disease</i> )
POLSPEN	<i>Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu</i>
PYY	peptyd YY (z ang. <i>peptide YY</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
REE	spoczynkowy wydatek energetyczny (z ang. <i>resting energy expenditure</i> )
RTG	rentgen
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
STEP	metoda seryjnej poprzecznej enteroplastyki (z ang. <i>serial transverse enteroplasty</i> )
ULN	górną granicę normy (z ang. <i>Upper Limit of Normal</i> )
USG	ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
ZKI	zespół krótkiego jelita (z ang. <i>short bowel syndrome</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych
ŻP	żywienie pozajelitowe

## Streszczenie

### Problem decyzyjny

**A**naliza problemu decyzyjnego obejmuje zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania teduglutylidu (Revestiv<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita w ramach programu lekowego.

### Problem zdrowotny

**Z**espół krótkiego jelita (ZKJ) jest jedną z postaci niewydolności jelit, w której wycięcie lub wyłączenie z pasażu pokarmu części lub całego jelita cienkiego prowadzi do tak znacznego zmniejszenia wchłaniania, że odżywianie drogą przewodu pokarmowego nie pozwala na utrzymanie stanu zdrowia chorego.

Na skutek rozległej resekcji przewodu pokarmowego u chorych w początkowym okresie występuje nasilona biegunka z zaburzeniami wodno-elektrolitowymi i zmniejszeniem masy ciała, która w późniejszym okresie może prowadzić do wyniszczenia, niedokrwistości, a także niedoborów białka i innych składników odżywczych, których utrzymywanie się przez dłuższy czas prowadzi do rozwoju powikłań późnych m.in. poważnych zaburzeń metabolicznych.

Zwykle rozpoznanie ustalane jest na podstawie zapisu śródoperacyjnego, wywiadu i historii choroby pacjenta, a także w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych.

Ze względu na bardzo niską częstość występowania zespół krótkiego jelita zaliczany jest do chorób rzadkich (ORPHA 95427). Pośrednio o epidemiologii ZKJ można wnioskować na podstawie rejestrów chorych stosujących żywienie pozajelitowe.

Na końcowe rokowanie u chorych z ZKJ wpływ ma głównie rozległość wycięcia jelita cienkiego oraz zachowanie ciągłości z jelitem grubym. Innymi czynnikami rokowniczymi są stężenie cytruliny w osoczu (< 20 μmol/l), wiek chorych, stopień adaptacji jelita czy prawidłowy dobór i stosowanie leków hamujących perystaltykę i wydzielanie żo-

łądkowe oraz status odżywienia przed podjęciem próby zaprzestania żywienia pozajelitowego.

### Oceniana interwencja

**T**eduglutyd (Revestiv<sup>®</sup>) jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłym chorych z ZKJ. Lek ten jest zaliczany do grupy leków sierocych, stosowanych w leczeniu chorób rzadkich. Jak wykazano w badaniach przedklinicznych ten analog glukagonopodobnego peptydu 2 (GLP-2), powoduje odnawianie błony śluzowej jelita poprzez zwiększanie wysokości kosmków jelitowych i głębokości krypt jelitowych.

Z kolei w badaniach RCT wykazano, iż zastosowanie teduglutylidu znacząco poprawia wchłanianie płynów i składników odżywczych, zmniejszając stopień uzależnienia chorych od żywienia pozajelitowego, a u niektórych z nich prowadząc do jego zaprzestania.

Teduglutyd jest pierwszym i jedynym lekiem dopuszczonym do stosowania u chorych z ZKJ.

### Aktualna praktyka i dobór komparatora

**W**terapii chorych z ZKJ powszechnie stosowane jest żywienie pozajelitowe, czyli podaż składników odżywczych i płynów drogą dożylną. Przeciętnie mieszaniny odżywcze podawane są przez 3-7 dni w tygodniu, zwykle nocą, a ich jednorazowe podanie trwa do kilkunastu godzin. Będące tego wynikiem zaburzenia snu i zmęczenie pojawiające się w czasie dnia w znacznym stopniu obniżają jakość życia chorych.

W trakcie stosowania żywienia pozajelitowego pojawiają się powikłania m. in. septyczne, związane z zakażeniami cewnika lub mieszanin odżywczych czy też metaboliczne (np. stłuszczenie wątroby, uszkodzenie nerek), będące wynikiem niedoborów/nadmiarów składników odżywczych i płynów.

Długoterminowe stosowanie żywienia pozajelitowego wiąże się z poważnymi konsekwencjami dla pacjenta obejmującymi m.in. znaczne lub całkowite ograniczenie aktywności życiowej, utratę zatrudnienia czy pogorszenie sytuacji finansowej. Konieczność sprawowania opieki nad chorymi wpływa również ograniczająco na najbliższych pacjenta.

Chorym podawane są ponadto leki hamujące wydzielanie żołądkowe (ranitydyna, inhibitory pompy protonowej) oraz środki zapobiegające biegunkom/odwodnieniu (loperamid/płyny nawadniające). Terapia ta ma charakter najlepszego leczenia objawowego (z ang. *best supportive care*, BSC) i jest zalecana wytycznymi praktyki klinicznej (ESPEN 2009 i Lamprecht 2014).

Biorąc powyższe pod uwagę, jako właściwy komparator dla produktu leczniczego Revestiv<sup>®</sup> w trakcie oceny efektywności klinicznej, przy braku alternatywnej technologii medycznej, przyjęto leczenie standardowe (żywienie pozajelitowe).

### Zakres analiz

**A**naliza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wymogami Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012), aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 04/01/2010) oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011). **Przegląd systematyczny** zostanie przeprowadzony w oparciu o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy z zespołem krótkiego jelita, których stan jest stabilny po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – teduglutyd podawany podskórnie w dawce zarejestrowanej (0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – leczenie standardowe (żywienie pozajelitowe), placebo dla teduglutylu dodane do leczenia standardowego celem zaślepienia oceny porównawczej;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – odpowiedź na leczenie (odsetek chorych, u których zmniejszeniu o  $\geq 20\%$  uległa objętość żywienia pozajelitowego), zmiany bezwzględne i procentowe objętości żywienia pozajelitowego, liczba dni z podawaniem żywienia pozajelitowego, odsetek chorych z autonomią pokarmową (całkowitym uniezależnieniem się od żywienia pozajelitowego), zmiana podaży doustnej, diureza, skumulowany wpływ na objętości płynów (FCE, z ang. *fluid composite effect*) obejmujący zmniejszenia zapotrzebowania na ŻP, zmniejszenia doustnej podaży płynów i zwiększenia dobowej diurezy, zmiany masy i składu ciała, jakość życia, stężenie cytruliny, utrzymywanie się efektu leczenia po zakończeniu podawania teduglutylu, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączanych badań (S, z ang. *study*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT lub prezentujące inne badania kliniczne dotyczące analizowanej interwencji, nieopublikowane w pełnym tekście (badania z lub bez randomizacji, opisy przypadków lub serii przypadków), opisy przypadków.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).



**A**naliza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Revestiv<sup>®</sup> w populacji docelowej określonej we wniosku, tj. chorych z zespołem krótkiego jelita.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się rozważenie analizy minimalizacji kosztów.

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W analizie podstawowej przy zastosowaniu horyzontu dożywotniego należy uwzględnić stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania teduglutynu w terapii zespołu krótkiego jelita oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Revestiv<sup>®</sup> obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Mini-

stra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTMiT 04/01/2010*).

**A**naliza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia teduglutynem, jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Revestiv<sup>®</sup> w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, opinii ekspertów należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Revestiv<sup>®</sup>. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zespołu krótkiego jelita w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych oraz wytycznych klinicznych.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 04/01/2010*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki

oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z obu perspektyw.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

# Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania teduglutylidu (Revestive®) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita (*ChPL Revestive® 2015*) w ramach programu lekowego (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 1.7.1. ). Lek ten jest zaliczany do grupy leków sierocych, stosowanych w terapii chorób rzadkich (*Orphanet 2016a*).

## 1.2. Opis problemu zdrowotnego

### 1.2.1. Zespół krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)

Według powszechnie przyjętej definicji chirurgicznej (*Iyer 2014a*) zespół krótkiego jelita (z ang. *short bowel syndrome*, ZKJ), jedna z postaci niewydolności jelit, jest to stan po wycięciu lub wyłączeniu z pasaży pokarmowej części lub całego jelita cienkiego, prowadzący do tak znacznego zmniejszenia wchłaniania, że odżywianie drogą przewodu pokarmowego nie pozwala na utrzymanie stanu zdrowia chorego (*Pertkiewicz 2015*).

### 1.2.2. Etiologia i patofizjologia

Zespół jelita krótkiego może wystąpić u osób dorosłych, które mają < 150-200 cm czynnego jelita cienkiego (*Pertkiewicz 2015*). Najczęstszą przyczyną zespołu krótkiego jelita jest:

1. martwica jelita pochodzenia naczyniowego (zator, zakrzep tętnicy lub żyły krezkowej górnej),
2. rozległe resekcje z innych przyczyn (choroba Leśniowskiego i Crohna, nowotwór, uraz, powikłania pooperacyjne, skręt lub zadzierzgnięcie jelita z następczą martwicą),
3. ciężkie zaburzenia wchłaniania powodujące czynnościowy zespół krótkiego jelita (np. popromienne zapalenie jelit, celiakia oporna na leczenie),
4. przetoki (zewnątrzne powodujące utratę treści pokarmowej/wewnętrzne powodujące omińnięcie części jelita cienkiego przez pokarm) (*Pertkiewicz 2015*).

Przedmiotem oceny w niniejszym raporcie jest teduglutyd, który może być zastosowany chorych z zespołem krótkiego jelita, których stan jest stabilny po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym (*ChPL Revestive® 2015*), a więc może być zastosowany wyłącznie u pacjentów, u których przyczyną zespołu krótkiego jelita jest resekcja w obrębie tego narządu.

Typy zespołu krótkiego jelita, którego powodem jest resekcja, wyróżniane są w oparciu o stan i zdolność wchłaniania pozostałych odcinków przewodu pokarmowego i zależy od nich minimalna długość

jelita zapewniająca utrzymanie przy życiu (*Kłęk 2016, Pertkiewicz 2015*). Wyróżnia się trzy typy tego zespołu, scharakteryzowane poniżej.

Tabela 1. Typy zespołu krótkiego jelita.

Typ	Charakterystyka
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>całkowite wyłączenie jelita grubego (jejunostomia końcowa),</li> <li>minimalna długość jelita zapewniająca utrzymanie przy życiu wynosi <math>\geq 100</math> cm,</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>jelito cienkie zespolone z poprzecnicą,</li> <li>minimalna długość jelita zapewniająca utrzymanie przy życiu wynosi <math>&gt; 70</math> cm,</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>wycięta zostaje jedynie część jelita cienkiego i odtworzona jego ciągłość,</li> <li>minimalna długość jelita cienkiego zapewniająca utrzymanie przy życiu <math>\geq 30</math> cm.</li> </ul>

W poniższej tabeli zestawiono częstość występowania ZKJ w zależności od przyczyny przeprowadzenia rozległej resekcji jelita cienkiego.

Tabela 2. Przyczyny rozległych resekcji jelita cienkiego oraz częstość występowania ZKJ (*Marciniak 2015*).

Przyczyna rozległej resekcji jelita cienkiego	Częstość ZKJ
zaburzenia ukrwienia jelita (zakrzepica żył krezkowych, zator tętnic krezkowych)	31-44%
choroba Crohna	9-24%
martwica jelita w uwięźniętej przepuklinie lub z powodu innej niedrożności z zadzierzgnięcia	9-13%
skręt jelita	12-13%
rozległe urazy brzucha	8-13%
uszkodzenia popromienne	2-8%
wady wrodzone u dzieci (np. atrezja jelit)	2.5%

Oprócz utraty czynnej powierzchni wchłaniania do ciężkiego upośledzenia wchłaniania składników odżywczych i wody występujących w przebiegu zespołu krótkiego jelita mogą przyczyniać się:

1. zespół rozrostu bakteryjnego,
2. przyspieszone opróżnienie i nadmierne wydzielanie żołądkowe wobec braku hamowania przez substancje wydzielane przez komórki L jelita krętego i grubego w odpowiedzi na tłuszcze i sole kwasów żółciowych – peptyd YY (PYY), peptyd glukagonopodobny 1 (GLP-1) i neurotensynę (*Pertkiewicz 2015*).

U chorych mogą zachodzić także zmiany adaptacyjne:

- przerost pozostałej części jelita cienkiego (zwiększenie średnicy i wysokości kosmków, a także nieznaczne wydłużenie jelita),
- przejście wchłaniania przez jelito kręte,
- zwiększenie wchłaniania w jelicie grubym wody, sodu i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych – brak jelita grubego powoduje tzw. zespół jejunostomii końcowej, charakteryzujący się szczególnie silną utratą wody i elektrolitów (tym większą, im więcej chory pije) (*Pertkiewicz 2015*).

### 1.2.3. Objawy i przebieg naturalny

Objawy zespołu krótkiego jelita pojawiają się po wycięciu > 50% jelita cienkiego, natomiast wycięcie > 75% głęboko zaburza funkcje całego organizmu. Rodzaj zaburzeń oraz ich nasilenie zależą od rozległości i miejsca wycięcia jelita oraz pozostawienia lub jednoczesnego wycięcia zastawki krętniczokątnej z wstępną. W przebiegu ZKJ wyróżnia się trzy okresy:

- okres I (wczesny, 1-3 miesiące po operacji), w którym występuje nasilona biegunka z zaburzeniami wodno-elektrolitowymi i zmniejszeniem masy ciała, wiążące się z koniecznością rozpoczęcia żywienia pozajelitowego,
- okres II (2-5 miesięcy), w którym zapoczątkowane zostają procesy adaptacyjne, ustępuje biegunka i stabilizuje się masa ciała, mogą natomiast pojawiać się zaburzenia metaboliczne,
- okres III (3-12 miesięcy), którego przebieg zależy od charakteru zmian i w którym dochodzi do adaptacji czynnościowej i morfologicznej pozostawionej części jelita cienkiego (*Marciniak 2015*).

U chorych z różnym nasileniem występują objawy wczesne: biegunka, odwodnienie i zaburzenia elektrolitowe, osłabienie i utrata masy ciała (*Marciniak 2015*). W przebiegu ZKJ utrata i wydzielanie płynów w odpowiedzi na pokarm jest większa niż ilość przyjmowana. Próby zwiększenia doustnej podaży płynów prowadzą do postępującego odwodnienia w wyniku zwiększonego wydzielania wody do światła przewodu pokarmowego, a jedynym sposobem zaspokojenia pragnienia jest dożylna podaż płynów. Warunkiem przerostu błony śluzowej jelita i poprawy wchłaniania są utrzymanie stanu odżywienia i stymulacja pokarmem (*Pertkiewicz 2015*).

Do późnych objawów ZKJ należą: wyniszczenie, niedokrwistość i niedobory białkowe (*Marciniak 2015*), niedobory witamin i soli mineralnych (magnezu, wapnia i fosforanów, witamin A, D, E, K, B<sub>12</sub>, kwasu foliowego, cynku, selenu, miedzi), kwasu żółciowego (*Pertkiewicz 2015*), których utrzymywa-

nie się przez dłuższy czas prowadzi do rozwoju u chorych powikłań późnych (szczegóły prezentuje Tabela 3). Maksymalna adaptacja następuje po upływie 2-5 lat, jednak wchłanianie niektórych substancji (witaminy B<sub>12</sub> i kwasów żółciowych) w przypadku utraty końcowej części jelita krętego zostaje trwale upośledzone (Pertkiewicz 2015). Ponadto w przypadku znaczącej większości pacjentów adaptacja jelit następuje w stopniu niewystarczającym (Kłęk 2016).

Tabela 3. Późne powikłania zespołu krótkiego jelita (Pertkiewicz 2015).

Przyczyna	Zespół kliniczny
niedobory witamin, gromadzenia manganu i glinu	zaburzenia psychiczne, neurologiczne i zaburzenia widzenia
niedobór potasu lub magnezu	zaburzenia rytmu serca
niedobór selenu, tiaminy	niewydolność serca, zapalenie mięśni
zmiana składu żółci, zaburzenia opróżniania pęcherzyka żółciowego	kamica żółciowa
nadmierne wchłanianie szczawianów w jelicie grubym	kamica nerkowa
biegunka, zwłaszcza u kobiet	wstępujące zakażenia układu moczowego
brak zastawki Bauhina, antybiotyki	kolonizacja bakteryjna jelita cienkiego, fermentacja, kwasica D-mleczanowa, zaburzenia psychiczne
brak hamowania wydzielania żołądkowego	hipersekrecja, choroba wrzodowa, krwawienie
powikłania żywienia pozajelitowego: nadmiar białka, glukozy, tłuszczu, niekompletny roztwór aminokwasów, brak niezbędnych kwasów tłuszczowych, substancje hepatotoksyczne	cholestaza, stłuszczenie, marskość i niewydolność wątroby
źle dobrana podaż wapnia, fosforanów magnezu i witaminy D, zaburzenia ich metabolizmu, zmiana wydzielania parathormonu, akumulacja glinu	metaboliczna choroba kości i złamania

#### 1.2.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie zespołu krótkiego jelita ustala się w oparciu o historię choroby pacjenta i/lub zapisy obrazu śródoperacyjnego informujące o rozległości resekcji jelita cienkiego oraz grubego. Ponadto na zespół krótkiego jelita wskazują objawy kliniczne występujące w okresie pooperacyjnym – obfite i wyniszczające biegunki, prowadzące do zaburzeń wodno-elektrolitowych i postępującego wyniszczenia organizmu pacjenta (Santorek-Strumiło 2016). W rozpoznaniu można zastosować również badanie obrazowe, jakim jest badanie kontrastowe przewodu pokarmowego. Pomocne jest również wykonanie badań dodatkowych tj. badania laboratoryjne np. morfologia i oznaczenia parametrów biochemicznych krwi, badanie ogólne moczu oraz dobowy zbiórka moczu, pozwalających na zaobserwowanie niedoborów składników odżywczych związanych z zaburzeniami wchłaniania (Santorek-Strumiło 2016, Kunecki 2016).

### 1.2.5. Leczenie

Ze względu na złożoność objawów oraz konieczność zindywidualizowanego podejścia do chorego, leczenie zespołu krótkiego jelita ma charakter wielokierunkowy (McKeage 2015). Można podzielić je na trzy etapy:

- etap I – leczenie pooperacyjne z uwzględnieniem objawów choroby zasadniczej,
- etap II – leczenie w okresie adaptacji, które polega na wczesnym wdrożeniu żywienia pozajelitowego,
- etap III – leczenie przewlekłe obejmujące stymulację procesów adaptacyjnych przez odpowiednie leczenie doustne (Marciniak 2015, Pertkiewicz 2015).

Szczegóły interwencji podejmowanych na poszczególnych etapach leczenia zebrano poniżej.

Tabela 4. Etapy leczenia zespołu krótkiego jelita (Pertkiewicz 2015).

Etap leczenia	Podejmowane interwencje
I	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. korekta kwasicy, zaburzeń elektrolitowych, odwodnienia i innych niedoborów – początkowo wyłącznie pozajelitowo,</li> <li>2. żywienie pozajelitowe,</li> <li>3. hamowanie wydzielania żołądkowego – profilaktyczne podawanie dożylnie ranitydyny lub dożylne/doustne podawanie inhibitorów pompy protonowej,</li> <li>4. rehabilitacja ogólna,</li> <li>5. rehabilitacja pokarmowa – od 10.-12. dnia powoli rozszerza się doustną podaż płynów, a potem także zwykłego pokarmu, w ilości niepowodującej zwiększenia wypróżnień &gt; 4-5. W celu kontroli biegunki podaje się doustny płyn nawadniający bogaty w sód (90-120 mmol/l), zwłaszcza w zespole jejunostomii końcowej, oraz loperamid (4-16 md/d),</li> <li>6. przygotowanie do żywienia pozajelitowego w domu,</li> </ol>
II	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. żywienie pozajelitowe i w miarę możliwości doustne,</li> <li>2. leki przeciwbiegunkowe i doustny płyn nawadniający w celu uzupełnienia wody i sodu traconych z biegunkowymi stolcami,</li> <li>3. uzupełnienie niedoboru magnezu, wapnia (doustnie, 800-1 500 mg/dobę), sodu i witamin,</li> <li>4. hamowanie wydzielania żołądkowego (jak w okresie pooperacyjnym),</li> <li>5. zapobieganie powikłaniom żywienia pozajelitowego i późnym powikłaniom ZKJ; w razie ich wystąpienia odpowiednie leczenie,</li> </ol>
III	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ustalony sposób odżywiania – dieta indywidualna,</li> <li>2. leki przeciwbiegunkowe (jak w okresie pooperacyjnym),</li> <li>3. doustny płyn nawadniający (jak w okresie pooperacyjnym) w zespole jejunostomii końcowej,</li> <li>4. uzupełnienie niedoborów magnezu, wapnia, sodu i witamin (jak w okresie pooperacyjnym),</li> <li>5. w razie potrzeby hamowanie wydzielania żołądkowego (jak w okresie pooperacyjnym),</li> <li>6. zapobieganie powikłaniom żywienia pozajelitowego i późnym powikłaniom ZKJ; w razie ich wystąpienia odpowiednie leczenie,</li> <li>7. próba zakończenia żywienia pozajelitowego.</li> </ol>

W przypadku większości chorych jedyną szansą długiego życia jest wdrożenie żywienia pozajelitowego (z ang. *parenteral nutrition*, PN), które może być prowadzone w ośrodkach specjalistycznych lub w warunkach domowych (DŻP, z ang. *home parenteral nutrition*, HPN) (Kłęk 2016, Kunecki 2016, Pertkiewicz 2015). Żywienie pozajelitowe oznacza podaż energii (węglowodanów, tłuszczów), białka,

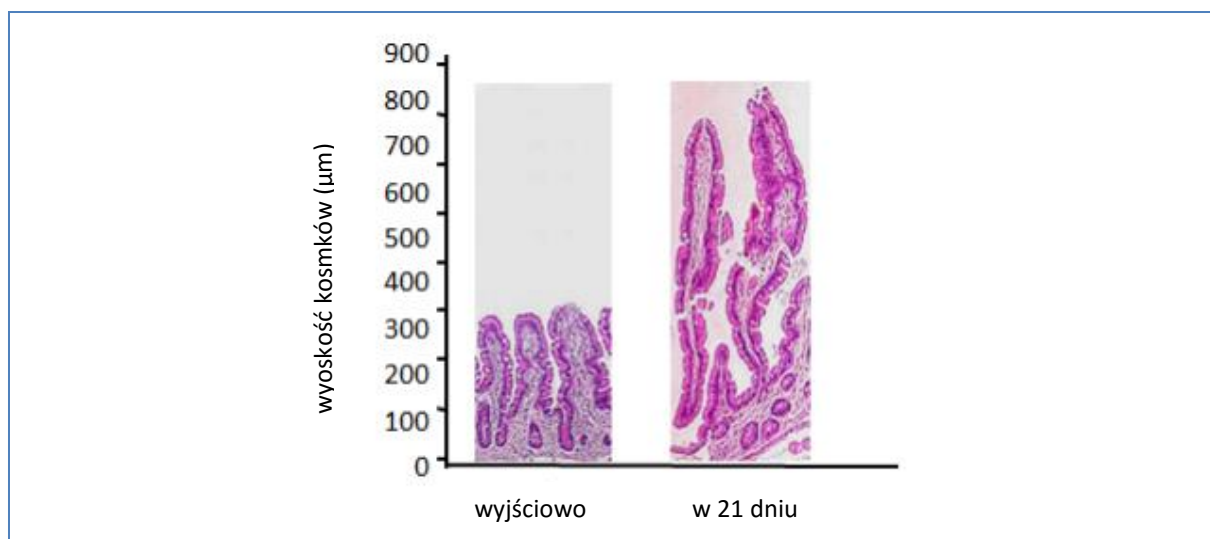


elektrolitów, witamin, pierwiastków śladowych i wody drogą dożylną w ilościach dostosowanych do zapotrzebowania i stanu metabolicznego pacjenta. Płyny odżywcze mogą być podawane przez żyły centralne lub obwodowe, większość chorych wymaga jednak podania drogą żyły głównej. Optymalną metodą żywienia pozajelitowego jest system jednego pojemnika (*All-in-One*), w którym w jednym worku mieszane są wszystkie niezbędne, wytwarzane oddzielnie substancje, co pozwala na precyzyjne dawkowanie poszczególnych składników. W celu uniknięcia niezgodności zaleca się stosowanie mieszanin o przebadanej stabilności, przygotowanych w aptece szpitalnej lub powstających po zmieszaniu bezpośrednio przed podaniem zawartości gotowych worków 2- lub 3-komorowych. W zależności od stanu klinicznego chorego może być wskazane dodanie specjalnych substratów tj. glutamina czy mieszanina kwasów omega-3 (*Kłęk 2015*).

W okresie leczenia przewlekłego można stosować syntetyczny glukagonopodobny peptyd 2 (GLP-2) – teduglutyd (*Pertkiewicz 2015*). Fizjologicznie GLP-2 jest uwalniany głównie przez komórki L jelita cienkiego i okrężnicy, a po przyjęciu pokarmu jego poziom wzrasta 2-5 krotnie, zależnie od objętości i składników odżywczych zawartych w pożywieniu. Wykazano, że GLP-2 jest ważnym czynnikiem troficznym jelita, który stymuluje proliferację komórek nabłonka i hamuje ich apoptozę, wpływając na wysokość kosmków jelitowych. GLP-2 zwiększa przepływ krwi przez jelita oraz aktywność i ekspresję enzymów trawiennych nabłonka kosmków jelitowych, a tym samym zwiększa zdolność do trawienia i wchłaniania w jelitach. Dodatkowo peptyd ten hamuje ruchliwość żołądka i jelit, co stanowi kolejny mechanizm zwiększenia wchłaniania składników odżywczych w przewodzie pokarmowym (*Kłęk 2016, Mulé 2011*).

W przebiegu ZKJ synteza i sekrecja GLP-2 ulega poważnemu ograniczeniu, a dodatkowo natywna cząsteczka GLP-2 ma bardzo krótki czas trwania w organizmie, wynoszący około 7 minut (*EMA 2012*). Substytucja jednego z aminokwasów w teduglutydzie (analogu GLP-2) pozwoliła na znaczne wydłużenie okresu półtrwania tej cząsteczki, umożliwiając jej podawanie 1 raz dziennie (*Burness 2013*). W badaniach przedklinicznych wykazano, że padanie analogu GLP-2 zwiększało masę jelita cienkiego u wszystkich badanych gatunków zwierząt (myszy, szczurów, fretek, prosiąt, psów i małp), podczas gdy jego wpływ na masę jelita grubego był zmienny (*EMA 2012*). Również w badaniach prowadzonych w populacji chorych z ZKJ podawanie teduglutylu powodowało odnawianie błony śluzowej proksymalnego jelita (*Kłęk 2016, Pertkiewicz 2015*) – znamienne zwiększeniu ulegała wysokość kosmków jelitowych i głębokość krypt jelitowych (Schemat 1), co znacząco poprawia wchłanianie płynów i składników odżywczych, zmniejszając stopień uzależnienia chorych od żywienia pozajelitowego, a u niektórych z nich prowadząc do jego zaprzestania (*Kłęk 2016, McKeage 2015, Jeppesen 2005, Jeppesen 2011, Jeppesen 2012, Schwartz 2016*).

Schemat 1. Zmiana morfologii jelit u pacjenta z ZKJ leczonego teduglutydem (za FDA 2012, zmodyfikowano).



Aby poprawić wyniki leczenia chorych z ZKJ podejmowane są także próby ich leczenia chirurgicznego, mające na celu wydłużenie czasu pasażu oraz zwiększenie powierzchni wchłaniania w pozostałym odcinku jelita cienkiego (Marciniak 2015). Jednym ze sposobów operacyjnego wydłużenia jelita jest metoda seryjnej poprzecznej enteroplastyki (z ang. *serial transverse enteroplasty*, STEP) (Pertkiewicz 2015). Ze względu na brak zadowalających wyników powszechne stosowanie metod chirurgicznych nie jest obecnie zalecane (Marciniak 2015), a przeszczepienie jelita wykonywane jest wyłącznie w przypadku powikłań uniemożliwiających prowadzenie żywienia pozajelitowego w domu, ze względu na fakt, iż przeżywalność jest mniejsza niż w czasie żywienia pozajelitowego (Kłęk 2016, Pertkiewicz 2015). Bezwzględne wskazania do przeprowadzenia takiego zabiegu obejmują:

- nowotwór,
- wrodzone zaburzenia odporności,
- niewydolność krążeniowo-oddechową,
- uogólnione zakażenie (Kosieradzki 2015).

#### 1.2.5.1. Powikłania żywienia pozajelitowego

Powikłaniem żywienia pozajelitowego można podzielić na:

- mechaniczne – obejmujące pęknięcia/ złamanie/ skręcenie/ przemieszczenie/ zatkanie cewnika, przedziurawienie naczyń lub serca, zakrzepicę żylną,
- septyczne – zakażenia ogólne lub miejscowe spowodowane kolonizacją cewnika lub zestawu do przetoczeń oraz kontaminacją mieszaniny odżywczej,

- metaboliczne – nadmierną podaż powodującą hiperglikemię, hiperlipidemię, stłuszczenie wątroby, uszkodzenie nerek, osłabienie odporności sprzyjające powikłaniom septycznym lub niedobory elektrolitów, pierwiastków śladowych i witamin (Kłęk 2015).

Szczególną grupę powikłań stanowią powikłania bezpośrednio związane z metodą wkłucia do żywienia pozajelitowego za pomocą cewnika, a wśród nich zakażenia krwi związane z cewnikiem (z ang. *catheter-related bloodstream infections*, CRBSI). Szacuje się, że u chorych, którzy poddawani są DŻP w warunkach domowych odnotowywanych jest 3,6 powikłań związanych z cewnikiem przypadających na 1 000 dni cewnikowania, a częstość CRBSI wynosi 0,5-1,6 na 1 000 dni cewnikowania (według danych historycznych) lub 0,38-4,58 na 1 000 dni cewnikowania (według nowszych opracowań; mediana 1,31). Czynniki predysponującymi do wystąpienia tego rodzaju powikłań są rodzaj zastosowanego cewnika oraz poziom kontroli glikemii. Należy zauważyć, że wystąpienie CRBSI stwarza konieczność hospitalizacji pacjenta (mediana pobytu: 8 dni), wdrożenia dożylniej antybiotykoterapii, usunięcia cewnika i jego wymiany, co powoduje wzrost kosztów leczenia pacjenta z ZKJ (Winkler 2014).

Częstość występowania zakrzepicy związanej z cewnikiem oceniana jest na 0,07 zdarzeń przypadających na cewniko-rok (*catheter-year*). Są one częstsze u chorych z zaburzeniami krzepnięcia lub niektórymi nowotworami. Utrata dostępu żylnego na skutek zakrzepicy jest istotnym czynnikiem ryzyka zgonu u pacjentów poddawanych żywieniu pozajelitowemu (Winkler 2014).

Szacuje się, że 28-46% chorych poddawanych DŻP ma nieprawidłowe wyniki parametrów biochemicznych dla enzymów wątrobowych, a u 0-39% stwierdza się istotną chorobę wątroby. Niewydolność wątroby związana z żywieniem pozajelitowym (z ang. *PN-associated liver disease*, PNALD) lub według nowszej terminologii choroba wątroby związana z niewydolnością przewodu pokarmowego (z ang. *intestinal failure associated liver disease*, IFALD) (Lee 2015) obejmuje stłuszczenie i stłuszczeniowe zapalenie wątroby, zwłóknienie, cholestazę i marskość wątroby. Jest to schorzenie postępujące (Matarese 2010) będące wynikiem zarówno nieprawidłowości fizjologicznych, jak i czynników bezpośrednio związanych z żywieniem pozajelitowym – nawracających zakażeń i stanów zapalnych, nieprawidłowego krążenia wątrobowego będącego wynikiem zmian związanych z przeprowadzonymi resekcjami, spadkiem motoryki układu pokarmowego i zastojem jelitowym sprzyjającemu rozwojowi bakterii, a także z zarówno niedoborem jak i nadmiarem składników odżywczych (Kelly 2006, Winkler 2014). Na rozwój IFALD/PNALD ma także znaczny wpływ skład stosowanych mieszanin do żywienia pozajelitowego, a zwłaszcza duży udział emulsji tłuszczowych. Obecnie, w celu uniknięcia rozwoju

nieodwracalnego uszkodzenia wątroby duży nacisk kładziony jest na dążenie do ograniczenia lub całkowitego zaprzestania stosowania żywienia pozajelitowego (*Winkler 2014*).

Ponadto u chorych, u których stosowane jest żywienie pozajelitowe występują liczne niedobory składników odżywczych m.in. witaminy D – zapadalność na osteopenię w tej grupie wynosi 52-84%, a na osteoporozę 33-67%. Z kolei postępująca demineralizacja kośćca powoduje wyniszczający ból i osłabienie pacjenta (*Winkler 2014*).

### 1.2.1. Epidemiologia

Ze względu na bardzo niską częstość występowania zespół krótkiego jelita zaliczany jest do chorób rzadkich (ORPHA 95427) (*Orphanet 2016*). Oszacowania epidemiologiczne odnoszące się bezpośrednio do ZKJ są skąpe, głównie ze względu na złożoną etiologię oraz brak spójnej definicji tej jednostki chorobowej (*Koffeman 2003*). Pośrednio o epidemiologii ZKJ można wnioskować na podstawie rejestrów chorych stosujących żywienie pozajelitowe (*Hofstetter 2013*) (głównie prowadzone w warunkach domowych). Odnalezione w ramach szybkiego przeglądu literatury wskaźniki epidemiologiczne przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Wskaźniki epidemiologiczne odnoszące się do chorych z zespołem krótkiego jelita.

Państwo	Źródło	Okres obserwacji	Liczba chorych	Zapadalność (incidence)	Częstość występowania (prevalence)
<b>zespół krótkiego jelita</b>					
Niemcy	<i>von Websky 2014</i>	2011-2012	2808	bd.	34: 1 000 000 osób (95% CI: 21; 47)
<b>chorzy stosujący żywienie pozajelitowe w warunkach domowych</b>					
Belgia	<i>Bakker 1999</i>	1997	26	2,6: 1 000 000* osób	3,0: 1 000 000* osób
Dania	<i>Bakker 1999</i>	1997	15	2,8: 1 000 000* osób	12,7: 1 000 000* osób
Francja	<i>Bakker 1999</i>	1997	173	2,9: 1 000 000* osób	3,6: 1 000 000* osób
Hiszpania	<i>Bakker 1999</i>	1997	31	0,7: 1 000 000* osób	0,8: 1 000 000* osób
Holandia	<i>Bakker 1999</i>	1997	45	3,0: 1 000 000* osób	3,7: 1 000 000* osób
Polska	<i>Bakker 1999</i>	1997	14	0,3: 1 000 000* osób	1,1: 1 000 000* osób
	<i>Zmarzły 2015</i>	2014	757	bd.	19,7: 1 000 000 osób
Wielka Brytania	<i>Mughal 1986</i>	1977-1986	200	2,0: 1 000 000 osób	bd.
	<i>Bakker 1999</i>	1997	72	1,2: 1 000 000* osób	3,7: 1 000 000* osób

\* dane odczytano z wykresu.

W publikacji *Bakker 1999* określono, że w 1997 r. liczba nowych przypadków (*incidence*) chorych stosujących żywienie pozajelitowe w warunkach domowych w Polsce (dane pochodziły z jednego ośrodka) wyniosła 0,3:1 000 000 mieszkańców, natomiast liczba wszystkich przypadków w tym okresie (*prevalence*) 1,1:1 000 000 mieszkańców. Według danych aktualnych na wrzesień 2014 r. w 13 polskich ośrodkach prowadzących domowe żywienie pozajelitowe leczonych było łącznie 757 chorych, co zgodnie z oszacowaniem autorów pozwala ocenić populację chorych otrzymujących ten rodzaj leczenia na 19,7:1 000 000 osób. Jak zaznaczają autorzy dane te są niepełne, gdyż dostęp do tego świadczenia nie jest wystarczający we wszystkich regionach kraju (*Zmarzły 2015*). Udział chorych z ZKJ w rejestrach pacjentów stosujących żywienie pozajelitowe mieści się w zakresie 22,00%-65,48% (Tabela 6).

*Tabela 6. Udział chorych z ZKJ wśród pacjentów stosujących żywienie pozajelitowe w warunkach domowych.*

Państwo	Źródło	Okres obserwacji	Liczba chorych	Udział dorosłych chorych z ZKJ
Europa <sup>^</sup>	<i>Bakker 1999</i>	1997	494	35,00%
Francja	<i>Uzzan 2016</i>	2013	73	63,01%* <sup>#</sup>
	<i>Higuera 2014</i>	1986-2012	91	40,66%
Hiszpania	<i>Gómez-Candela 2014</i>	1992-2013	78	22,00%
	<i>Wanden-Berghe 2015</i>	2013	189	35,40%
Holandia	<i>Barco 2016</i>	1986-2013	236	58,05%* <sup>^^</sup>
	<i>Neelis 2016</i>	2013	147	51,00%*
Kanada	<i>Abdalian 2013</i>	2005-2007	135	65,19%*
	<i>Fernandes 2012</i>	2009	96	60,40%
	<i>Hortencio 2015</i>	2005-2008	168	65,48%*
Stany Zjednoczone	<i>Winkler 2015</i>	2011-2014	1064	23,50%*
	<i>de Francesco 1995</i>	1984-1993	457	43,00%
Włochy	<i>Santarpia 2016</i>	2010-2012	172	16,86%* <sup>^^</sup>

<sup>^</sup> łączne dane z 73 ośrodków z Belgii, Danii, Francji, Polski, Hiszpanii, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Holandii i Niemiec;

\* oszacowano na podstawie danych z publikacji;

<sup>#</sup> do badania włączono 217 chorych, jednak charakterystyki przedstawiono dla grupy 73 pacjentów;

<sup>^^</sup> z badania wykluczono chorych otrzymujących żywienie pozajelitowe poprzez wkłucie do żył obwodowych.

W innych źródłach szacuje się, że w Polsce około 25: 1 000 000 osób wymaga żywienia pozajelitowego z powodu zespołu krótkiego jelita, natomiast w Stanach Zjednoczonych liczba ta może sięgać 40:1 000 000 (*Pertkiewicz 2015*).

Należy jednak wziąć pod uwagę, że w oszacowaniach tych nie uwzględnia się chorych niewymagających przewlekłego stosowania żywienia pozajelitowego po okresie adaptacji lub z niepowodzeniami zabiegów chirurgicznych prowadzącymi do zgonów (*Koffeman 2003*). Dodatkowo w zależności od rzeczywistej dostępności do żywienia pozajelitowego (np. na skutek procesów refundacji) i różnych kryteriów kwalifikacji chorych do tego rodzaju świadczeń oszacowania te mogą być zaniżone.

### 1.2.1. Koszty społeczne ponoszone w związku z chorobą

Do tej pory jedyną terapią możliwą do zastosowania u chorych z zespołem krótkiego jelita było żywienie pozajelitowe, najczęściej prowadzone w warunkach domowych. Bezpośrednie koszty związane z prowadzeniem DŻP obejmują koszt przegotowania/zakupu mieszanin i urządzeń, a także koszty ich administracji i koszt wizyt i badań laboratoryjnych (*Howard 2006*). Prawdziwy koszt DŻP to nie tylko koszt procedury, ale przede wszystkim koszt leczenia powikłań, a zwłaszcza związanych z nimi hospitalizacji (*Kłęk 2016*).

Zgodnie z danymi za lata 2013-2014 przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia w odpowiedzi na pismo Rzecznika Praw Pacjenta należy stwierdzić, że wartość umów zawartych w ramach świadczenia żywienia pozajelitowe w warunkach domowych, którym objęci są również chorzy z ZKJ wzrasta rok do roku w skali kraju, przy czym wartość umów zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkich jest różna (Tabela 7) (*MZ 05/03/2015*).

Tabela 7. Wartość umów zawartych w ramach świadczenia żywienia pozajelitowe w warunkach domowych w latach 2013-2014 (*MZ 05/03/2015*).

Nazwa Oddziału Wojewódzkiego NFZ	2013		2014	
	Wartość (zł)	Udział w skali kraju (%)	Wartość (zł)	Udział w skali kraju (%)
Dolnośląski	1 349 541	2,18%	1 954 584	3,03%
Kujawsko-pomorski	1 907 000	3,09%	1 929 680	2,99%
Lubelski	2 192 640	3,55%	2 060 400	3,19%
Lubuski	436 240	0,71%	54 340	0,08%
Łódzki	5 784 325	9,36%	6 035 592	9,35%
Małopolski	7 182 696	11,62%	7 324 363	11,35%
Mazowiecki	31 341 660	50,71%	32 771 076	50,79%

Nazwa Oddziału Wojewódzkiego NFZ	2013		2014	
	Wartość (zł)	Udział w skali kraju (%)	Wartość (zł)	Udział w skali kraju (%)
Opolski	241 690	0,39%	222 250	0,34%
Podkarpacki	420 873	0,68%	351 761	0,55%
Podlaski	357 500	0,58%	378 400	0,59%
Pomorski	2 469 644	4,00%	2 586 103	4,01%
Śląski	795 408	1,29%	1 068 405	1,66%
Świętokrzyski	976 318	1,58%	932 768	1,45%
Warmińsko-mazurski	3 485 416	5,64%	3 468 080	5,37%
Wielkopolski	2 865 520	4,64%	3 386 026	5,25%
<b>Ogółem</b>	<b>61 806 471</b>	<b>100,00%</b>	<b>64 523 828</b>	<b>100,00%</b>

Ze względu na limity finansowania część chorych nie zostaje objęta tym świadczeniem (MZ 05/03/2015) (wartość świadczeń zrealizowanych, a nierozliczonych przedstawia Tabela 1.). Sytuacja ta powoduje, że pacjenci oczekują na kwalifikację do tego świadczenia w warunkach szpitalnych, co jest przyczyną częstszych powikłań i wzrostu łącznych kosztów leczenia (Zmarzły 2015).

Tabela 8. Wartość świadczeń żywienia pozajelitowe w warunkach domowych ogółem we wszystkich województwach (MZ 05/03/2015).

Rok	Wartość umowy	Wartość świadczeń zrealizowanych	Wartość świadczeń rozliczonych	Wartość świadczeń zrealizowanych, a nierozliczonych
2013	61 806 471	62 054 946	61 666 141	388 805
2014	64 523 828	67 191 204	63 670 662	3 520 542

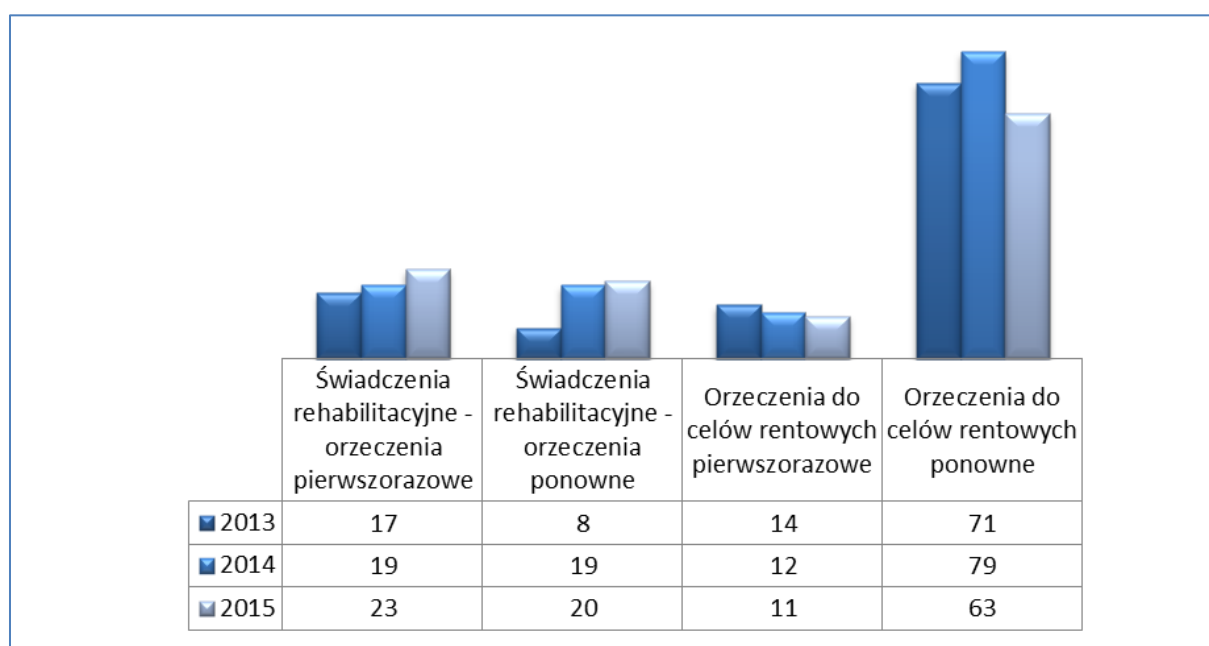
Stosowanie żywienia pozajelitowego wiąże się z poważnymi implikacjami dla pacjenta, obejmującymi m.in. utratę zatrudnienia, pogorszenie sytuacji finansowej i znaczne lub całkowite ograniczenie aktywności życiowej (Buchman 2012). Dane Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) dotyczące absencji chorobowej<sup>1</sup> wskazują, iż w 2015 r. wydano 880 zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy (z tytułu choroby własnej) z rozpoznania ICD-10: K.91 (Pooperacyjne zaburzenia układu pokarmowego niesklasyfikowane gdzie indziej) na łączną liczbę 15 078 dni (ZUS 2016). Ponadto w 2015 r. rozpoznanie to było przyczyną wydania 11 orzeczeń pierwszorazowych i 63 orzeczeń ponownych do celów rentowych oraz 23 orzeczeń pierwszorazowych i 20 orzeczeń ponownych ustalających upraw-

<sup>1</sup> Niezdolność do pracy z powodu choroby lub konieczności osobistego sprawowania przez pracownika opieki nad chorym członkiem rodziny, dokumentowana zaświadczeniem lekarskim o czasowej niezdolności do pracy (ZUS 2016).

nienia do świadczeń rehabilitacyjnych<sup>2</sup> (Schemat 2) (ZUS 2016). Należy jednak zauważyć, że świadczenia te nie obejmują osób korzystających z ubezpieczenia w ramach Kasy Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego (KRUS), a więc rzeczywiste wydatki społeczne ponoszone z tytułu niezdolności do pracy chorych z ZKJ są trudne do oszacowania.

Prowadzenie żywienia w warunkach domowych wymaga aktywnej współpracy chorego i jego rodziny z zespołem specjalistów oraz pociąga za sobą konieczność zmian w domu chorego umożliwiających magazynowanie preparatów i mieszanin żywieniowych oraz stworzenia czystej przestrzeni do sporządzania żywienia pozajelitowego (Kłęk 2016). Dodatkowo koszty opieki nad chorymi powinny być również zwiększone ze względu na utratę produktywności osób sprawujących opiekę nad chorymi z ZKJ (Howard 2006).

Schemat 2. Liczba orzeczeń wydanych do celów rentowych lub ustalających uprawnienia do świadczeń rehabilitacyjnych z rozpoznania ICD-10 K.91 (ZUS 2016).



U chorych z ZKJ poddawanych żywieniu pozajelitowemu znacznemu obniżeniu ulega jakość życia związana ze zdrowiem. Wpływ na to wiele czynników, spośród których jednym z najważniejszych wydają się być lęk przed powikłaniami związanymi ze sposobem prowadzenia takiej terapii (Winkler 2014). Mieszaniny do żywienia pozajelitowego podawane jest zwykle nocą (Hofstetter 2013, Kłęk 2016) przeciętnie przez 5 (zakres: 3-7) dni w tygodniu (Hofstetter 2013). Będące tego wynikiem zabu-

<sup>2</sup> Orzeczenie ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego jest wydawane osobom, u których dalsze leczenie lub rehabilitacja rokuje odzyskanie zdolności do pracy (ZUS 2016).

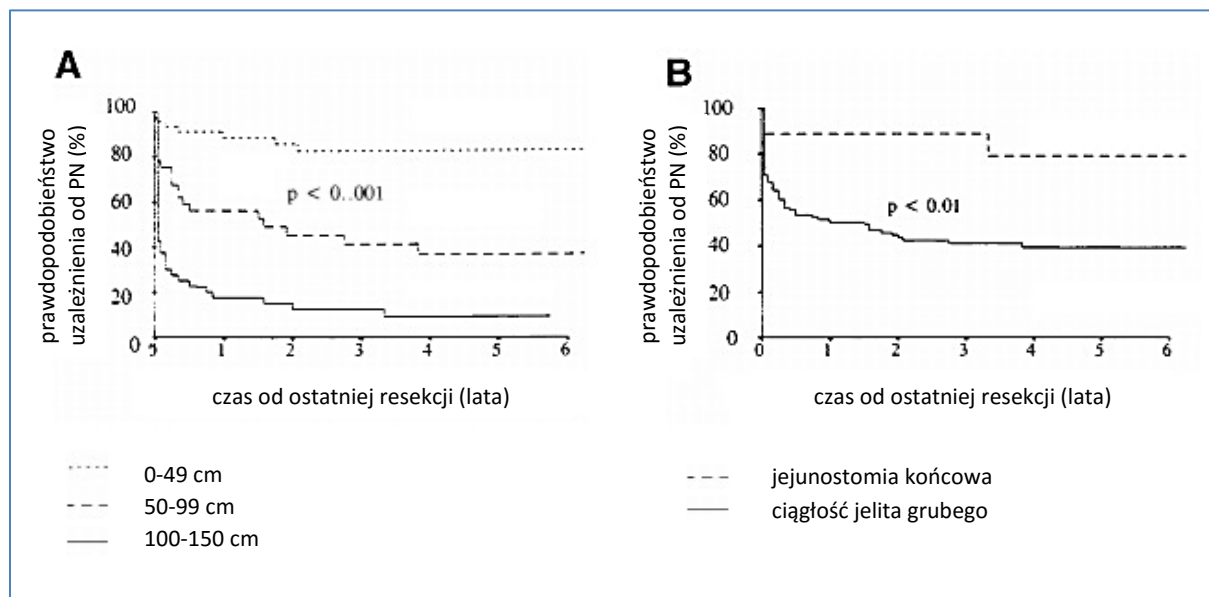


rzenia snu i zmęczenie pojawiające się w czasie dnia również w znacznym stopniu obniżają jakość życia chorych (Winkler 2014).

### 1.2.2. Rokowania

Na końcowe rokowanie, wyleczenie i rehabilitację w przypadku chorych z ZKJ znamienny wpływ ma czynnik etiologiczny – rozległość wycięcia jelita cienkiego oraz obecność przetoki jelitowej zewnętrznej lub wewnętrznej (Marciniak 2015). Szansa na całkowite zaprzestanie domowego żywienia pozajelitowego jest większa wśród chorych z typem II ZKJ (z zespoleniem czczo-okrężniczym, z ang. *jejuno-colonic anastomosis*, u których część okrężnicy pozostaje nienaruszona) i typem III ZKJ (z zespoleniem czczo-krętniczookrężniczym z ang. *jejuno-ileocolonic anastomosis*, u których zwykle nienaruszona pozostaje część jelita krętego i cała okrężnica) niż u pacjentów z typem I ZKJ (jejunostomią końcową) (Pironi 2012). Przyjmuje się, że permanentna konieczność stosowania żywienia pozajelitowego zachodzi, jeśli pozostawiono < 50-70 cm jelita cienkiego z zachowaniem ciągłości okrężnicy lub < 100-150 cm jelita cienkiego z całkowicie usuniętą okrężnicą (Messing 1999, Parish 2015).

Schemat 3. Czynniki etiologiczne wpływające na prawdopodobieństwo zaprzestania żywienia pozajelitowego u chorych z ZKJ (za Messing 1999, zmodyfikowano).



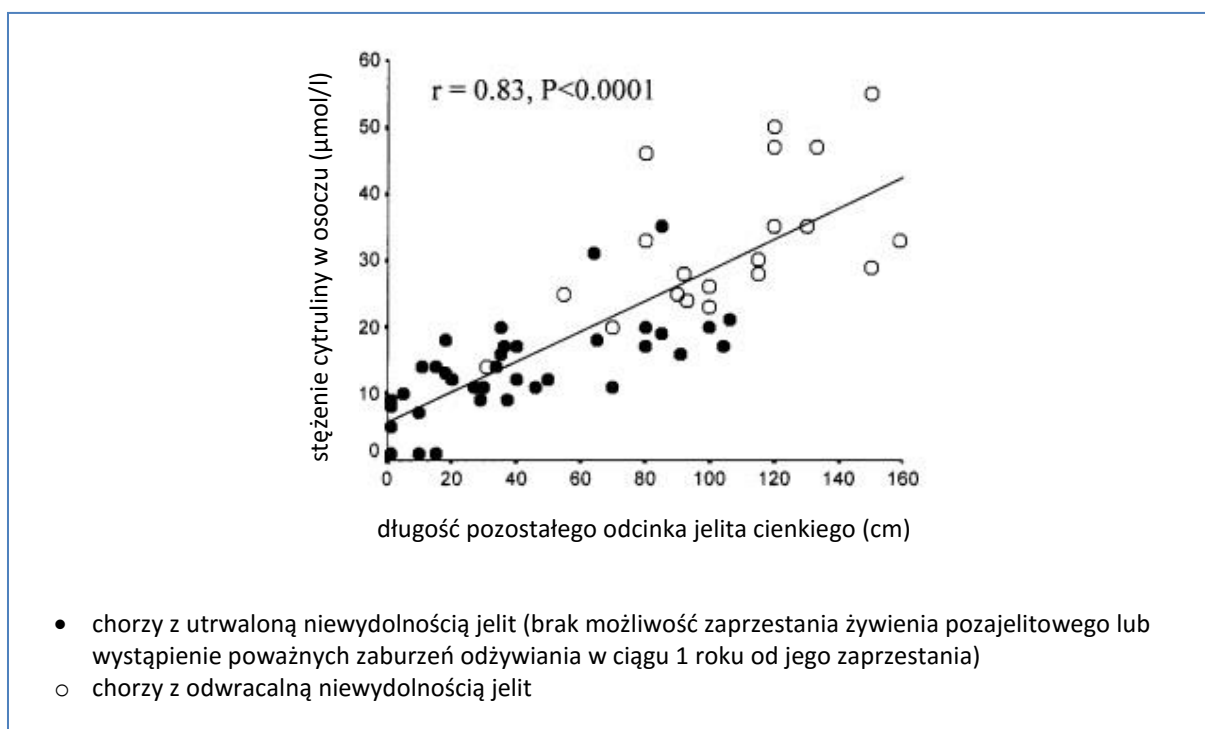
A w zależności od pozostałej długości jelita cienkiego;

B w zależności od obecności lub braku jejunostomii końcowej.

Ważnym czynnikiem powiązanim ze zdolnością do zaprzestania żywienia pozajelitowego u chorych z ZKJ jest stężenie cytruliny w osoczu – cząsteczki wytwarzanej przez śluzówkę jelit będącej także indykatorem masy enterocytów (Crenn 2008, Podolsky 2015). Jak wykazano w próbie Crenn 2000 istnieje korelacja pomiędzy stężeniem cytruliny a długością pozostałej części jelita u chorych z ZKJ ( $p < 0,0001$ ) (Schemat 4). Stężenie to było wyższe u chorych, u których zachowano  $\geq 100$  cm jelita

cienkiego (mediana: 120 cm) w porównaniu z chorymi, u których długość tego odcinka wyniosła < 100 cm (mediana: 35 cm) ( $p < 0,001$ ). Dodatkowo, jak wykazano stężenie cytruliny < 20  $\mu\text{mol/l}$  jest czułym i swoistym markerem (odpowiednio na poziomie 92% i 90%) odwracalności zależności od żywienia pozajelitowego (niewydolności jelit) (Crenn 2000).

Schemat 4. Korelacja pomiędzy stężeniem cytruliny w osoczu a długością pozostałego odcinka jelita cienkiego (za Crenn 2000, zmodyfikowano).



Szacuje się, że około 50% dorosłych chorych z ZKJ może całkowicie zaprzestać żywienia pozajelitowego w ciągu 5 lat od postawienia diagnozy. Z drugiej strony, prawdopodobieństwo zaprzestania żywienia pozajelitowego spada < 6%, jeśli nie zostało osiągnięte w ciągu 2 lat od ostatniej resekcji jelita. Do pozostałych czynników rokowniczych wpływających na zaprzestanie żywienia pozajelitowego należą stopień adaptacji jelita, prawidłowy dobór i stosowanie leków hamujących perystaltykę i wydzielanie, wiek chorych oraz status odżywiania przed podjęciem próby zaprzestania żywienia pozajelitowego (Parish 2015).

Ogółem, przeżywalność wśród pacjentów z ZKJ wzrosła na skutek optymalizacji procesu żywienia pozajelitowego. Oszacowana przez autorów próby Pironi 2012 1-, 5- i 10-letnia przeżywalność pacjentów z ZKJ poddawanych domowemu żywieniu pozajelitowemu wyniosła odpowiednio 91%, 72% i 62%. W chwili obecnej większość zgonów ma miejsce na skutek powikłań długoterminowych żywienia pozajelitowego, sepsy związanej z zakażeniem cewnika (do 70% przypadków) (Hofstetter 2013) oraz PNALD/IFALD (Sulkowski 2014, Winkler 2014).

### 1.3. Aktualna praktyka kliniczna

W chwili obecnej w Polsce u chorych z ZKJ stosowane jest żywienie pozajelitowe, które w okresie pooperacyjnym odbywa się w ramach pobytu pacjenta w jednostce opieki zdrowotnej (oddziale szpitalnym), a po ustabilizowaniu stanu pacjenta może odbywać się w warunkach domowych lub w przypadku chorych, których stan nie pozwala na opiekę domową także w ramach opieki długoterminowej w zakładzie opiekuńczo-leczniczym lub pielęgnacyjno-opiekuńczym (szczegóły dotyczące finansowania tego rodzaju świadczeń ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 3.1. ).

Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych u osób dorosłych należy prowadzić zgodnie z aktualnymi wytycznymi *Polskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu* (POLSPEN).

Zgodnie z wytycznymi POLSPEN żywienie pozajelitowe oznacza podaż białka, energii (węglowodanów, tłuszczy), elektrolitów, witamin, pierwiastków śladowych i wody drogą dożylną w ilościach dostosowanych do zapotrzebowania i stanu metabolicznego pacjenta. Z kolei niekompletne żywienie pozajelitowe to żywienie pozajelitowe niezawierające mikroskładników odżywczych (pierwiastków śladowych i/lub witamin) albo jednego z makroskładników odżywczych (*POLSPEN 2014*).

Zgodnie z kryteriami określonymi przez POLSPEN żywienie pozajelitowe w warunkach domowych:

- wskazane jest u chorych, których nie można w wystarczającym zakresie odżywiać drogą przewodu pokarmowego,
- stan chorego musi pozwalać na wypis ze szpitala i przebywanie w warunkach domowych,
- warunki w domu chorego powinny być na tyle dobre, aby leczenie w domu było dla chorego bezpieczne,
- żywienie domowe nie może pogarszać jakości życia chorego,
- chory lub opiekun chorego musi wyrazić zgodę i zostać przeszkolony w zakresie odpowiedniej metody leczenia żywieniowego,
- chory lub opiekun chorego musi być poinformowany w zrozumiały dla niego sposób o oczekiwanych wynikach leczenia, korzyściach i ryzyku związanym z prowadzeniem leczenia żywieniowego, odpowiedzialności (w tym, w uzasadnionych przypadkach, także o odpowiedzialności finansowej, np. za wypożyczony sprzęt), kosztach oraz alternatywnych metodach leczenia, a następnie wyrazić zgodę na udział w programie leczenia,
- plan leczenia powinien określić cel leczenia żywieniowego,

- przed rozpoczęciem leczenia żywieniowego w domu należy określić potrzeby żywieniowe chorego uwzględniając stan odżywienia, choroby współistniejące, aktywność ruchową, a u dzieci i młodzieży także zapotrzebowanie związane z rozwojem fizycznym (*POLSPEN 2014*).

Jak wskazują wytyczne POLSPEN najważniejszym aspektem kwalifikacji jest określenie celu leczenia i prawidłowy wybór drogi interwencji. Krótkoterminowe cele leczenia obejmują zmniejszenie dolegliwości związanych ze stanem chorobowym, poprawę stanu odżywienia, jakości życia i zwiększenie podaży składników odżywczych, natomiast do celów długoterminowych należą utrzymanie lub poprawę stanu odżywienia, stanu klinicznego, jakości życia i możliwości rehabilitacji, umożliwiające samodzielne funkcjonowanie w społeczeństwie (*POLSPEN 2014*).

Wybierając sposób prowadzenia leczenia żywieniowego należy wybrać najbezpieczniejszą i najbardziej skuteczną drogę dostępu, zapewniającą pokrycie potrzeb żywieniowych chorego. Podczas żywienia pozajelitowego w warunkach domowych stosuje się cewniki lub porty naczyniowe, wprowadzane do żyły głównej przez żyły szyjne, żyłę podobojczykową, żyłę udową lub poprzez operacyjne odślonięcie innego naczynia. Centralny dostęp żylny wytwarza lekarz w warunkach bloku operacyjnego pod monitorem RTG w celu właściwego umiejscowienia końcówki cewnika. Preferowanym centralnym dostępem żylnym jest tunelizowany cewnik permanentny typu Broviac, Hickman lub Groshong. Cewnik do żyły głównej przez żyłę obwodową wprowadza lekarz lub przeszkolona pielęgniarka, jednak nie jest on preferowany z uwagi na stosunkowo duży odsetek powikłań występujących podczas jego stosowania i powinien być stosowany przez jak najkrótszy okres oraz w sytuacji, gdy wytworzenie dostępu centralnego jest niemożliwe. Wprowadzenie cewnika do naczynia żylnego odbywa się w sposób aseptyczny z zachowaniem wszystkich zasad opisanych w standardzie dostępu żylnego (*POLSPEN 2014*).

W celu prawidłowej kwalifikacji chorego do żywienia pozajelitowego w warunkach domowych należy w pierwszej kolejności wykonać pełne badanie przedmiotowe i podmiotowe. Do badań biochemicznych wykonywanych przed rozpoczęciem żywienia pozajelitowego należą wykonywane standardowo badania laboratoryjne – gazometria krwi żyłnej lub tętniczej, morfologia krwi z rozmazem, glikemia, stężenie białka całkowitego, albuminy, mocznika, kreatyniny, bilirubiny, AspAT, AlAT, GGTP, fosfatazy alkalicznej, sodu, potasu, wapnia, magnezu, chlorków, fosforanów, żelaza, triglicerydów, cholesterolu i CRP w surowicy, INR, APTT, badanie ogólne moczu (*POLSPEN 2014*).

Szkolenie w zakresie prowadzenia żywienia pozajelitowego w warunkach domowych powinno obejmować:

- posługiwanie się sprzętem do żywienia pozajelitowego,
- zasady przechowywania i sprawdzania przydatności do użycia preparatów i sprzętu,
- aseptyczne uzupełnianie i podawanie mieszaniny odżywczej,
- podłączanie i odłączanie mieszaniny odżywczej oraz zamykanie cewnika lub portu na okres przerwy,
- ustawianie i kontrolę szybkości wlewu mieszaniny odżywczej,
- zasady opieki nad cewnikiem w żyłę główną,
- zasady posługiwania się pompą infuzyjną w przypadku jej używania,
- zasady zapobiegania, rozpoznawania i postępowania w przypadku wystąpienia powikłań, w tym powikłań metabolicznych, technicznych i septycznych,
- zasad porozumiewania się z lekarzem prowadzącym i zespołem leczenia żywieniowego w domu,
- zasady odżywiania doustnego (jeśli możliwe) i podawania innych leków,
- zasady utylizacji odpadów (*POLSPEN 2014*).

Skład podawanej mieszaniny odżywczej powinien być odpowiedni do potrzeb żywieniowych pacjenta z uwzględnieniem wydolności wątroby i nerek, powinien także uwzględniać ewentualną konieczność włączenia leczenia immunomodulującego. Jeżeli planowane jest dodanie do mieszaniny leków muszą mieć one przebadany wpływ na stabilność przygotowanej mieszaniny – tabele stabilności produktów leczniczych w mieszaninach odżywczych są udostępniane przez producentów surowców do produkcji mieszanin. Chory lub jego opiekun powinien znać skład mieszaniny odżywczej oraz inne złe leki, ich dawkowanie i sposób przyjmowania, co powinno zostać potwierdzone pisemnie. Mieszanina do żywienia pozajelitowego musi być przygotowywana w Pracowni Żywienia Apteki Szpitalnej. Po przeszkoleniu, jeśli to konieczne chory lub jego opiekun mogą uzupełniać w domu mieszaninę o mikroelementy (witaminy, elektrolity, pierwiastki śladowe) (*POLSPEN 2014*).

Wykonywana w trakcie kwalifikacji do żywienia pozajelitowego ocena zapotrzebowania na składniki odżywcze obejmuje określenie zapotrzebowania na białko, energię z podziałem na węglowodany, białko i tłuszcz, pozostałe składniki pokarmowe oraz wodę. Zapotrzebowanie na energię jest traktowane jako „odbicie” wydatku energetycznego. Całkowity wydatek energetyczny (CWE) oznacza sumę podstawowej przemiany materii (ok. 60% CWE), wydatku energii zależnego od aktywności fizycznej (ok. 30% CWE) oraz wydatku zależnego od diety (ok. 10% CWE). Podstawową przemianę materii można obliczyć przy pomocy kalorymetrii pośredniej – metoda ta powinna być stosowana z wyboru, jako tzw. „złoty standard”. Dla potrzeb leczenia żywieniowego przyjmuje się, że zapotrzebowanie energetyczne osoby dorosłej wynosi 25-35 kcal/kg masy ciała/dobę w zależności od stanu klinicznego, ro-

dzaju urazu lub operacji, rodzaju niedożywienia i jego obecności/braku, nasilenia metabolizmu. W warunkach klinicznych całkowite zapotrzebowanie na energię bardzo rzadko przekracza 2 000 kcal/dobę (POLSPEN 2014). W poniższej tabeli przedstawiono zapotrzebowanie na główne składniki odżywcze i zasady ich dawkowania .

Tabela 9. Zapotrzebowanie na główne składniki odżywcze i zasady ich dawkowania (POLSPEN 2014).

Składnik	Procent całkowitej podaży energii	Wartość energetyczna	Podstawowe dawkowanie (g/kg masy ciała/doba)
Białko	15-20%	4 kcal/g	0,8-1,5
Węglowodany	40-60%	4 kcal/g	maksymalnie 5
Tłuszcze	20-50%	9 kcal/g	0,8-1,5

Z kolei podstawowe zapotrzebowanie na wodę można określić według wzoru:

$$\text{Zapotrzebowanie} = 10 \cdot 100 \text{ ml} + 10 \cdot 50 \text{ ml} + (\text{masa ciała} - 20) \cdot 20 \text{ ml}$$

U ciężko chorych podaż wody powinna być planowana w oparciu o dobowy bilans płynów. Chorym nie wolno podawać czystej wody, a stosowane płyny krystaliczne zawierają elektrolity. Podaż elektrolitów powinna zapewniać utrzymanie prawidłowych stężeń sodu, potasu, wapnia, magnezu i fosforanów, uwzględniając podstawowe zapotrzebowanie przedstawione w poniższej tabeli oraz utratę drogą patologiczną (np. na skutek biegunki, wymiotów, przetoki przewodu pokarmowego) (POLSPEN 2014).

Tabela 10. Podstawowe zapotrzebowanie na elektrolity (POLSPEN 2014).

Składnik	Zapotrzebowanie (mmol/kg/dobę)
Sód	0,5-2
Potas	0,5-2
Magnez	0,1
Wapń	0,1
Fosforany	0,1-0,5

W celu oceny skuteczności leczenia, objawów niepożądanych oraz stanu zdrowia należy monitorować chorych żywionych pozajelitowo w warunkach domowych, co powinno odbywać się zgodnie z indywidualnym planem leczenia. Wizyty kontrolne (lekarza i pielęgniarki) mogą odbywać się w poradni lub domu pacjenta, nie rzadziej niż co 3 miesiące lub w przypadkach nagłych. W przypadku

wystąpienia powikłań leczenia żywieniowego w warunkach domowych, powikłań choroby podstawowej lub innych chorób uniemożliwiających bezpieczne kontynuowanie leczenia w warunkach domowych, chory musi być hospitalizowany w oddziale szpitalnym wyspecjalizowanym w zakresie prowadzenia żywienia pozajelitowego i dojelitowego, zapewniającym odpowiednie leczenie powikłań (*POLSPEN 2014*).

Żywienie pozajelitowe chorych może być zakończone wyłącznie w chwili, gdy:

- potrzeby żywieniowe chorego mogą być pokryte przez odżywianie drogą przewodu pokarmowego,
- jeśli chory nie życzy sobie jego kontynuowania,
- jeśli chory i lekarz uznają, że dalsze kontynuowanie leczenia żywieniowego nie przyniesie choremu oczekiwanych korzyści,

a decyzja i powody zakończenia leczenia żywieniowego muszą być odnotowane w dokumentacji medycznej chorego. Leczenie żywieniowe może także zostać czasowo przerwane w przypadku wystąpienia powikłań terapii lub pogorszenia stanu zdrowia chorego, które uniemożliwiają jego bezpieczną kontynuację (*POLSPEN 2014*).

#### 1.4. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii zespołu krótkiego jelita

Poniżej przedstawiono zalecenia kliniczne dotyczące terapii chorych z zespołem krótkiego jelita, odnalezione w wyniku przeglądu internetowych portali medycznych oraz stron organizacji i stowarzyszeń medycznych. Informacje te odnaleziono w wytycznych i zaleceniach:

- panelu ekspertów *Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego* (Kunecki 2016),
- *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) (ESPEN 2009, ESPEN 2016),
- *Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin* (DGEM), *Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz* (GESKES), *Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung* (AKE), *Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten* (DGVS) (Lamprecht 2014).

Opracowane w 2016 r. przez panel ekspertów ***Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego*** wytyczne odnośnie kryteriów leczenia teduglutydem chorych z zespołem krótkiego jelita (część I – chorzy rokujący uwolnienie od żywienia pozajelitowego) wskazują, że kwalifikacja do leczenia teduglutydem powinna być prowadzona w ośrodkach domowego żywienia pozajelitowego, kompleksowo zajmujących się leczeniem niewydolności przewodu pokarmowego, w których zostanie podjęte to leczenie. W opinii ekspertów ośrodki te posiadają odpowiednie doświadczenie i wiedzę gwarantującą właściwą kwalifikację i bezpieczeństwo leczenia oraz umożliwiają koordynację pozwalającą na uzyskanie najlepszej możliwej skuteczności leku (Kunecki 2016). Poniżej zamieszczono szczegółowe wytyczne ekspertów, obejmujące sposób kwalifikacji, kryteria włączenia do leczenia, zasady jego monitorowania oraz kryteria oceny jego skuteczności i zakończenia leczenia wraz z uzasadnieniem.



Tabela 11. Kryteria leczenia teduglutydem chorych z zespołem krótkiego jelita - wytyczne panelu ekspertów Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego. Część I - chorzy rokujący uwolnienie od żywienia pozajelitowego (Kunecki 2016).

	Kryterium	Uzasadnienie
<b>Charakterystyka chorych i kryteria kwalifikacji</b>	1) wiek $\geq$ 18 lat;	Teduglutyd jest zarejestrowany do leczenia pacjentów dorosłych. Panel ekspertów posiada doświadczenie i wiedzę w zakresie leczenia chorych dorosłych i z tego powodu poniższe kryteria leczenia ustalono dla pacjentów powyżej 18 roku życia.
	2) objętość ŻP $\leq$ 12 l/tydz.;	Podczas badań III fazy wykazano, że u większości pacjentów otrzymujących teduglutyd możliwe było osiągnięcie odpowiedzi klinicznej polegającej na zmniejszeniu zależności od ŻP. Najlepsze efekty obserwowano u chorych z zachowaną ciągłością przewodu pokarmowego i jelitem grubym oraz zależnych od ŻP w stopniu mniejszym od 7 litrów/tydzień, a klinicznie znaczące zmniejszenie zależności od płynów i elektrolitów stwierdzono w przypadku podaży mniejszej niż 15 litrów w ciągu tygodnia (Fujioka 2012, Iyer 2013, Iyer 2014, Jeppesen 2011, Jeppesen 2012, Jeppesen 2012a, O'Keefe 2013, Schwartz 2016, Seidner 2013). U chorych, którzy uzyskali autonomię pokarmową średnia podaż ŻP wynosiła mniej niż 13,4 l/tydzień (Jeppesen 2014). Średnie tygodniowe zmniejszenie objętości płynów wyniosło 4,4 litry (w grupie placebo: 2,0 litra), redukcja dni żywienia: średnio 1 dzień (Jeppesen 2012).
	3) długość pozostałego odcinka jelita cienkiego nie mniejsza, niż 120 cm przy enterostomii końcowej; (nie określono minimalnej długości jelita cienkiego przy zachowaniu ciągłości przewodu pokarmowego), lub poziom cytruliny $<$ 20 $\mu$ mol/L oceniane $>$ 24 miesiące od ostatniego zabiegu rekonstrukcyjnego;	Zespół krótkiego jelita (ZKJ) charakteryzuje się biegunką, zaburzeniami równowagi płynowo-elektrolitowej i utratą masy ciała. Po wycięciu jejunum, jelito kręte jest w stanie przejąć większość funkcji wchłaniania, natomiast proces adaptacji po wycięciu jelita krętego podobnej długości jest znacznie mniej efektywny (Sobotka 2014). Usunięcie zastawki krętniczko-kątniczej prowadzi do skrócenia czasu pasażu treści pokarmowej i zwiększa ryzyko wstecznej kolonizacji jelita cienkiego przez bakterie. Większość autorów wskazuje, że nie istnieje możliwość pełnej adaptacji przewodu pokarmowego i zależność od żywienia pozajelitowego utrzymuje się do końca życia, jeśli długość pozostałego jelita cienkiego (licząc od mięśnia wieszadłowego dwunastnicy tzw. więzadła Treitzza) wynosi: <ol style="list-style-type: none"> <li>w przypadku resekcji i wytworzenia jejunostomii końcowej <math>&lt;</math> 100 cm</li> <li>w przypadku resekcji i odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego poprzez wykonania zespolenia jelita czczego i jelita grubego: <math>&lt;</math> 70 cm</li> <li>w przypadku resekcji i odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego poprzez wykonania zespolenia jelita czczego i jelita grubego: <math>&lt;</math> 35 cm (Sobotka 2014).</li> </ol> W przypadku braku informacji o długości pozostawionego odcinka przewodu pokarmowego w protokole operacyjnym lub karcie wypisowej, konieczne jest wykonanie badań obrazowych (RTG, tomografia komputerowa, endoskopia), które pozwolą ocenić długość jelita. W celu oceny zdolności absorpcyjnej przewodu pokarmowego możliwe jest również wykorzystanie pomiaru osoczowego, poposiłkowego stężenia cytruliny. Jest ona bowiem biomarkerem funkcjonalności enterocytów. Minimalne stężenie na poziomie około 20 $\mu$ mol/L oznacza poprawną czynność

Kryterium	Uzasadnienie
4) brak możliwości dalszej rekonstrukcji chirurgicznej przewodu pokarmowego i zależność od ŻP > 12 miesiące od ostatniego zabiegu resekcyjnego lub rekonstrukcyjnego;	przewodu pokarmowego, jak chodzi o wchłaniane składników odżywczych ( <i>Crenn 2000, Curis 2007</i> ). Zgodnie w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN) w każdym przypadku niewydolności przewodu pokarmowego z zachowanym wyłączonym odcinkiem jelita (najczęściej okrężnicy), należy dążyć do odtworzenia (rekonstrukcji) jego ciągłości, gdyż może to umożliwić uzyskanie poprawy wchłaniania jelitowego. Dopiero w przypadku wyczerpania możliwości interwencji chirurgicznej można pozostać jedynie przy leczeniu farmakologicznym ( <i>ESPEN 2009a</i> ).
5) zoptymalizowana i ustabilizowana dożylna i do przewodu pokarmowego podaż płynów i pokarmów, tj. udokumentowany w historii choroby brak możliwości zmniejszenia objętości ŻP na tydzień o co najmniej 20%, w okresie nie krótszym niż 12 miesięcy;	W obu badaniach randomizowanych III fazy kryterium włączenia do badania była co najmniej dwunastomiesięczna zależność od ŻP. Wynikało ono z obserwacji przebiegu naturalnego procesu adaptacji jelita, który w pierwszym roku po resekcji jest najintensywniejszy. Przed włączeniem terapii pacjenci wymagali optymalizacji i stabilizacji ŻP i podaży doustnej, zwłaszcza w zakresie płynów, pod kontrolą diurezy dobowej tak, aby później obserwowane zmiany bilansu wodnego można było interpretować jako wynik poprawy wchłaniania jelitowego pod wpływem leku ( <i>Jeppesen 2011, Jeppesen 2012</i> ).
6) stabilny stan po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym;	Pacjent powinien znajdować się w stabilnym okresie po procesie adaptacji jelitowej – jest to wymóg europejskiego wskazania rejestracyjnego dla teduglutylu ( <i>ChPL Revestiv<sup>®</sup> 2015</i> ).
7) perspektywa wieloletniego przeżycia;	Zgodnie w wytycznych ESPEN długoterminowe ŻP wskazane jest u chorych z przedłużającym się uszkodzeniem przewodu pokarmowego, który uniemożliwia przyjmowanie substancji odżywczych w ilości niezbędnej do życia ( <i>ESPEN 2009a</i> ). ŻP w warunkach domowych nie jest zalecane u nieuleczalnych chorych oraz w przypadku podejrzenia krótkiego czasu przeżycia. Ogólna wydolność i sprawność fizyczna chorego koreluje z rokowaniem co do czasu przeżycia, możliwości rehabilitacji i odległych wyników leczenia. Przyjęto, że wynik w skali Karnofskiego dla tych chorych powinien być wyższy niż 60 punktów. Ważna jest kontrola objawów oraz uświadomienie pacjentom ograniczeń takiego leczenia.
8) stan sprawności w skali Karnofsky'ego > 60 pkt.	Zgodnie w wytycznych ESPEN długoterminowe ŻP wskazane jest u chorych z przedłużającym się uszkodzeniem przewodu pokarmowego, który uniemożliwia przyjmowanie substancji odżywczych w ilości niezbędnej do życia ( <i>ESPEN 2009a</i> ). ŻP w warunkach domowych nie jest zalecane u nieuleczalnych chorych oraz w przypadku podejrzenia krótkiego czasu przeżycia. Ogólna wydolność i sprawność fizyczna chorego koreluje z rokowaniem co do czasu przeżycia, możliwości rehabilitacji i odległych wyników leczenia. Przyjęto, że wynik w skali Karnofskiego dla tych chorych powinien być wyższy niż 60 punktów. Ważna jest kontrola objawów oraz uświadomienie pacjentom ograniczeń takiego leczenia.
<b>Określenie czasu leczenia</b>  1) Skuteczność leczenia teduglutylem należy ocenić najpóźniej po upływie 6 miesięcy i następnie co 6 miesięcy do zakończenia leczenia.  2) Skuteczność leczenia oznacza zmniejszenie objętości ŻP o co najmniej 20%, w okresie 6 miesięcy,	W badaniach III fazy, zarówno podstawowych, jak i ich rozszerzeniach, u większości chorych stosujących teduglutylud udało się osiągnąć odpowiedź kliniczną polegającą na zmniejszeniu zależności od ŻP ( <i>Fujioka 2012, Iyer 2013, Iyer 2014, Jeppesen 2011, Jeppesen 2012, Jeppesen 2012a, O'Keefe 2013, Schwartz 2016, Seidner 2013</i> ), a u 16 spośród 134 pacjentów (12%) leczenie to doprowadziło do przywrócenia autonomii pokarmowej ( <i>Jeppesen 2014</i> ). Klinicznie znaczące efekty leczenia stwierdzano nie wcześniej aniżeli po 8 tygodniach, dlatego też przyjęto konieczność oceny skuteczności nie później niż po 6 miesiącach. Jest to zgodne z zapisem rejestracyjnym teduglutylu, w którym oceny skuteczności dokonuje się po 6 miesiącach leczenia, a leczenie przerywa się, gdy u pacjenta nie uzyskuje ogólnej poprawy stanu klinicznego ( <i>ChPL Revestiv<sup>®</sup> 2015</i> ).  Kryterium skuteczności leczenia określono jako zmniejszenie objętości ŻP o co najmniej 20%, w okresie 6 miesięcy licząc w sposób skumulowany od początku leczenia. Takie kryterium przyjęto na podstawie założeń z badań randomizowanych III fazy, w których skuteczność leczenia oznaczała redukcję

Kryterium	Uzasadnienie
<p>licząc w sposób skumulowany od początku leczenia.</p> <p>3) Leczenie teduglutydem zostanie zakończone po okresie 2 miesięcy od zakończenia żywienia pozajelitowego przy potwierdzeniu autonomii pokarmowej. Czas terapii nie przekracza 2,5 roku.</p> <p>4) Brak skuteczności leczenia oznacza odstawienie leczenia teduglutydem.</p>	<p>tygodniowej objętości ŻP o minimum 20% wartości wejściowej (<i>Jeppesen 2011, Jeppesen 2012</i>).</p> <p>Szczególną uwagę zwrócono na 16 chorych, którzy w efekcie leczenia teduglutydem odzyskali autonomię pokarmową (<i>Jeppesen 2014</i>). Opisany w tej pracy profil pacjenta uwzględnia wnioski z analizy tej grupy chorych. Na podstawie polskich doświadczeń pochodzących z obserwacji pacjentów, którzy zakończyli terapię teduglutydem oraz opublikowanych przypadków klinicznych przyjęto założenie, że możliwe jest uzyskanie całkowitej niezależności od ŻP bez dalszego wsparcia terapeutycznego teduglutydem (<i>Compher 2011, Compher 2015</i>). Utrzymanie długotrwałej autonomii pokarmowej – mimo zaprzestania podawania leku – jest potwierdzone u czterech pacjentów polskich (częściowo opublikowane dane; <i>Compher 2011</i>) oraz u innych badaczy (<i>Compher 2015</i>). Dlatego założono, że przy odpowiednim dostosowaniu profilu pacjentów kwalifikowanych do leczenia teduglutydem, odzyskanie autonomii pokarmowej (równoznaczne z zaprzestaniem suplementacji pozajelitowej) i jej utrzymanie po odstawieniu leku jest wysoce prawdopodobne.</p>
<p><b>Kryteria dyskwalifikacji z leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) BMI &lt; 16,</li> <li>2) nadwrażliwość na teduglutyd, lub tetracykliny;</li> <li>3) wykryty lub podejrzewany nowotwór złośliwy;</li> <li>4) niezakończony okres obserwacji onkologicznej po radykalnym leczeniu przeciwnowotworowym, według kryteriów NCCN;</li> <li>5) nowotwory przewodu pokarmowego, w tym również wątroby i dróg żółciowych w wywiadzie w trakcie ostatnich pięciu lat;</li> <li>6) polipy jelita grubego, o ile nie zostały usunięte podczas kolonoskopii;</li> <li>7) ciężką niewydolność wątroby ( B i C wg skali Child’a);</li> <li>8) istotne klinicznie zwężenie, lub niedrożność przewodu pokarmowego;</li> <li>9) obecność aktywnej choroby Crohna wymagającej leczenia immunosupresyjnego w okresie ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>10) enteropatia poradiacyjna 4 stopnia;</li> <li>11) ciężkie klinicznie niestabilne choroby innych układów (np. układu oddechowego, endokrynologiczne, OUN, zakażenia);</li> </ol>	<p>Przeciwwskazania dla stosowania teduglutylidu są opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz są pochodną bezpieczeństwa leczenia wyrażonego w ogólnych zasadach prowadzenia badań klinicznych.</p>

	Kryterium	Uzasadnienie
<b>Kryteria przerwania leczenia</b>	12) ciężkie postaci chorób układowych; 13) ciąża i karmienie piersią.  1) wystąpienie przeciwwskazań do leczenia teduglutydem; 2) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO $\geq 3$ stopnia; 3) brak skuteczności terapii; 4) rozpoznanie choroby nowotworowej; 5) ciąża.	
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	1) utrzymanie autonomii pokarmowej, po odstawieniu teduglutylidu; 2) przekroczenie czasu trwania terapii w programie-2,5 roku.	
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	1) pomiar masy ciała i BMI;  2) pomiar długości i konfiguracji przewodu pokarmowego z uwzględnieniem następujących badań: badanie kontrastowe przewodu pokarmowego lub obraz śródoperacyjny (z opisu operacji resekcyjnej);  3) morfologia krwi z rozmazem, stężenie i klirens kreatyniny, mocznik, aktywność AlAT i AspAT, stężenie bilirubiny, stężenie sodu i potasu oraz wapnia w surowicy; albumina; fosfataza alkaliczna, CRP (badania wykonane w ciągu ostatnich 2 tygodni), $\beta$ HCG (w dniu włączenia do programu);  4) gastroscopia (wykonana w ciągu ostatnich 4 tygodni);  5) kolonoskopia (wykonane w ciągu ostatnich 6	Utrzymanie masa ciała jest podstawowym parametrem wskazującym na wydolność funkcji absorpcyjnej jelita. Pochodną tego parametru jest wskaźnik masy ciała - BMI. Jeśli jego wartość jest poniżej krytycznej wartości 16, wskazuje to na niewłaściwe prowadzenie żywienia pozajelitowego (suboptymalny program lub nieprawidłowa podaż). Korekta postępowania jest priorytetem w przypadku kwalifikacji do leczenia teduglutydem.  Uzyskanie wiarygodnego pomiaru długości pozostawionego jelita jest możliwe jedynie śródoperacyjnie. Jeśli brak jest takiej informacji w protokole operacyjnym nie wydaje się uzasadnione wykonywanie laparotomii jedynie w celu pomiaru długości jelita do kwalifikacji do leczenia teduglutydem. W takiej sytuacji dopuszczalna jest pośrednia metoda pomiaru długości jelita, jaką jest badania kontrastowe.  Wykonanie badań endoskopowych ma na celu w pierwszej kolejności wykluczenie choroby nowotworowej (zmian złośliwych lub łagodnych mogących ulec progresji do zmian złośliwych). Istotne jest także wykluczenie lub wyleczenie chorób nienowotworowych, których objawy mogą być maskowane przez objawy uboczne terapii teduglutydem. Badania endoskopowe nie muszą być wykonane w ośrodku kwalifikującym do leczenia, ale także w innych ośrodkach prowadzących terapię, pod warunkiem, że pracownia, w której są wykonywane gwarantuje ich jakość.

	Kryterium	Uzasadnienie
<b>Schemat dawkowania leku w programie</b>	miesiący); 6) USG jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni).	Celem tego badania jest wykluczenie choroby nowotworowej oraz pośrednia ocena uszkodzenia wątroby (stłuszczenie, powiększenie itp.). Badanie USG jest jedynie badaniem przesiewowym i w razie wątpliwości obowiązuje wykonanie pełnej diagnostyki w tym tomografii komputerowej.
	Lek podaje się podskórnie wg zaleceń zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego w dawce 0,05 mg/kg/dobę.	Dawkowanie teduglutylidu i sposób modyfikowania dawkowania oraz zasady czasowego wstrzymywania podawania leku w programie zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Sposób samodzielnego przygotowania i podania leku po uprzednim dokładnym poinstruowaniu przez odpowiedzialny personel medyczny jest w tym dokumencie dokładnie opisany ( <i>ChPL Revestive® 2015</i> ).
<b>Monitorowanie leczenia</b>	1) monitorowanie przebiegu leczenia odbywa się poprzez planowe wizyty co 2 miesiące do zakończenia programu, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. <math>\beta</math> HCG (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę); wymagane jest stosowanie antykoncepcji;</li> <li>b) ocena stanu klinicznego oraz badań laboratoryjnych, wykonanych w ramach programu domowego żywienia pozajelitowego, w ośrodku realizującym program;</li> </ul>	Okres kontroli co 2-3 miesiące jest standardowym postępowaniem w większości ośrodków zajmujących się żywieniem pozajelitowym. Zapewnia on bezpieczeństwo dla stabilności metabolicznej chorych. Zdecydowano o okresie 2 miesięcznym ze względu na zakładaną dynamikę sytuacji metabolicznej chorego w trakcie leczenia teduglutylidem wynikającej z poprawy czynności absorpcyjnej jelita.
	2) wizyty dodatkowe, w przypadku redukcji żywienia pozajelitowego - wizyta kontrolna po 2 tygodniach; <ul style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie Na w moczu;</li> <li>b) 48-godzinna zbiórka moczu;</li> </ul>	W przypadku redukcji żywienia pozajelitowego istnieje ryzyko destabilizacji gospodarki wodno-elektrolitowej, energetycznej i białkowej organizmu. Powyższe badania stanowią podstawową ocenę gospodarki wodno-elektrolitowej. Ponadto należy ocenić stan kliniczny, samopoczucie i masę ciała chorego oraz objawy z przewodu pokarmowego, w tym pojawienie się bólu brzucha, biegunek lub innych objawów.
	3) po odstawieniu teduglutylidu - wizyta kontrolna po 2 miesiącach;	Odstawienie żywienia pozajelitowego wymaga co najmniej takiej czujności, jak redukcja ilości mieszanej żywności. Konieczna jest kontrola w celu oceny stabilności metabolicznej jako dowodu odzyskania i utrzymania sprawności przewodu pokarmowego. Stabilność kliniczna i biochemiczna po okresie 2 miesięcy od odstawienia żywienia pozajelitowego pozwala zaprzestać dalszych kontroli.
	4) kolonoskopia i USG jamy brzusznej w trakcie trwania programu, 1 raz w roku.	Badania te zalecane są ze względu na możliwość rozwój nowotworu. Nie ma dowodów na karcinogenne działanie leku, jednakże ze względu na teoretyczną możliwość przyspieszenia promocji lub progresji nowotworu zaleca się zwiększoną czujność onkologiczną.
<b>Zakończenie programu</b>	1) Wizyta kontrolna 2 miesiące po odstawieniu teduglutylidu, w przypadku utrzymania autonomii pokarmowej;	Wizyta kontrolna powinna odbyć się 2 miesiące po odstawieniu teduglutylidu, w przypadku utrzymania autonomii pokarmowej. Jeżeli po odstawieniu teduglutylidu pacjent traci autonomię pokarmową, istnieje możliwość powrotu do leczenia teduglutylidem, jednakże całkowity czas leczenia w programie

Kryterium	Uzasadnienie
mowej; 2) Jeżeli po odstawieniu teduglutylu pacjent traci autonomię pokarmową, powracamy do leczenia teduglutylidem, maksymalnie do 2,5 roku terapii;	ma nie przekraczać 2,5 roku.

Eksperti **European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)** w wytycznych dotyczących prowadzenia żywienia pozajelitowe w gastroenterologii wskazują, że celem żywienia pozajelitowego u chorych z ZKJ jest podtrzymanie i/lub poprawa stanu odżywienia, regulacja bilansu wodno-elektrolitowego i podniesienie jakości życia. Składniki żywienia pozajelitowego powinny odpowiadać indywidualnemu zapotrzebowaniu pacjenta. Powinny także być zależne od rozległości utraty jelita i nieprawidłowości wchłaniania (*malabsorption*), które wpływają na zapotrzebowanie na składniki energetyczne i aminokwasy, a w szczególności na zapotrzebowanie na wodę, elektrolity i sole mineralne (stopień zaleceń B). Każdy cykl żywienia pozajelitowego (zwykle nocny) powinien być kompletny, powinno się także uwzględnić dopasowanie pod względem liczby cykli w tygodniu (stopień zaleceń C). Żywienie pozajelitowe, zwłaszcza w warunkach domowych, powinno być traktowane jako żywienie kompletne niewykluczające (*complementary non-exclusive nutrition*), które może być zawężone do najniższego poziomu zapewniającego prawidłową odbudowę składu ciała. Obecnie nie zaleca się stosowania szczególnych mieszanin składników *per se*, należy jednak podawać wszystkie składniki odżywcze, tak by zapobiegać niedoborom i zapewniać właściwą podaż białka/energii (stopień zaleceń B) (*ESPEN 2009*).

W terapii chorych z zespołem krótkiego jelita eksperci ESPEN wyróżnili trzy fazy: pooperacyjną, adaptacyjną i okres leczenia podtrzymującego, w odniesieniu do których sformułowano szczegółowe zalecenia. W fazie pooperacyjnej głównym celem jest zapewnienie równowagi hemodynamicznej, poprzez dostarczanie wody i elektrolitów (np. dożylnego roztworu soli fizjologicznej lub zbilansowanego roztworu elektrolitów tj. roztwór Hartmanna lub Ringera, 1-4 l/dzień, w zależności od rozległości wycięcia jelita) (stopień zaleceń B). Większość chorych wymaga żywienia pozajelitowego w trakcie pierwszych 7-10 dni po resekcji, jednak nie powinno być ono rozpoczynane dopóki pacjent nie jest hemodynamicznie stabilny. W fazie adaptacyjnej wytyczne zalecają, aby właściwe leczenie dojelitowe i/lub doustne było rozpoczynane niezwłocznie i stopniowo nasilane w zależności od tolerancji jelita i pacjenta. Szczególną uwagę należy zwrócić na równowagę sodu, potasu i magnezu, a doustne nawadnianie pacjentów z jejunostomią powinno zawierać roztwór zastępczy glukozy i soli fizjologicznej (o stężeniu sodu  $\geq 90$  mmol/l) (stopień zaleceń A). W zależności od długości pozostawionej części jelita i jego anatomii (zachowania odbytnicy lub nie), chorzy z ZKJ mogą wymagać długoterminowego leczenia pozajelitowego (stopień zaleceń B). Jak zauważają eksperci u części chorych główna trudność w okresie leczenia podtrzymującego wiąże się z stabilizacją bilansu wodnego i elektrolitowego, natomiast u niektórych chorych (zwykle z pozostawioną odbytnicą) hiperfagia adaptacyjna i adaptacja jelita mogą wystarczająco poprawiać stan odżywienia, a żywienie pozajelitowe może być ograniczone lub zaprzestane (stopień zaleceń B) (*ESPEN 2009*).

W przypadku podawania hormonu wzrostu i glutaminy chorym z ZKJ uzyskiwano rozbieżne wyniki – działania niepożądane związane z podawaniem hormonu wzrostu mogą wpływać na jakość życia. Z tego względu eksperci nie zalecają rutynowego stosowania tych interwencji. Autorzy wytycznych zaznaczają także, że w chwili ich opracowywania dane dotyczące wpływu glukagonopodobnego peptydu 2 (**teduglutytu**) były ograniczone, a tego typu leczenie powinno być stosowane w ramach kontrolowanych badań klinicznych (stopień zaleceń B) (*ESPEN 2009*).

Opublikowane w 2016 r. wytyczne ESPEN dotyczące postępowania w przewlekłej niewydolności jelit u osób dorosłych (której jedną z przyczyn może być zespół krótkiego jelita), wskazują w części ogólnej na konieczność ścisłego monitorowania programów żywienia pozajelitowego w warunkach domowych tj. zapewnienie jego prowadzenia zgodnie z zasadami EBM (*evidence-based medicine*), zapobiegania komplikacjom, w tym zakażeniom związanym z cewnikiem i powikłaniom metabolicznym oraz zapewnienia możliwie najlepszej jakości życia pacjentów (stopień zaleceń: bardzo niski). Terapia ta może być rozpoczęta u chorych z potwierdzoną niewydolnością jelit, którzy pomimo zastosowania wszystkich możliwych środków medycznych narażeni są na niedożywienie i/lub odwodnienie (stopień zaleceń: bardzo niski). Przed rozpoczęciem terapii pacjent powinien być stabilny metabolicznie, psychicznie i emocjonalnie gotowy do rozpoczęcia leczenia i posiadać odpowiednie warunki mieszkaniowe (stopień zaleceń: bardzo niski). Chorym należy zapewnić dostęp do pomp lub innych urządzeń i produktów o właściwym poziomie bezpieczeństwa (stopień zaleceń: bardzo niski), a chorzy/ich opiekunowie powinni zostać przeszkoleni w zakresie ich stosowania, a także otrzymać pisemne wytyczne. Przeszkolenie może odbywać się w domu lub w szpitalu (stopień zaleceń: bardzo niski). Rekomendowane jest utrzymywanie regularnego kontaktu pacjenta z zespołem do spraw żywienia pozajelitowego w warunkach domowych, w zależności od stanu pacjenta i jego potrzeb (stopień zaleceń: bardzo niski), a także regularne przeprowadzanie badań laboratoryjnych w okresach zbliżonych do czasu podania mieszanin (stopień zaleceń: bardzo niski). Jakość życia chorych powinna być oceniana w regularnych odstępach za pomocą zwalidowanych narzędzi, co jest częścią opieki klinicznej. Jakość opieki medycznej powinna podlegać ocenie zgodnie z określonymi kryteriami (stopień zaleceń: bardzo niski). Eksperci zalecają ponadto, aby zachęcać chorych do współpracy z organizacjami *non-profit*, które mogłyby udzielić im wsparcia, zapobiegając m.in. depresji (stopień zaleceń: bardzo niski) (*ESPEN 2016*).

W części wytycznych ESPEN dotyczącej sposobu przygotowania mieszanin do żywienia pozajelitowego wskazano, że zapotrzebowanie na białko i energię powinno być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta z przewlekłą niewydolnością jelit w oparciu o ich charakterystykę (np. określając możliwość wchłaniania w jelitach w oparciu o anatomię przewodu pokarmowego i/lub schorzenie leżące



u podstaw niewydolności) oraz ich specyficzne potrzeby (np. choroba o ostrym przebiegu, niedożywienie białkowe), a adekwatność zastosowanego schematu powinna być oceniana w oparciu o parametry kliniczne, antropometryczne i biochemiczne (stopień zaleceń: bardzo niski). Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi (który powinien wynosić < 180 mg/dl (10 mmol/l) w czasie podania mieszanki) i prawidłowej wartości HbA1c (jeśli pacjent jest cukrzykiem) (stopień zaleceń: bardzo niski). Z powodu braku dowodów naukowych nie jest możliwe wydanie rekomendacji dotyczącej dodawania insuliny do mieszanin do żywienia pozajelitowego u pacjentów z hiperglikemią (stopień zaleceń: bardzo niski). U chorych całkowicie zależnych od żywienia pozajelitowego zaleca się dodawanie do mieszanin emulsji tłuszczowej w minimalnej dawce 1g/kg/tydzień zawierającej niezbędne kwasy tłuszczowe, w celu zapobiegnięcia ich niedoborom (stopień zaleceń: bardzo niski). Pacjenci długoterminowo poddawani DŻP z powodu przewlekłej niewydolności jelit bez występujących powikłań metabolicznych mogą być bezpiecznie leczeni mieszaniną suplementowaną o nie więcej niż 1 g/kg/dzień emulsji lipidowej pozyskiwanej z ziaren sojowych (stopień zaleceń: bardzo niski). Należy regularnie monitorować oznaki i objawy odwodnienia, poziom płynów, wyniki badań laboratoryjnych i dobowej zbiórki moczu oraz okresowo dopasowywać poziom suplementacji płynami, w celu zapobiegnięcia wystąpienia przewlekłej choroby nerek (stopień zaleceń: bardzo niski). Formuła mieszaniny stosowanej w HPN powinna być dostosowana, tak by osiągać znormalizowane wyniki badań laboratoryjnych związanych z poziomem płynów, elektrolitów i soli mineralnych (stopień zaleceń: bardzo niski). Ponadto zaleca się regularne monitorowanie równowagi kwasowo-zasadowej (stężenia chlorków i wodorowęglanów w osoczu) u chorych długoterminowo leczonych DŻP z uwagi na ryzyko wystąpienia kwasicy lub alkalozji metabolicznej (stopień zaleceń: bardzo niski) oraz oznak i objawów niedoboru witamin lub toksyczności (stopień zaleceń: bardzo niski). Należy oznaczyć wyjściowe stężenie witamin i mikroelementów w osoczu, a następnie powtarzać pomiar przynajmniej raz do roku (stopień zaleceń: bardzo niski). Dawki stosowane w suplementacji witaminowej i droga jej podania powinny być dopasowane do potrzeb pacjenta (stopień zaleceń: bardzo niski). Nie zaleca się rutynowego dodawania pojedynczych aminokwasów (glutaminy, cysteiny, tauryny) do mieszanin stosowanych w DŻP (stopień zaleceń: niski) (ESPEN 2016)

Wytyczne ESPEN zawierają ponadto część poświęconą szeroko rozumianej rehabilitacji chorych z przewlekłą niewydolnością jelit, a wśród niej wyróżnionej grupy chorych z ZKJ. Pacjentom tym zaleca się spożywanie diety pełnoskładnikowej i kompensację niedożywienia hiperfagią (stopień zaleceń: niski). Chorym z ZKJ, u których zachowano ciągłość okrężnicy zaleca się spożywanie diety bogatej w węglowodany złożone oraz ubogotłuszczowej, podczas gdy w opinii ekspertów stosunek tłuszczu do węglowodanów w diecie wydaje się mniej istotny w przypadku chorych z usuniętą okrężnicą (stopień zaleceń: niski). Ponadto wśród chorych z ZKJ z zachowaną okrężnicą zaleca się stosowanie diety

bogatej w trójglicerydy o pośredniej długości łańcucha, gdyż w porównaniu do diety zawierającej trójglicerydy długołańcuchowe charakteryzuje się ona większym zyskiem energetycznym (stopień zaleceń: niski). u chorych przyjmujących posiłki o obniżonej zawartości tłuszczu lub w których wyeliminowano trójglicerydy długołańcuchowe należy monitorować potencjalne ryzyko niedoboru niezbędnych kwasów tłuszczowych oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (stopień zaleceń: niski). Nie zaleca się stosowania rozpuszczalnych włókien (np. pektyn) celem zwiększenia wchłaniania jelitowego (stopień zaleceń: niski). Dodatkowo nie zaleca się wykluczenia laktozy z diety osób z ZKJ, jeśli jej nietolerancja nie została udokumentowana klinicznie (stopień zaleceń: niski). W przypadku osób z skrajną postacią ZKJ z ryzykiem niedożywienia sugeruje się suplementację doustnymi izotonicznymi nutraceutykami (stopień zaleceń: niski). U pacjentów z przewlekłą niewydolnością jelit z niskim poziomem zależności od HPN eksperci sugerują zastosowanie żywienia dojelitowym w połączeniu z podawaniem doustnym (stopień zaleceń: niski). U chorych z przewlekłą niewydolnością jelit leczonych dojelitowo zaleca się stosowanie polimerycznych izotonicznych diet dojelitowych (stopień zaleceń: niski). Nie zaleca się stosowanie suplementacji glutaminą, probiotykami lub innymi suplementami (stopień zaleceń: niski). Chorym z ZKJ zaleca się dowolne stosowanie soli i restrykcyjne przestrzeganie przyjmowania płynów w stosunku do posiłków (stopień zaleceń: niski). Pacjentom skrajnie odwodnionym lub ze zmniejszonym stężeniem sodu sugeruje się stosowanie izotonicznych, bogatych w sód, doustnych roztworów nawadniających (stopień zaleceń: niski). Zaleca się również ograniczenie doustnej podaży zarówno hipotonicznych (tj. woda, kawa, herbata lub alkohol), jak i hipertonicznych (tj. soki owocowe) roztworów o niskiej zawartości sodu, w celu zminimalizowania opróżniania u pacjentów z nadmiernym (ujemnym, *net-secretion*) wydalaniem i nadmiernym opróżnianiem z jejunostomią (stopień zaleceń: niski). Rekomendowane jest również podawanie leków z grup antagonistów receptora H<sub>2</sub> lub inhibitorów pompy protonowej w celu zmniejszenia mokrej masy kału i utraty sodu, zwłaszcza w ciągu pierwszych 6 miesięcy po zabiegu chirurgicznym, zwłaszcza u pacjentów z ZKJ, u których wydalanie przekracza 2 l/dzień (stopień zaleceń: umiarkowany). U niektórych chorych stosowanie takiego leczenia może być korzystne także w dłuższym okresie (stopień zaleceń: bardzo niski). U chorych z nadmiernym opróżnianiem z jejunostomią, u których kontrola poziomu płynów i elektrolitów jest utrudniona za pomocą konwencjonalnych metod leczenia sugeruje się podawanie oktreotydu, zwłaszcza w krótkim okresie po zabiegu resekcyjnym (stopień zaleceń: niski). Pacjentów tych należy ściśle monitorować w celu uniknięcia zatrzymania płynów, a także pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych oraz potencjalnego negatywnego wpływu na proces adaptacji jelita w czasie długotrwałego stosowania (stopień zaleceń: niski). U chorych z ZKJ ze stomią zaleca się także stosowanie doustnego loperamidu (stopień zaleceń: umiarkowany), który jest preferowany w stosunku do opiatów tj. kodeina lub opium, gdyż nie wykazuje właściwości uzależniających lub uspokajających (stopień zaleceń: umiarkowany). W przypadku pacjentów z wysokim opróżnianiem stomii sto-

sowanie loperamidu powinno być prowadzone w oparciu o obiektywne wyniki tej terapii (stopień zaleceń: umiarkowany). Pacjenci z ZKJ, u których występują zaburzenia motoryki, w tym tacy, u których rozszerzeniu uległa część pozostałego jelita cienkiego itd., i u których występuje nadmierny wzrost bakterii, korzyść może przynieść okazyjne podawanie antybiotyków (stopień zaleceń: bardzo niski). Biorąc pod uwagę korzyści energetyczne płynące z fermentacji nagromadzonych węglowodanów przeprowadzonych przez bakterie nie zaleca się rutynowej antybiotykoterapii u chorych z ZKJ z zachowaną okrężnicą (stopień zaleceń: bardzo niski). Zaleca się informowanie pacjentów z przewlekłą niewydolnością jelit powstałą na skutek ZKJ o korzyściach i ryzyku związanym z terapią czynnikami wzrostu (stopień zaleceń: niski). Zaleca się, aby wśród pacjentów z ZKJ, u których możliwe jest zastosowanie tego typu leczenia **terapią pierwszego wyboru był teduglutyd** (stopień zaleceń: umiarkowany). Ocena skuteczności leczenia z zastosowaniem czynników wzrostu powinna przebiegać w oparciu o wystandaryzowany protokół z pomiarem poziomu płynów, elektrolitów i, jeśli to możliwe, bilansu energetycznego (stopień zaleceń: niski). Leki będące czynnikami wzrostu powinny być przepisywane przez lekarzy z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu ZKJ, którzy mają możliwość i zdolność obiektywnej oceny terapii, związanych z nią zdarzeń niepożądanych i efektywności kosztowej (stopień zaleceń: niski). Farmakoterapia w leczeniu ZKJ powinna być przepisywana w oparciu o indywidualne zapotrzebowanie pacjenta, określane na podstawie zdolności wchłaniania w jelicie, wiedzy o właściwościach fizykochemicznych leku. U chorych z ZKJ z ograniczoną zdolnością wchłaniania należy rozważyć dojelitową lub przezskórną drogę podania leków (stopień zaleceń: bardzo niski) (*ESPEN 2016*).

Eksperti ESPEN zalecają, aby w czasie zabiegu resekcyjnego zachowywać możliwie jak największy odcinek jelita w celu uniknięcia zależności od DŻP (stopień zaleceń: niski), a ponadto zawsze, jeśli jest to możliwe, należy przywrócić ciągłość jelita, w celu zmniejszenia zależności od DŻP (stopień zaleceń: umiarkowany). Jeśli rozpatrywane są zabiegi chirurgiczne inne niż przeszczepienie w wybranych grupach pacjentów z ZKJ można rozważyć procedury wydłużające jelito cienkie (stopień zaleceń: bardzo niski). Jako podstawową metodę leczenia pacjentów z przewlekłą niewydolnością jelit zaleca się stosowanie DŻP oraz wczesne objęcie opieką przez ośrodek wyspecjalizowany w leczeniu medycznym i chirurgicznym tego schorzenia, w celu zmaksymalizowania szansy na jego zaprzestanie (stopień zaleceń: bardzo niski).

Przeszczenie jelita może być rozważone u chorych, którzy spełniają jeden z poniższych warunków:

1. doszło u nich do niepowodzenia DŻP:
  - nieuchronna (bilirubina całkowita > 3-6 mg/dl), postępująca małopłytkowość i powiększenie śledziony lub jawna niewydolność wątroby (nadcisnienie wrotne, powiększenie wątroby, zwłóknienie wątroby lub marskość wątroby) z powodu IFALD,
  - zakrzepica żył centralnych związana z cewnikiem dotycząca dwóch lub większej ilości żył centralnych (żyły szyjnej wewnętrznej lub podobojczykowej lub udowej),
  - częste zakażenia: dwa lub więcej epizody zakażenia w ciągu roku wtórne do zakażenia cewnika wymagające hospitalizacji; pojedynczy epizod zakażenia związane z grzybicą związaną z cewnikiem; szok septyczny i/lub ostra niewydolność oddechowa,
  - częste epizody ciężkiego odwodnienia pomimo dożylniej suplementacji płynami.
2. występuje duże ryzyko zgonu związanego z chorobą leżącą u podstaw niewydolności:
  - inwazyjny guz desmoidalny w obrębie jamy brzusznej,
  - wrodzone zaburzenia śluzówki (np. atrofia mikrokosmków, wrodzona enteropatia),
  - zespół jelita ultra-krótkiego,
3. występuje niewydolność jelit z wysoką chorobowością lub słabo odpowiadająca na DŻP:
  - konieczność częstych hospitalizacji, uzależnienie od substancji psychoaktywnych lub niezdolność do funkcjonowania (np. rzekoma niedrożność jelit, częste opróżnianie stomii),
  - brak akceptacji konieczności długoterminowego stosowania DŻP (np. w przypadku młodych pacjentów) (stopień zaleceń: bardzo niski) (*ESPEN 2016*).

Zalecenia *Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)*, *Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES)*, *Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE)*, *Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)* wskazują, że żywienie pozajelitowe oraz terapia nawadniająca powinny być stosowane w celu poprawy i utrzymania stanu odżywienia oraz homeostazy płynów, elektrolitów i mikroelementów, a także poprawy jakości życia (dobra praktyka kliniczna, silny konsensus). Stosowanie i intensyfikacja żywienia dojelitowego i pozajelitowego powinny być zależne od rozległości utraty jelita i nieprawidłowości wchłaniania (dobra praktyka kliniczna, silny konsensus). W fazie leczenia pooperacyjnego, po rozległych resekcjach jelita, żywienie pozajelitowe oraz terapia nawadniająca powinny zostać rozpoczęte niezwłocznie, w celu zapobiegnięcia znacznym stratom spowodowanym biegunką lub opróżnianiem żołądkowym (dobra praktyka kliniczna, silny konsensus), z kolei w fazie adaptacyjnej gdy tylko jest to możliwe należy rozpocząć żywienie doustne lub alternatywnie żywienie przez zgłębnik.

Wraz z postępowaniem adaptacji jelita rekomendowana jest suplementacja doustna w formie zbilansowanej diety stosowanej w połączeniu z dietą normalną, przy czym brak jest zaleceń co do specyfiki składu substratów (dobra praktyka kliniczna, silny konsensus), natomiast żywienie pozajelitowe powinno być stosowane, jeśli częstość oddawania stolca i/lub stan nawodnienia pacjenta jest niedopuszczalny (dobra praktyka kliniczna, silny konsensus) (*Lamprecht 2014*).

Ogółem, z powodu rozbieżnych danych nie zaleca się stosowania glutaminy i hormonu wzrostu (poziom zaleceń B [wyniki biomedyczne], silny konsensus). W celu zmniejszenia liczby dni podawania mieszanin do żywienia pozajelitowego pacjentom, których stan jest stabilny powinno podawać się **teduglutyd** (poziom zaleceń B [wyniki biomedyczne, jakość życia], silny konsensus). W celu zmniejszenia objętości stolca w trakcie fazy nadmiernego wydzielania oraz w późniejszych okresach utrzymującego się nadmiernego opróżniania żołądkowego chorym można podawać dożylnie inhibitory pompy protonowej (poziom zaleceń C [wyniki biomedyczne, jakość życia], silny konsensus). Ponadto według ekspertów chorym o dużej utracie płynów oraz sodu można podawać 2 dziennie 50 µg somatostatyny lub jej analogu (poziom zaleceń C [wyniki biomedyczne, jakość życia], silny konsensus) (*Lamprecht 2014*).

W poniższej tabeli zamieszczono podsumowanie odnalezionych wytycznych. Należy jednak zauważyć, że odnalezione wytyczne europejskie (*ESPEN 2009*) zostały opublikowane przed uzyskaniem przez produkt leczniczy Revestiv<sup>®</sup> (teduglutyd) rejestracji na terenie Unii Europejskiej (w 2012 r.).

Tabela 12. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii zespołu krótkiego jelita.

Państwo	Organizacja	Zalecane interwencje
wytyczne polskie	panel ekspertów <i>Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego</i> ( <i>Kunecki 2016</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>teduglutyd</b>,</li> </ul>
wytyczne europejskie	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i> (ESPEN) ( <i>ESPEN 2009</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• żywienie pozajelitowe,</li> <li>• <b>teduglutyd</b> w ramach badań klinicznych,</li> </ul>
wytyczne europejskie	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i> (ESPEN) ( <i>ESPEN 2016</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• żywienie pozajelitowe,</li> <li>• <b>teduglutyd</b>,</li> <li>• zabiegi wydłużające jelito lub przeszczepienie jelita w wybranych grupach chorych z ZKJ (patrz szczegółowy opis w teście),</li> </ul>

Państwo	Organizacja	Zalecane interwencje
Niemcy	<p><i>Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</i> (Lamprecht 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• żywienie pozajelitowe,</li> <li>• <b>teduglutyd</b> podawany pacjentom, których stan jest stabilny w celu zmniejszenia liczby dni podawania mieszanin do żywienia pozajelitowego.</li> </ul>

Data ostatniego wyszukiwania: 27 czerwca 2016 r.

## 1.5. Opis ocenianej interwencji – Revestive® (teduglutyd)

Teduglutyd jest zaliczany do grupy leków sierocych, stosowanych w terapii chorób rzadkich (*Orphanet 2016a*). Produkt leczniczy Revestive® stosowany będzie stosowany w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita (*ChPL Revestive® 2015*) w ramach programu lekowego. Kwalifikacja do programu musi być przeprowadzona w ośrodkach domowego żywienia pozajelitowego, kompleksowo zajmujących się leczeniem niewydolności przewodu pokarmowego. Skuteczność leczenia teduglutydem należy ocenić najpóźniej po upływie 6 miesięcy i następnie co 6 miesięcy do zakończenia leczenia. Leczenie teduglutydem zostanie zakończone po okresie 2 miesięcy od zakończenia żywienia pozajelitowego przy potwierdzeniu autonomii pokarmowej, a czas terapii nie przekracza 2,5 roku (szczegółowy opis proponowanego programu lekowego zamieszczono w rozdziale 1.7.1. ). Kryteria te są w pełni zgodne z wytycznymi panelu ekspertów *Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego* odnośnie kryteriów leczenia teduglutydem chorych z zespołem krótkiego jelita – chorzy rokujący uwolnienie od żywienia pozajelitowego, opisanymi w rozdziale 1.4. .

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 10.09.2015 r. (*ChPL Revestive® 2015*).

Tabela 13. Opis ocenianej interwencji – Revestive® (teduglutyd).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	NPS Pharma Holdings Limited, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlandia.
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/12/787/001
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	30 sierpnia 2012 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	10 września 2015 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm.

Kod ATC	A16AX08
Dostępne preparaty	<p>Revestive 5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Jedna fiołka proszku zawiera 5 mg teduglutylu*</p> <p>Po rekonstytucji każda fiołka zawiera 5 mg teduglutylu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 10 mg/ml.</p>
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><b>Mechanizm działania:</b> Naturalnie występujący u ludzi glukagonopodobny peptyd 2 (ang. GLP-2) jest wydzielanym przez komórki L jelita peptydem, który wzmacnia przepływ krwi w jelitach i żyłach wrotnej, wzmacnia wydzielanie kwasu solnego w żołądku i zmniejsza motorykę jelit. Teduglutyd jest analogiem GLP-2, peptydu wydzielanego przez komórki jelit typu L. W kilku badaniach nieklinicznych wykazano, że teduglutyd wpływa na ochronę integralności błon śluzowych, stymulując naprawę i normalny wzrost jelit poprzez zwiększoną wysokość kosmków i głębokość krypt.</p> <p><b>Działanie farmakodynamiczne:</b> Podobnie jak GLP-2, teduglutyd jest związkiem o długości 33 aminokwasów z podstawionym aminokwasem glicyny w miejscu alaniny w drugiej pozycji N-końca. Pojedyncze podstawienie aminokwasu w stosunku do naturalnie występującego GLP-2 powoduje, w warunkach in vivo oporność na rozkład przez enzym dipeptydylopeptydazę IV (ang. DPP-IV), co przekłada się na wydłużony okres półtrwania. Teduglutyd zwiększa wysokość kosmków i głębokość krypt nabłonka wyściełającego jelito.</p> <p>W oparciu o wątpliwości pochodzące z badań przedklinicznych i proponowanego mechanizmu działania z wpływem troficznym na tkanki jelita wydaje się istnieć ryzyko pobudzenia niekontrolowanego rozrostu komórek nabłonka jelita cienkiego i (lub) okrężnicy. Przeprowadzone badania kliniczne ani nie wykłuczyły, ani nie potwierdziły zwiększenia tego ryzyka. Podczas badań klinicznych wystąpiło kilka przypadków łagodnych polipów jelita, jednakże ich częstość nie była zwiększona w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo. Oprócz konieczności wykonania kolonoskopii z usunięciem polipów przed rozpoczęciem terapii każdego pacjenta należy ocenić w oparciu o indywidualną charakterystykę pacjenta (np. wiek, choroba podstawowa, wcześniejsze występowanie polipów itd.) w celu stwierdzenia konieczności wzmożonego nadzoru.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><b>Wchłanianie:</b> Po wstrzyknięciu podskórnym teduglutyd szybko się wchłaniał, osiągając maksymalny poziom w surowicy po około 3-5 godzinach po podaniu dawki w przypadku wszystkich wielkości dawek. Całkowita biodostępność teduglutylu po podaniu podskórnym jest wysoka (88%). Nie zaobserwowano gromadzenia się teduglutylu po wielokrotnym podaniu podskórnym.</p> <p><b>Dystrybucja:</b> Po podaniu podskórnym objętość dystrybucji teduglutylu u pacjentów z ZKJ wynosi 26 litrów.</p> <p><b>Biotransformacja:</b> Metabolizm teduglutylu nie jest w pełni poznany. Ponieważ teduglutyd jest peptydem, prawdopodobne jest, że podlega zasadniczemu mechanizmowi metabolizmu peptydów.</p> <p><b>Eliminacja:</b> Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji teduglutylu wynosi około 2 godzin. Po podaniu dożylnym klirens osoczowy teduglutylu wynosił około 127 ml/godzinę/kg, co odpowiada wskaźnikowi przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>, GFR). Eliminacja przez nerki została potwierdzona w badaniu farmakokinetyki u pacjentów z niewydolnością nerek. Nie zaobserwowano gromadzenia się teduglutylu po wielokrotnym podaniu podskórnym.</p> <p><b>Liniowość:</b> Szybkość i stopień wchłaniania teduglutylu są proporcjonalne dla podawanych podskórnymi pojedynczych i wielokrotnych dawek do 20 mg.</p> <p><b>Zależności farmakokinetyczne w poszczególnych populacjach</b></p> <p><b>Płeć:</b> W badaniach klinicznych nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy płciami.</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku:</b> W badaniu 1 fazy nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce teduglutylu między zdrowymi pacjentami w wieku poniżej 65 lat, a pacjentami w wieku powyżej 65 lat. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i powyżej są ograniczone.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby:</b> W badaniu I fazy badano wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę teduglutylu po podaniu podskórnym w dawce</p>



<b>Wskazania</b>	<p>20 mg. Maksymalna ekspozycja i całkowity zakres ekspozycji na teduglutyd po pojedynczych, podskórnych podaniach w dawce 20 mg były niższe (10-15%) u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby w porównaniu do zdrowych pacjentów z grupy kontrolnej.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek:</b> W badaniu I fazy badano wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę teduglutylu po podaniu podskórnym w dawce 10 mg. Wraz z postępującą niewydolnością nerek do schyłkowej niewydolności (i włącznie z nią) podstawowe parametry farmakokinetyczne teduglutylu zwiększyły się 2,6- (<math>AUC_{inf}</math>) i 2,1-krotnie (<math>C_{max}</math>) w porównaniu do zdrowych pacjentów.</p> <p>Revestive jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita. Stan pacjentów po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym powinien być stabilny.</p>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem personelu medycznego posiadającego doświadczenie w leczeniu zespołu krótkiego jelita (ang. <i>short bowel syndrome</i>, ZKJ). Nie należy rozpoczynać leczenia do chwili, kiedy można przyjąć, że stan pacjenta jest stabilny po okresie adaptacji jelita. Przed rozpoczęciem leczenia należy zoptymalizować i ustabilizować dożylną podaż płynów i pokarmów. Wynik leczenia należy ocenić po upływie 6 miesięcy. Oceny kliniczne przeprowadzane przez lekarza powinny uwzględniać indywidualne cele terapeutyczne i preferencje pacjenta. Leczenie należy przerwać, jeżeli nie uzyska się ogólnej poprawy stanu pacjenta. U wszystkich pacjentów należy na bieżąco ściśle monitorować skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia klinicznego. Leczenie ciągłe zaleca się u pacjentów, u których odstąpiono od żywienia pozajelitowego.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><b>Dorośli</b></p> <p>Zalecana dawka preparatu Revestive to 0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę. Z powodu niejednorodności populacji chorych z zespołem krótkiego jelita w przypadku niektórych pacjentów należy rozważyć ściśle monitorowane zmniejszanie dawki podczas ustalania dawki dobowej w celu optymalizacji tolerancji leczenia. W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją jak najszybciej tego samego dnia.</p> <p><b>Szczególne grupy pacjentów</b></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku:</i> U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek:</i> U pacjentów z lekką niewydolnością nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. U pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min) oraz schyłkową niewydolnością nerek dawkę dobową należy zmniejszyć o 50%.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby:</i> W oparciu o badanie przeprowadzone wśród pacjentów zakwalifikowanych do grupy B według skali Childa-Pugha nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Revestive nie był badany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.</p> <p><i>Dzieci:</i> Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania Revestive u dzieci w wieku poniżej 18 lat.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Po rekonstytucji roztwór należy podawać raz na dobę jako podskórne wstrzyknięcie, zmieniając kolejno miejsca wstrzyknięć o 1 między 4 kwadrantami brzucha. W przypadku gdy wstrzyknięcie w brzuch jest niemożliwe ze względu na ból, zbliźnowacenie lub stwardnienie tkanki można również wykonać wstrzyknięcie w udo. Revestive nie wolno podawać dożylnie lub domięśniowo.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na śladową obecność tetracyklin.</li> <li>• Wykryty lub podejrzewany nowotwór.</li> <li>• Nie stosować u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego, w tym również z nowotworami wątroby i dróg żółciowych w wywiadzie w trakcie ostatnich pięciu lat.</li> </ul>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki</b>	<p><b>Polipy jelita grubego:</b> W momencie rozpoczęcia terapii produktem Revestive należy wykonać kolonoskopię z usunięciem polipów. W ciągu dwóch pierw-</p>

**ostrożności dotyczące stosowania**

szczyh lat leczenia produktem Revestive zaleca się wykonywanie kontrolnej kolonoskopii (lub alternatywnego badania obrazowego) raz na rok. Zaleca się wykonywanie kolejnych kolonoskopii co najmniej co pięć lat. W oparciu o charakterystykę pacjenta (np. wiek, schorzenie wtórne) należy dokonać indywidualnej oceny dotyczącej zwiększonej częstości wykonywania badań. W przypadku wykrycia polipa zalecane jest postępowanie zgodne z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi polipów. W przypadku stwierdzenia nowotworu terapię produktem Revestive należy przerwać.

**Nowotwory przewodu pokarmowego, w tym wątroby i dróg żółciowych:** W badaniu rakotwórczości na szczurach stwierdzono łagodne nowotwory jelita cienkiego i pozawątrobowych dróg żółciowych. Obserwacji tych nie potwierdzono w badaniach klinicznych trwających ponad 1 rok. W przypadku wykrycia nowotworu należy go usunąć. W przypadku stwierdzenia nowotworu leczenie produktem Revestive należy przerwać.

**Pęcherzyk żółciowy i drogi żółciowe:** W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zapalenia pęcherzyka żółciowego, zapalenia dróg żółciowych i kamicy żółciowej. Zasadność kontynuowania terapii produktem Revestive należy ocenić ponownie w przypadku wystąpienia objawów związanych z zapaleniem pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych.

**Choroby trzustki:** W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki działań niepożądanych związanych z trzustką, takie jak przewlekłe i ostre zapalenie trzustki, zwężenie dróg żółciowych, zakażenie trzustki i zwiększenie amylazy i lipazy we krwi. Zasadność kontynuowania terapii produktem Revestive należy ocenić ponownie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z trzustką.

**Monitorowanie czynności jelita cienkiego, pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, oraz trzustki:** Pacjenci z zespołem krótkiego jelita powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia klinicznego. Zwykle obejmuje ona obserwację objawów przedmiotowych i podmiotowych czynności jelita krótkiego, pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych oraz trzustki, a także, jeśli jest to wskazane, dodatkowe badania laboratoryjne i odpowiednie badania obrazowe.

**Niedrożność jelit:** W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki niedrożności jelit. Zasadność kontynuowania terapii produktem Revestive należy ocenić ponownie w przypadku nawracającej niedrożności jelit.

**Układ krążenia:** Z powodu zwiększonego wchłaniania płynów pacjenci z chorobami układu krążenia, takimi jak niewydolność serca i nadciśnienie tętnicze powinni pozostawać pod obserwacją w celu wykrycia przewodnienia, szczególnie w trakcie rozpoczynania terapii. Pacjenci powinni być pouczeni o konieczności konsultacji z lekarzem w przypadku nagłego przyrostu masy ciała, obrzęku kostek i (lub) duszności. Zasadniczo, przewodnienia można uniknąć przez odpowiednią i wykonaną we właściwym momencie ocenę potrzeb żywienia pozajelitowego. Oceny takiej należy dokonywać częściej w ciągu 3 pierwszych miesięcy leczenia. Zasadność kontynuowania terapii Revestive należy ocenić ponownie w przypadku znaczącego nasilenia się choroby układu krążenia.

**Leki przyjmowane jednocześnie:** Pacjenci otrzymujący jednocześnie produkty lecznicze podawane drogą doustną wymagające ustalenia dawki lub produkty z wąskim indeksem terapeutycznym powinni podlegać ścisłej obserwacji ze względu na potencjalnie nasilone wchłanianie jelitowe.

**Szczególne stany kliniczne:** Revestive nie badano u pacjentów z jednocześnie występującymi ciężkimi, klinicznie niestabilnymi chorobami (np. układu krwionośnego, oddechowego, nerek, zakażenia, endokrynologicznymi, wątroby lub OUN) lub u pacjentów z nowotworami w wywiadzie w ciągu ostatnich pięciu lat. Zalecane jest zachowanie ostrożności w trakcie stosowania Revestive.

**Zaburzenia czynności wątroby:** Revestive nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dane zebrane na podstawie stosowania u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby nie sugerują potrzeby ograniczania zastosowania.

**Przerwanie terapii lekiem Revestive:** Z powodu ryzyka odwodnienia przerwanie leczenia lekiem Revestive należy przeprowadzić z zachowaniem ostrożności.

**Substancje pomocnicze:** Revestive zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę. Oznacza to, że jest zasadniczo „wolny od sodu”. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania Revestive pacjentom ze znaną nadwrażliwością na tetracykliny.

**Ciąża:** Brak wystarczających danych dotyczących stosowania Revestive u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały jego bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania Revestive w okresie ciąży.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

**Karmienie piersią:** Nie wiadomo, czy teduglutyd przenika do mleka kobiecego. U szczurów średnie stężenie teduglutylu w mleku stanowiło mniej niż 3% stężenia w osoczu matki po pojedynczym podskórnym podaniu dawki 25 mg/kg. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia karmionego piersią. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Revestive w okresie karmienia piersią.

**Płodność:** Brak jest danych dotyczących wpływu teduglutylu na płodność ludzi. Dane z badań na zwierzętach nie wykazały żadnego upośledzenia płodności.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji z produktami leczniczymi. Badanie *in vitro* wykazało, że teduglutyd nie hamuje działania metabolizujących leki enzymów cytochromu P450. W oparciu o efekt działania farmakodynamicznego teduglutylu istnieje możliwość zwiększonego wchłaniania jednocześnie stosowanych produktów leczniczych

Revestive ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki omdlenia. Takie zdarzenia mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

Określenie liczby fiolek potrzebnych do podania jednej dawki należy opierać na indywidualnej masie pacjenta i zalecanej dawce 0,05 mg/kg/dobę (patrz objętości wstrzyknięć w tabeli poniżej). Lekarz podczas każdej wizyty powinien zważyć pacjenta, ustalić dawkę dobową stosowaną do następnej wizyty i odpowiednio poinformować pacjenta.

Tabela z informacją o objętości jednego wstrzyknięcia w zależności od masy ciała jest przedstawiona poniżej:

Masa ciała	Objętość do wstrzyknięcia
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Ampułko-strzykawkę należy połączyć z tłokiem i z igłą do rekonstrukcji. Proszek w fiolce należy rozpuścić poprzez dodanie całego rozpuszczalnika z ampułko-strzykawki. Fiolkę nie można potrząsać, ale można ją przesuwać pomiędzy dłońmi i delikatnie, jednokrotnie obrócić dnem do góry. Po uzyskaniu w fiolce klarownego, bezbarwnego roztworu należy pobrać roztwór do wstrzykiwań do strzykawki do wstrzykiwań o pojemności 1 ml z podziałką 0,02 ml lub mniejszą (niedołączona do opakowania).

Jeżeli konieczne jest użycie dwóch fiolek, należy powtórzyć procedurę dla drugiej fiołki i pobrać dodatkowy roztwór do wstrzykiwań do strzykawki do wstrzykiwań napełnionej roztworem z pierwszej fiołki. Należy usunąć jakąkolwiek ilość roztworu, która przekracza przepisana dawkę.

Roztwór należy wstrzyknąć podskórnie na oczyszczonej powierzchni brzucha lub, gdy to niemożliwe, uda przy użyciu cienkiej igły do wstrzykiwań podskórnych. Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i wstrzykiwania produktu Revestive zamieszczono w ulotce dla pacjenta.

Nie należy stosować roztworu, jeśli jest mętny lub zawiera cząstki stałe. Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Wszystkie igły i strzykawki należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpadki.

**Sposób finansowania ocenianej interwencji:** obecnie żadna postać produktu leczniczego Revestive® nie jest refundowana w warunkach polskich (MZ 29/06/2016).

## 1.6. Rekomendacje agencji HTA

### 1.6.1. Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Revestive® nie był poddany ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

### 1.6.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Revestive® w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*,
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*.

Dane dotyczące teduglutylidu odnaleziono na stronach AWMSG, CADTH, IQWiG, HAS, NICE i SMC – wyniki wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Revestive®.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2014, 2015	+			bd.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2014	+			zastosowano procedurę oceny leków sierocych (szczegóły poniżej)
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2016			-	szczegóły poniżej

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	2012			-	bd.
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	ocena w toku
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	ocena w toku
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Na stronach internetowych brytyjskiej agencji **National Institute for Health and Clinical Excellence** oraz kanadyjskiej agencji **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health** odnaleziono informację o rozpoczęciu procesu oceny produktu leczniczego Revestive® (*CADTH 2015, NICE 2015*).

Eksperti francuskiej agencji **Haute Autorité de Santé** wydali w 2014 r. pozytywną rekomendację dla włączenia teduglutylidu na listy leków refundowanych, wydawanych z przepisu lekarza w ośrodkach specjalizujących się w żywieniu pozajelitowym, po wyczerpaniu wszystkich możliwych metod stosowanych w celu zaprzestania takiego żywienia. Le otrzymał ocenę III w skali ASMR, co oznacza, że w porównaniu do obecnie stosowanych metod leczenia, jego zastosowanie w znaczący sposób poprawia wyniki kliniczne. Dodatkowo eksperci sprecyzowali, że oczekują na wyniki oceny długoterminowej skuteczności terapii produktem leczniczym Revestive® prowadzonej wśród chorych francuskich tj.:

- częstości przerywania żywienia pozajelitowego,
- częstości występowania powikłań związanych z żywieniem pozajelitowym,
- przeżywalności chorych,
- profilu bezpieczeństwa leku, a zwłaszcza informacji o przypadkach nowotworów układu pokarmowego (*HAS 2014*).

Ponowna ocena przeprowadzona w grudniu 2015 r. nie wykazała podstaw do zmiany postanowień, utrzymując tym samym 65% poziom refundacji leku (*HAS 2015*).

Z kolei na stronach internetowych niemieckiej agencji **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen** zamieszczono informację o wynikach oszacowań liczebności populacji docelowej i kosztów terapii teduglutydem, gdyż ze względu na zastosowanie procedury właściwej dla leków sierocych nie przeprowadzono oceny efektywności klinicznej (IQWiG 2014). Zgodnie z niemieckim prawem w przypadku leków sierocych przyjmuje się, że dodatkowa korzyść zdrowotna (*Ausmaß des Zusatznutzens*) została udowodniona już w momencie rejestracji leku (IQWiG 2014, Tordrup 2014) (w przypadkach, kiedy roczny koszt danej terapii nie przekracza 50 milionów €), niemniej jednak wnioskodawca jest zobowiązany do przedstawienia pełnej dokumentacji umożliwiającej ocenę zakresu dodatkowej korzyści zdrowotnej przez *Der Gemeinsame Bundesausschuss* (G-BA) (Tordrup 2014). W przypadku teduglutylu zakres ten został określony jako pośredni (*gering*) (G-BA 2015), a lek jest refundowany (GKV 2015).

Odnaleziono także komunikat walijskiej agencji **All Wales Medicines Strategy Group**, zgodnie z którym z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny produkt leczniczy Revestive® nie może być stosowany w ramach *NHS Wales* w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita (AWMSG 2012).

Podobnie w 2016 r. eksperci **Scottish Medicines Consortium** wydali negatywną rekomendację refundacyjną dla stosowania teduglutylu w zespole krótkiego jelita, której przyczyną było niezłożenie wniosku przez podmiot odpowiedzialny dotyczącego tego wskazania (SMC 2016).

Data ostatniego wyszukiwania: 27 czerwiec 2016 r.

## 1.7. Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Revestive® (*ChPL Revestive® 2015*). Stanowiąc będą ją dorośli chorzy z zespołem krótkiego jelita, których stan jest stabilny po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym. Ze względu na fakt, że zespół krótkiego jelita z niewydolnością jelit należy do grupy chorób rzadkich i należy oczekiwać małej liczby dostępnych prób klinicznych, w kryteriach PICOS uwzględniono powyższy zapis.

Dodatkowo, w ramach proponowanego programu lekowego, ze względu na zdefiniowany cel leczenia wyróżniono subpopulację chorych z dobrym rokowaniem, u których celem leczenia jest uzyskanie autonomii pokarmowej. Zapis ten jest zgodny z wytycznymi panelu ekspertów *Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego* opracowanymi na podstawie dowodów naukowych oraz doświadczenia własnego w prowadzeniu żywienia pozajelitowego u osób z zespołem krótkiego jelita (*Kunecki 2016*).

Chorzy z dobrym rokowaniem, zgodnie z zapisem proponowanego programu lekowego definiowani będą jako osoby, u których długość pozostawionego odcinka jelita cienkiego nie będzie mniejsza niż 120 cm w przypadku enterostomii końcowej (w przypadku chorych, u których ciągłość przewodu pokarmowego została zachowana nie określa się minimalnej długości jelita cienkiego), lub poziom cytruliny wyniesie  $< 20 \mu\text{g/l}$  w okresie  $> 24$  miesięcy od ostatniego zabiegu rekonstrukcyjnego.

Szczegółowy opis proponowanego programu lekowego zamieszczono poniżej.



### 1.7.1. Proponowany program lekowy

Tabela 15. Proponowany program lekowy „LECZENIE CHORYCH Z ZESPOŁEM KRÓTKIEGO JELITA (ICD-10: K91.2)” – subpopulacja chorych z dobrym rokowaniem.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacja do programu musi być przeprowadzona w ośrodkach domowego żywienia pozajelitowego, kompleksowo zajmujących się leczeniem niewydolności przewodu pokarmowego, w których zostanie podjęte leczenie teduglutydem.</p> <p>Leczenie teduglutydem chorych z zespołem krótkiego jelita.</p> <p><b>1. Charakterystyka chorych i kryteria kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>2) objętość PN <math>\leq</math> 12 l/tydz.;</li> <li>3) długość pozostałego odcinka jelita cienkiego nie mniejsza, niż 120 cm przy enterostomii końcowej; (nie określono minimalnej długości jelita cienkiego przy zachowaniu ciągłości przewodu pokarmowego), lub poziom cytruliny <math>&lt;</math> 20 <math>\mu</math>g/L oceniane <math>&gt;</math> 24 miesiące od ostatniego zabiegu rekonstrukcyjnego;</li> <li>4) brak możliwości dalszej rekonstrukcji chirurgicznej przewodu pokarmowego i zależność od PN <math>&gt;</math> 12 miesiące od ostatniego zabiegu resekcyjnego lub rekonstrukcyjnego;</li> <li>5) zoptymalizowana i ustabilizowana dożylna i do przewodu pokarmowego podaż płynów i pokarmów udokumentowany brak możliwości zmniejszenia objętości PN na tydzień o co najmniej 20%, w okresie ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>6) stabilny stan po okresie adaptacji jelita po</li> </ol>	<p>Dawkowanie teduglutylu i sposób modyfikowania dawkowania oraz zasady czasowego wstrzymywania podawania leku w programie zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>Leczenie teduglutydem chorych z zespołem krótkiego jelita.</p> <p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia (ocenione w ośrodku realizującym program)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pomiar masy ciała i BMI;</li> <li>2) pomiar długości i konfiguracji przewodu pokarmowego z uwzględnieniem następujących badań: badanie kontrastowe przewodu pokarmowego lub obraz śródoperacyjny (z opisu operacji resekcyjnej)</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem, stężenie i klirens kreatyniny, mocznik, aktywność AlAT i AspAT, stężenie bilirubiny, stężenie sodu i potasu oraz wapnia w surowicy; albumina; fosfataza alkaliczna, CRP (badania wykonane w ciągu ostatnich 2 tygodni), <math>\beta</math>HCG (w dniu włączenia do programu);</li> <li>4) gastroscopia (wykonana w ciągu ostatnich 4 tygodni);</li> <li>5) kolonoskopia (wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy);</li> <li>6) USG jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni).</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) monitorowanie przebiegu leczenia odbywa się poprzez planowe wizyty co 2 miesiące do zakończenia programu;             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <math>\beta</math>HCG (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę); wymagane jest stosowanie anty-</li> </ol> </li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zabiegu chirurgicznym,</p> <p>7) perspektywa wieloletniego przeżycia,</p> <p>8) stan sprawności w skali Karnofsky'ego &gt; 60 pkt.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie.</b></p> <p>Skuteczność leczenia teduglutydem należy ocenić najpóźniej po upływie 6 miesięcy i następnie co 6 miesięcy do zakończenia leczenia.</p> <p>Skuteczność leczenia oznacza zmniejszenie objętości PN o co najmniej 20%, w okresie 6 miesięcy, licząc w sposób skumulowany od początku leczenia.</p> <p>Leczenie teduglutydem zostanie zakończone po okresie 2 miesięcy od zakończenia żywienia pozajelitowego przy potwierdzeniu autonomii pokarmowej. Czas terapii nie przekracza 2,5 roku.</p> <p>Brak skuteczności leczenia oznacza odstawienie leczenia teduglutydem.</p> <p><b>3. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) BMI &lt; 16,</li> <li>2) nadwrażliwość na teduglutyd, lub tetracykliny;</li> <li>3) wykryty lub podejrzewany nowotwór złośliwy;</li> <li>4) niezakończony okres obserwacji onkologicznej po radykalnym leczeniu przeciwnowotworowym, według kryteriów NCCN,</li> <li>5) nowotwory przewodu pokarmowego, w tym również wątroby i dróg żółciowych w wywiadzie w trakcie ostatnich pięciu lat;</li> <li>6) polipy jelita grubego, o ile nie zostały usunięte podczas kolonoskopii;</li> <li>7) ciężka niewydolność wątroby (Child B i C);</li> </ol>		<p>koncepcji;</p> <p>b) ocena stanu klinicznego oraz badań laboratoryjnych, wykonanych w ramach programu domowego żywienia pozajelitowego, w ośrodku realizującym program;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) wizyty dodatkowe, w przypadku redukcji żywienia pozajelitowego – wizyta kontrolna po 2 tygodniach;             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie Na w moczu;</li> <li>b) 48-godzinna zbiórka moczu;</li> </ol> </li> <li>3) po odstawieniu teduglutylidu – wizyta kontrolna po 2 miesiącach;</li> <li>4) kolonoskopia i USG jamy brzusznej w trakcie trwania programu, 1 raz w roku.</li> </ol> <p><b>3. Zakończenie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wizyta kontrolna 2 miesiące po odstawieniu teduglutylidu, w przypadku utrzymania autonomii pokarmowej;</li> <li>2) Jeżeli po odstawieniu teduglutylidu pacjent traci autonomię pokarmową, następuje powrót do leczenia teduglutydem jako kontynuacja programu terapeutycznego, maksymalnie do 2,5 roku terapii;</li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> <li>8) istotne klinicznie zwężenie lub niedrożność przewodu pokarmowego;</li> <li>9) obecność aktywnej choroby Crohna wymagającej leczenia immunosupresyjnego w okresie ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>10) enteropatia poradiacyjna 4 stopnia;</li> <li>11) ciężkie klinicznie niestabilne choroby innych układów (np. układu oddechowego, endokrynologiczne, OUN, zakażenia);</li> <li>12) ciężkie postaci chorób układowych;</li> <li>13) ciąża i karmienie piersią.</li> </ul> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z udziału w programie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie przeciwwskazań do leczenia teduglutydem;</li> <li>2) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO <math>\geq 3</math> stopnia;</li> <li>3) brak skuteczności terapii;</li> <li>4) rozpoznanie choroby nowotworowej;</li> <li>5) ciąża.</li> </ul> <p><b>5. Kryteria zakończenia udziału w programie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) uzyskanie autonomii pokarmowej, pomimo odstawienia teduglutylidu;</li> <li>2) przekroczenie czasu trwania terapii 2,5 roku.</li> </ul>		

## 1.8. Liczebność populacji docelowej

Według najnowszych danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2015 r. Polsce ze świadczenia żywienia pozajelitowego w warunkach domowych korzystało 1 242 chorych (NFZ 7/2016).

Na podstawie danych literaturowych oszacowano udział chorych z ZKJ wśród pacjentów stosujących żywienie pozajelitowe (Tabela 16). W analizie starano się uwzględnić jedynie te ośrodki, spośród których dane dla leczonych w nich pacjentów nie były już opisane przez autorów innych publikacji (np. z tego powodu z oszacowania liczebności populacji wyłączono publikacje *Higuera 2014* i *Gómez-Candela 2014*). Nie uwzględniono również prób, do których nie włączano chorych otrzymujących żywienie pozajelitowe poprzez wkłucie do żył obwodowych (*Santarpia 2016*, *Barco 2016*). Odsetek chorych z ZKJ stosujących DŻP mieści się w zakresie 23,50%-65,48%, co po zważeniu liczbą pacjentów leczonych w poszczególnych ośrodkach pozwala oszacować średni udział chorych z ZKJ wśród pacjentów stosujących żywienie pozajelitowe w warunkach domowych na 35,18%.

Tabela 16. Udział chorych z ZKJ wśród pacjentów stosujących żywienie pozajelitowe w warunkach domowych – oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Państwo	Źródło	Okres obserwacji	Liczba chorych	Udział dorosłych chorych z ZKJ
Europa	<i>Bakker 1999</i>	1997	494	35,00%
Francja	<i>Uzzan 2016</i>	2013	73	63,01%*#
Hiszpania	<i>Wanden-Berghe 2015</i>	2013	189	35,40%
Holandia	<i>Neelis 2016</i>	2013	147	51,00%
Kanada	<i>Hortencio 2015</i>	2005-2008	168	65,48%*
Kanada	<i>Hortencio 2015</i>	2011-2014	169	31,95%*
Stany Zjednoczone	<i>Winkler 2015</i>	2011-2014	1 064	23,50%*
Włochy	<i>de Francesco 1995</i>	1984-1993	457	43,00%
Włochy	<i>Santarpia 2016</i>	2010-2012	172	16,86%*^^
<b>średnia ważona:</b>				<b>35,18%</b>

\* oszacowano na podstawie danych z publikacji;

# do badania włączono 217 chorych, jednak charakterystyki przedstawiono dla grupy 73 pacjentów.

Zakładając, że udział ten będzie zbliżony w populacji polskiej i wykorzystując rzeczywiste dane NFZ o liczbie chorych otrzymujących DŻP oszacowano liczebność chorych z zespołem krótkiego jelita, stosujących żywienie pozajelitowe w warunkach domowych w 2015 r. na 437 osób.







№	Imię i nazwisko	Wiek	Płeć	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
16	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
17	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
18	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
19	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 1.9. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Celem leczenia w zespole krótkiego jelita jest podtrzymanie i/lub poprawa stanu odżywienia, regulacja bilansu wodno-elektrolitowego i podniesienie jakości życia (ESPEN 2009). Obecnie, w terapii chorych z ZKJ w Polsce, a także na świecie powszechnie stosowane jest żywienie pozajelitowe (w dużej mierze prowadzone w warunkach domowych). Dodatkowo chorym podawane są leki hamujące wydzielanie żołądkowe (ranitydyna, inhibitory pompy protonowej) oraz środki zapobiegające biegunkom/odwodnieniu (loperamid/płyny nawadniające) (ESPEN 2016, Pertkiewicz 2015). Terapia ta ma charakter najlepszego leczenia objawowego (z ang. *best supportive care*, BSC) (NICE 2015) i jest zalecana wytycznymi praktyki klinicznej (ESPEN 2009, ESPEN 2016, Lamprecht 2014).

Teduglutyd dodawany jest do opisanego schematu leczenia, co powoduje zmniejszenie objętości lub całkowite zaprzestanie podawania mieszanin stosowanych w żywieniu pozajelitowym, tym samym obniżając ryzyko powikłań związanych z ich drogą podania i poprawiając jakość życia chorych. Pacjenci, którym będzie podany teduglutyd powinni być stabilni po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym (ChPL Revestiv<sup>®</sup> 2015), a obecne zalecenia wskazują, że po ustabilizowaniu stanu pacjenta należy rozpocząć przygotowania do kontynuacji żywienia pozajelitowego w warunkach domowych (Pertkiewicz 2015). W związku z tym, za zasadne należy uznać twierdzenie, że w Polsce leczenie pacjentów z ZKJ, których stan jest stabilny prowadzone będzie w ramach świadczenia żywienie pozajelitowe w warunkach domowych u osób dorosłych (kod 5.10.00.0000007). Świadczenie to finansowane jest w ramach kontraktu z Narodowym Funduszem Zdrowia, zgodnie z ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tekst ujednolicony; Dz.U. 2015 poz. 581) (MZ 27/08/2004) oraz zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ 88/2013/DSOZ; opis świadczenia zamieszczono w rozdziale 3.1. ).

Biorąc powyższe pod uwagę, jako właściwy komparator dla produktu leczniczego Revestive®, przy braku alternatywnej technologii medycznej, przyjęto najlepsze leczenie objawowe (leczenie standardowe – żywienie pozajelitowe), które w badaniach z randomizacją odpowiada interwencji stosowanej w grupie kontrolnej. Jest ono technologią:

- możliwą do zastosowania w ocenianym wskazaniu (zalecaną wytycznymi praktyki klinicznej),
- stanowiącą istniejącą praktykę kliniczną (*Zmarzły 2015*),
- finansowaną ze środków publicznych.

Analiza dokumentów opracowanych w trakcie procesów oceny zasadności refundacji teduglutylu przez zagraniczne agencje HTA wskazuje, że również w ich trakcie, jako komparator przyjmowano BSC (obejmujące żywienie pozajelitowe) lub wskazywano na brak alternatywnej technologii medycznej (odpowiednio *NICE 2015* i *HAS 2014*), co dodatkowo umacnia powyższe wnioskowanie. Ponadto, uwzględniając obecność zaślepienia w ocenie porównawczej, gdzie oceniany lek dodany jest do leczenia standardowego (żywienia pozajelitowego), jako komparator należy przyjąć placebo dla teduglutylu (dodane do leczenia standardowego).

## 1.10. Dobór punktów końcowych

Zespół krótkiego jelita przebiegający z niewydolnością jelit wiąże się z uzależnieniem od żywienia pozajelitowego, którego celem jest poprawa stanu odżywienia pacjenta i regulacja bilansu wodno-elektrolitowego. Procedura ta stanowiąca standard postępowania wiąże się jednak z licznymi powikłaniami, obejmującymi ryzyko zakażenia cewnika i sepsy, zakrzepicy wktucia centralnego oraz postępującego uszkodzenia wątroby i nerek. Powikłania te oraz uzależnienie od procedury żywienia pozajelitowego wiążą się ze znaczącym obniżeniem jakości życia chorych.

Podawanie teduglutylu, analogu GLP-2, ma na celu zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego i ograniczenie liczby dni, kiedy procedura jest stosowana. U części pacjentów dzięki zastosowaniu teduglutylu będzie dochodziło do zupełnego uniezależnienia od konieczności stosowania żywienia pozajelitowego (rozwój autonomii pokarmowej), co jest celem proponowanego programu lekowego. W związku z tym zasadna jest ocena odpowiedzi na leczenie, czyli **stopnia uniezależnienia pacjentów od żywienia pozajelitowego** – ocena odsetka chorych, którzy całkowicie zaprzestali stosowania ŻP, czyli uzyskali autonomię pokarmową oraz odsetka chorych, u których zmniejszeniu uległa objętość lub częstość przyjmowanych mieszanin stosowanych w żywieniu pozajelitowym, przy czym jako klinicznie istotną wartość przyjmuje się zmniejszenie objętości przyjmowanej mieszaniny żywieniowej o co najmniej 20% (*Jeppesen 2011*), co w badaniach klinicznych jest definiowane jako odpowiedź na leczenie.

Poszerzona ocena wpływu na wielkość redukcji żywienia pozajelitowego równolegle powinna obejmować stopień nawodnienia pacjentów poprzez ocenę zmian doustnej podaży płynów i wielkości dobowej diurezy. Obejmuje to skumulowany wpływ na objętość płynów (FCE, z ang. *fluid composite effect*), który jest parametrem odzwierciedlającym rzeczywistą redukcję w objętości żywienia pozajelitowego, uwzględniając zmiany podaży doustnej i wielkość diurezy. Ocena tego punktu końcowego pozwala pośrednio wnioskować o utracie płynów poprzez jelita (*EMA 2012*), do której redukcji dąży się w trakcie terapii chorych z ZKJ. Ewaluacji należy poddać również stan odżywienia pacjentów – wpływ na masę ciała i zmianę składu ciała. Efekt wpływu teduglutylu na śluzówkę jelitową można oceniać za pomocą pomiaru stężenia cytruliny, biomarkera masy enterocytów. Ponieważ kryteria programu lekowego obejmują przerwanie stosowania teduglutylu po wystąpieniu autonomii pokarmowej ocenie należy poddać utrzymywanie się efektu leczenia.

Zespół krótkiego jelita przyczynia się do znacznego upośledzenia jakości życia chorych, a więc zasadne jest także przeprowadzenie oceny parametru klinicznego, jakim jest jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. *health-related quality of life*, HRQoL). Dodatkowo szczegółowej ocenie należy pod-

dać bezpieczeństwo stosowanej terapii, biorąc pod uwagę, że jest to lek stosowany w chorobach rzadkich i jednym z jego działań jest wpływ na rozrost śluzówki jelitowej.

## 1.11. Zakres analiz

### 1.11.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teduglutylidu w leczeniu zespołu krótkiego jelita, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 04/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy z zespołem krótkiego jelita, których stan jest stabilny po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – teduglutyd podawany podskórnie w dawce zarejestrowanej (0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – leczenie standardowe (żywienie pozajelitowe), placebo dla teduglutylidu dodane do leczenia standardowego celem zaślepienia oceny porównawczej;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – odpowiedź na leczenie (odsetek chorych, u których zmniejszeniu o  $\geq 20\%$  uległa objętość żywienia pozajelitowego), zmiany bezwzględne i procentowe objętości żywienia pozajelitowego, liczba dni z podawaniem żywienia pozajelitowego, odsetek chorych z autonomią pokarmową (całkowitym uniezależnieniem się od żywienia pozajelitowego), zmiana podaży doustnej, diureza, skumulowany wpływ na objętości płynów (FCE, z ang. *fluid composite effect*) obejmujący zmniejszenia zapotrzebowania na ŻP, zmniejszania doustnej podaży płynów i zwiększenia dobowej diurezy, zmiany masy i składu ciała, jakość życia, stężenie cytruliny, utrzymywanie się efektu leczenia po zakończeniu podawania teduglutylidu, bezpieczeństwo;

- **Rodzaj włączanych badań (S, z ang. *study*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT lub prezentujące inne badania kliniczne dotyczące analizowanej interwencji, nieopublikowane w pełnym tekście (badania z lub bez randomizacji, opisy przypadków lub serii przypadków), opisy przypadków.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### 1.11.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Revestive® w populacji docelowej określonej we wniosku, tj. chorych z zespołem krótkiego jelita.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się rozważenie analizy minimalizacji kosztów.

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W analizie podstawowej przy zastosowaniu horyzontu dożywotniego należy uwzględnić stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania teduglutylidu w terapii zespołu krótkiego jelita oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Revestive® obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTMiT 04/01/2010*).

### 1.11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza dotycząca refundacji preparatu Revestive® powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia teduglutydem, jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Revestive® w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, opinii ekspertów należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Revestive®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zespołu krótkiego jelita w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych oraz wytycznych klinicznych.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 04/01/2010*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosz-



tów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z obu perspektyw.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 2. Piśmiennictwo

- Abdalian 2013** Abdalian R, Fernandes G, Duerksen D, Jeejeebhoy KN, Whittaker S, Gramlich L, Allard JP. Prescription of trace elements in adults on home parenteral nutrition: current practice based on the Canadian Home Parenteral Nutrition Registry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(3):410-415.
- AOTMiT 04/01/2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AWMSG 2012** All Wales Medicines Strategy Group. Teduglutide (Revestiv<sup>®</sup>). December 2012. Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/905>  
Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- Bakker 1999** Bakker H, Bozzetti F, Staun M, Leon-Sanz M, Hebuterne X, Pertkiewicz M, Shaffer J, Thul P. Home parenteral nutrition in adults: a european multicentre survey in 1997. ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. *Clin Nutr.* 1999;18(3):135-40.
- Barco 2016** Barco S, Heuschen CB, Salman B, Brekelmans MP, Serlie MJ, Middeldorp S, Coppens M. Home parenteral nutrition-associated thromboembolic and bleeding events: results of a cohort study of 236 individuals. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr 28. doi: 10.1111/jth.13351. [Epub ahead of print]
- BIA Revestiv<sup>®</sup> 2016** Kaczor MP, Wójcik R, Pawlik D, Serafin B. Revestiv<sup>®</sup> (teduglutyd) w leczeniu chorych z zespołem krótkiego jelita. Analiza wpływu na budżet. Aestimo, Kraków 2016.
- BR 2016** Badanie rejestrowe. Populacja chorych z zespołem jelita krótkiego w Polsce. Aestimo2016
- Buchman 2012** Buchman AL. Teduglutide and short bowel syndrome: every night without parenteral fluids is a good night. *Gastroenterology.* 2012;143(6):1416-20.
- Burness 2013** Burness CB, McCormack PL. Teduglutide: a review of its use in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Drugs.* 2013;73(9):935-47.
- CADTH 2015** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Teduglutide. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/teduglutide>  
Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- ChPL Revestiv<sup>®</sup> 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Revestiv. Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002345/human\\_med\\_001583.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002345/human_med_001583.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)  
Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- Compher 2011** Compher C, Gilroy R, Pertkiewicz M, Ziegler TR, Ratcliffe SJ, Joly F, Rochling F, Messing B. Maintenance of parenteral nutrition volume reduction, without weight loss, after stopping teduglutide in a subset of patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(5):603-9.
- Compher 2015** Compher C, Boullata JI, Pickett-Blakely O, Schiavone P, Stoner N, Kinosian BP. Clinical Management of Patients With Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome During Teduglutide Therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015 Jun 25. pii: 0148607115594010.
- Crenn 2000** Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000 Dec;119(6):1496-505.

- Crenn 2008** Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr.* 2008 Jun;27(3):328-39.
- Curis 2007** Curis E, Crenn P, Cynober L. Citrulline and the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:620–6.
- de Francesco 1995** De Francesco A, Fadda M, Malfi G, De Magistris A, Da Pont MC, Balzola F. Home parenteral nutrition in Italy: data from the Italian National Register. *Clin Nutr.* 1995;14 Suppl 1:6-9.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Assessment report. Revestiv.EMA/CHMP/525255/2012. 7 August 2012. Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002345/WC500132928.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002345/WC500132928.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- ESPEN 2009** Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, Powell-Tuck J, Staun M, Nightingale J; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr.* 2009 Aug;28(4):415-427.
- ESPEN 2009a** Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, Jeppesen P, Moreno J, Hébuterne X, Pertkiewicz M, Mühlebach S, Shenkin A, Van Gossum A. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009; 28: 467-479
- ESPEN 2016** Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, Joly F, Kelly D, Lal S, Staun M, Szczepanek K, Van Gossum A, Wanten G, Schneider SM; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016 Apr;35(2):247-307.
- FDA 2012** Food and Drug Administration. Gattex<sup>®</sup> (Teduglutide [rDNA origin]) For The Treatment Of Adult Patients With Short Bowel Syndrome (SBSs) To Improve Intestinal Absorption Of Fluid And Nutrients Briefing Document For The Gastrointestinal Drugs Advisory Committee Meeting. Meeting Date 16 October 2012  
Dostępne online pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM323506.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- Fernandes 2012** Fernandes G, Kaila B, Jeejeebhoy KN, Gramlich L, Armstrong D, Allard JP. Canadian home parenteral nutrition (HPN) registry: validation and patient outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(4):407-414.
- Fujioka 2012** Fujioka K, Jeppesen P, O’Keefe S, Chu H, Joelsson B, Berghoefer P. Long term therapy with teduglutide: characteristics of patients with short bowel syndrome who achieve complete independence from parenteral nutrition and/or intravenous fluid suport. *American Journal Gastroenterology.* 2012;107:S141.
- G-BA 2015** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Teduglutid. 19. Februar 2015. Dostępne online pod adresem: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2182/2015-02-19\\_AM-RL-XII\\_Teduglutid\\_2014-09-01-D-130\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2182/2015-02-19_AM-RL-XII_Teduglutid_2014-09-01-D-130_BAnz.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- GKV 2015** GKV-Spitzenverband. Erstattungsbeitragsverhandlungen nach § 130b SGB V Details zum Wirkstoff: Teduglutid.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.gkv->

spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rabatt\_verhandlungen\_nach\_amnog/erstattung\_sbetragsverhandlungen\_nach\_\_\_130b\_sgb\_v/wirkstoff\_298180.jsp  
 Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.

**Gómez-Candela 2014** Gómez-Candela C, Martín Fuentes M, García Vázquez N, Crespo Yanguas M, Lisbona Catalán A, Campos Del Portillo R, Palma Milla S. Twenty-five years of home parenteral nutrition outsourcing: the experience at Hospital Universitario La Paz, Madrid. *Nutr Hosp.* 2014;30(6):1295-302.

**HAS 2014** Haute Autorité de Santé. Avis sur les Médicaments. REVESTIVE (teduglutide), analogue de synthèse du GLP-2. 03 décembre 2014.  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2007289/fr/revestive-teduglutide-analogue-de-synthese-du-glp-2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2007289/fr/revestive-teduglutide-analogue-de-synthese-du-glp-2)  
 Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.

**HAS 2015** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis Teduglutide. 2 décembre 2015  
 Dostępne online pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14762\\_REVESTIVE\\_QD\\_INS\\_Avis1\\_CT14762.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14762_REVESTIVE_QD_INS_Avis1_CT14762.pdf)  
 Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.

**Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

**Higuera 2014** Higuera I, Garcia-Peris P, Cambor M, Bretón I, Velasco C, Romero R, Frias L, Cuerda C. Outcomes of a general hospital-based home parenteral nutrition (HPN) program; report of our experience from a 26-year period. *Nutr Hosp.* 2014;30(2):359-65.

**Hofstetter 2013** Hofstetter S, Stern L, Willet J. Key issues in addressing the clinical and humanistic burden of short bowel syndrome in the US. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(5):495-504.

**Hortencio 2015** Hortencio TD, Arendt BM, Teterina A, Jeejeebhoy KN, Gramlich LM, Whittaker JS, Armstrong D, Raman M, Nogueira RJ, Allard JP. Changes in Home Parenteral Nutrition Practice Based on the Canadian Home Parenteral Nutrition Patient Registry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015 Sep 25. pii: 0148607115609289.

**Howard 2006** Howard L. Home parenteral nutrition: survival, cost, and quality of life. *Gastroenterology.* 2006;130(2 Suppl 1):S52-9.

**IQWiG 2014** IQWiG-Berichte – Nr. 259. Teduglutid – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. 26.11.2014.  
 Dostępne online pod adresem: [https://www.iqwig.de/download/G14-10\\_Teduglutid\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G14-10_Teduglutid_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf)  
 Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.

**Iyer 2013** Iyer KR, Joelsson B, Heinze H, Jeppesen PB. Complete enteral autonomy and independence from parenteral nutrition/intravenous support in short bowel syndrome with intestinal failure—accruing experience with teduglutide. *Gastroenterology.* 2013;144:S-169.

**Iyer 2014** Iyer K, Fujioka K, Boullata JI, Ziegler TR, Youssef NN, Seidner D. Long-Term Safety and Efficacy With Teduglutide Treatment in Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome (SBS–IF): The STEPS-3 Study (PP102-MON). 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress, September 6-9, 2014, Geneva, Switzerland.

**Iyer 2014a** Iyer KR. Surgical management of short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(1 Suppl):53S-59S.

- Jeppesen 2005** Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, Gregory J, Tap-penden KA, Holst J, Mortensen PB. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV re-sistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syn-drome patients. *Gut*. 2005;54(9):1224-31.
- Jeppesen 2011** Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid re-quirements in patients with short bowel syndrome. *Gut*. 2011;60:902-914.
- Jeppesen 2012** Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, et al. Teduglutide reduces need for parenteral sup-port among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology* 2012;143:1473-1481.
- Jeppesen 2012a** Jeppesen PB, O'Keefe S, Chu H, Joelsson B. Short bowel syndrome patients with intestinal failure (SBS-IF) successfully achieved complete independence from parenteral nutrition and/or intravenous fluid (PN/IV) with teduglutide. *Gastroenterology* 2012; S369-S370.
- Jeppesen 2014** Jeppesen PB, Boullata JJ, Ziegel TR, et al. Independence From Parenteral Support Achieved With Teduglutide Treatment in Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome (PP131-SUN). 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Con-gress, September 6-9, 2014, Geneva, Switzerland.
- Kelly 2006** Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterol-ogy*. 2006;130(2 Suppl 1):S70-7.
- Kłęk 2015** Kłęk S, Pertkiewicz M. XVI. Zaburzenia odżywiania. D. Leczenie żywieniowe. W: Interna Szczeklika, *Medycyna Praktyczna Kraków*, 2015;2574-2579.
- Kłęk 2016** Kłęk S, Karwowska K, Matysiak K, Kunecki M, Sobocki J, Urbanowicz K. Rola glucagon-like peptide 2 w leczeniu zespołu krótkiego jelita. *Postępy Żywienia Klinicznego* 2016;1(38): 3-6.
- Koffeman 2003** Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal R. Classification, epidemiology and aetiology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2003; 17(6):879-893.
- Kosieradzki 2015** Kosieradzki M. Przeszczepianie jelita. W: Szmidt J, Kuźdżała J. *Podstawy chirurgii. Podręcznik dla lekarzy specjalizujących się w chirurgii ogólnej. Tom II. Medycyna Praktyczna Kraków* 2015.
- Kunecki 2016** Kunecki M, Kłęk S, Sobocki J, Matysiak K, Karwowska K, Urbanowicz K. Kryteria leczenia te-duglutydem chorych z zespołem krótkiego jelita - wytyczne panelu ekspertów Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego. Część I - chorzy rokujący uwol-nienie od żywienia pozajelitowego. *Postępy Żywienia Klinicznego* 2016;2(39): 2-7.
- Lamprecht 2014** Lamprecht G, Pape U-F, Pascher A, DGEM Steering Committee. 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. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: e57–e71.
- Lee 2015** Lee WS, Sokol RJ. Intestinal Microbiota, Lipids, and the Pathogenesis of Intestinal Failure-Associated Liver Disease. *J Pediatr*. 2015;167(3):519-26.
- Marciniak 2015** Marciniak R. 40.6. Zespół krótkiego jelita. W: Szmidt J, Kuźdżała J. *Podstawy chirurgii. Pod-ręcznik dla lekarzy specjalizujących się w chirurgii ogólnej. Tom II. Medycyna Praktyczna Kraków* 2015.
- Matarese 2010** Matarese LE. Nutrition interventions before and after adult intestinal transplanta-tion: The pittsburgh experience. *Practical Gastroenterology* 2010, 34(11): 11-26.

- McKeage 2015** McKeage K. Teduglutide: a guide to its use in short bowel syndrome. Clin Drug Investig. 2015;35(5):335-340.
- Messing 1999** Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. Gastroenterology. 1999;117(5):1043-50.
- Mughal 1986** Mughal M, Irving M. Home parenteral nutrition in the United Kingdom and Ireland. Lancet. 1986;2(8503):383-7.
- Mulé 2011** Mulé F. The glucagon-like Peptide-2. Malta Medical Journal 2011; 23 (03): 1  
Dostępne online pod adresem: <http://www.um.edu.mt/umms/mmj/PDF/338.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 05/03/2015** Ministerstwo Zdrowia. Odpowiedź na pismo znak: RzPP.ZIP.420.51.2014/2015/BG.3 Rzecznika Praw Dziecka z dnia 5 marca 2015 r. MZ-UZ-ZR-7103-21/AK/14.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.bpp.gov.pl/gfx/bpp/userfiles/\\_public/bip/wystapienia\\_rzecznika/22.pdf](http://www.bpp.gov.pl/gfx/bpp/userfiles/_public/bip/wystapienia_rzecznika/22.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- MZ 29/06/2016** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68)
- MZ 27/08/2004** Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 8 kwietnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2015 poz. 581)
- Neelis 2016** Neelis EG, Roskott AM, Dijkstra G, Wanten GJ, Serlie MJ, Tabbers MM, Damen G, Olthof ED, Jonkers CF, Kloeze JH, Ploeg RJ, Imhann F, Nieuwenhuijs VB, Rings EH. Presentation of a nationwide multicenter registry of intestinal failure and intestinal transplantation. Clin Nutr. 2016 Feb;35(1):225-9.
- NFZ 58/2014/DSOZ** Zarządzenie Nr 58/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 września 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej.
- NFZ 7/2016** Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r.
- NFZ 79/2011/DSOZ** Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
- NFZ 81/2014/DSOZ** Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NFZ 88/2013/DSOZ** Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia

zdrowotne kontraktowane odrębnie.

- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. Teduglutide for treating short bowel syndrome. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-highly-specialised-technologies-guidance/proposed-highly-specialised-technology-evaluations> Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- O'Keefe 2013** O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel syndrome-intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:815-823.
- Orphanet 2016** Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. March 2016. Dostępne online pod adresem: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf) Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- Orphanet 2016a** Orphanet Report Series. Orphan Drug Collection. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. April 2016. Dostępne online pod adresem: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list\\_of\\_orphan\\_drugs\\_in\\_europe.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf) Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- Parish 2015** Parish CR. Short Bowel Syndrome in Adults – Part 5. Trophic Agents in the Treatment of Short Bowel Syndrome. *Practical Gastroenterology*, May 2015. Dostępne online pod adresem: <https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2014/06/Parrish-May-15.pdf> Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- Pertkiewicz 2015** Pertkiewicz M. III. Choroby układu pokarmowego. E.2.2. Zespół krótkiego jelita. W: Interna Szczeklika, *Medycyna Praktyczna Kraków*, 2015; 980-982.
- Pironi 2012** Pironi L, Goulet O, Buchman A, Messing B, Gabe S, Candusso M, Bond G, Gupte G, Pertkiewicz M, Steiger E, Forbes A, Van Gossum A, Pinna AD; Home Artificial Nutrition and Chronic Intestinal Failure Working Group of ESPEN. Outcome on home parenteral nutrition for benign intestinal failure: a review of the literature and benchmarking with the European prospective survey of ESPEN. *Clin Nutr.* 2012;31(6):831-845.
- Podolsky 2015** DiBaie JK, Sudan D. Short bowel syndrome and small bowel transplantation. W: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz G, Kalloo AN, Shanaha F, Wang TC. *Yamada's Textbook of Gastroenterology, 2 Volume Set.* John Wiley & Sons, 2015: 1305-1323.
- POLSPEN 2014** Kłęk S, Szczygieł B, Górecka A, Kimber-Dziwisz L, Gajewska D, Lange E, Budnik-Szymoniuk M, Korta T, Łyszkowska M, Szczepanek K, Paluszkiewicz P, Słodkowski M, Cebulski W, Kamocki Z, Lembas-Sznabel M, Kupiec M, Sumlet M. Red: *Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu. Standardy żywienia dojelitowego i pozajelitowego.* Scientifica Kraków, 2014: 1-107.
- Santarpia 2016** Santarpia L, Buonomo A, Pagano MC, Alfonsi L, Foggia M, Mottola M, Marinosci GZ, Contaldo F, Pasanisi F. Central venous catheter related bloodstream infections in adult patients on home parenteral nutrition: Prevalence, predictive factors, therapeutic outcome. *Clin Nutr.* 2016 Mar 30. pii: S0261-5614(16)00100-X. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.009. [Epub ahead of print]

- Santorek-Strumiło 2016** Santorek-Strumiło E. Zespół krótkiego jelita. Gastrologia.mp.pl <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitocienkie/73999,zespol-krotkiego-jelita>  
Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- Schwartz 2016** Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF, Li B, Youssef NN, Jeppesen PB. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. Clin Transl Gastroenterol. 2016;7:e142.
- Seidner 2013** Seidner DL, Schwartz LK, Winkler MF, Jeejeebhoy K, Boullata JI, Tappenden KA. Increased Intestinal Absorption in the Era of Teduglutide and Its Impact on Management Strategies in Associated Intestinal Failure -Patients With Short Bowel Syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013; 37: 201.
- SMC 2016** Scottish Medicines Consortium. Teduglutide (Revestiv<sup>®</sup>) 5mg power and solvent for solution for injection (No: 1139/16)  
. 8 January 2016.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/teduglutide\\_Revestiv\\_Non\\_Sub\\_FINAL\\_Jan\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/teduglutide_Revestiv_Non_Sub_FINAL_Jan_2016_for_website.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.
- Sobotka 2014** Sobotka L. Podstawy żywienia klinicznego. Krakowskie Wydawnictwo Scientifica, Kraków 2014.
- Sulkowski 2014** Sulkowski JP, Minneci PC. Management of short bowel syndrome. Pathophysiology. 2014;21(1):111-118.
- Tordrup 2014** Tordrup D, Tzouma V, Kanavos P. Orphan drug considerations in health technology assessment in eight european countries. Rare Diseases and Orphan Drugs Journal 2014;1(3): 83-97
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696
- Uzzan 2016** Uzzan M, Kirchgessner J, Poupon J, Corcos O, Pingetot I, Joly F. Antioxidant trace elements serum levels in long-term parenteral nutrition (PN): Prevalence and infectious risk associated with deficiencies, a retrospective study from a tertiary home-PN center. Clin Nutr. 2016 May 23. pii: S0261-5614(16)30102-9. doi: 10.1016/j.clnu.2016.05.008. [Epub ahead of print]
- von Websky 2014** von Websky MW, Liermann U, Buchholz BM, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G, Fimmers R, Kalff JC, Schäfer N. Short bowel syndrome in Germany. Estimated prevalence and standard of care. Chirurg. 2014;85(5):433-439.
- Wanden-Berghe 2015** Wanden-Berghe C, Cuerda Compes JC, Burgos Peláez R, Gómez Candela C, Virgili Casas N, Pérez de la Cruz A, Moreno Villares JM, Carabaña Pérez F, Garde Orbaiz C, Martínez Faedo C, Penacho Lázaro MÁ, Gonzalo Marín M, García Luna PP, Matía Martín P, Sanz Paris A, Luengo Pérez LM, Martín Folgueras T, García Zafra MV, Hernández Á, Campos Martín C, Suárez Llanos JP, Zugasti A, Apezetxea Celaya A, Urgeles Planella JR, Laborda González L, Sánchez-Vilar Burdiel O, Joaquín Ortiz C, Martínez Costa C, Vidal Casariego A, Leyes García P, Ponce González MA, Gil Martínez MC, Sánchez Martos EÁ, del Olmo García MD, Díaz Guardiola P; Grupo NADYA-SENPE. A Home and Ambulatory Artificial Nutrition (NADYA) group report, Home Parenteral Nutrition in Spain, 2013. Nutr Hosp. 2015;31(6):2533-8.
- Winkler 2014** Winkler MF, Smith CE. Clinical, social, and economic impacts of home parenteral nutrition dependence in short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(1 Suppl):32S-37S.
- Winkler 2015** Winkler MF, DiMaria-Ghalili RA, Guenter P, Resnick HE, Robinson L, Lyman B, Ireton-Jones C,



Banchik LH, Steiger E. Characteristics of a Cohort of Home Parenteral Nutrition Patients at the Time of Enrollment in the Sustain Registry. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015 May 13. pii: 0148607115586575.

**Zmarzły 2015**

Zmarzły A. Ośrodki prowadzące domowe żywienie pozajelitowe w Polsce. Dane demograficzne. Finansowanie. W: Domowe żywienie pozajelitowe. Karwowska K, Kunecki M, Zmarzły A. Continuo Wrocław, 2015; 14-20.

**ZUS 2016**

Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>  
Data ostatniego dostępu: 27 czerwiec 2016 r.

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1. Żywienie pozajelitowe dorosłych – rodzaje świadczeń finansowanych ze środków publicznych

W Polsce żywienie pozajelitowe w warunkach domowym u osób dorosłych (kod 5.10.00.0000007) finansowane jest w ramach kontraktu z Narodowym Funduszem Zdrowia, zgodnie z ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tekst ujednolicony; Dz.U. 2015 poz. 581) (MZ 27/08/2004) oraz zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ 88/2013/DSOZ). Opis tego świadczenia zamieszczono w rozdziale 3.2. 3.1. ).

Dodatkowo na mocy Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne załącznik 3. (katalog świadczeń do sumowania) (NFZ 81/2014/DSOZ) wyodrębniono:

- częściowe (niekompletne) żywienie pozajelitowe (kod produktu 5.53.01.0001416),
- kompletne żywienie pozajelitowe (kod produktu 5.53.01.0001468),
- żywienie pozajelitowe immunomodulujące (kod produktu 5.53.01.00001434) (NFZ 81/2014/DSOZ).

Ponadto na mocy Zarządzenie Nr 58/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 września 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej (NFZ 58/2014/DSOZ) wyróżniono:

- w ramach świadczeń w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/ opiekuńczo-leczniczym (kod zakresu świadczeń 14.5160.026.04) świadczenie „osobodzień pobytu w ZPO/ ZOL pacjenta z liczbą punktów 0 – 40 w skali Barthel żywionego pozajelitowo, w tym również nieprzytomnych, którzy uzyskali 0 w skali Barthel i do 8 punktów w skali Glasgow, ze współczynnikiem korygującym 3,5” (kod świadczenia sprawozdawanego 5.15.00.0000098),
- w ramach świadczeń świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym dla pacjentów wentylowanych mechanicznie/ opiekuńczo -leczniczym dla pacjentów wentylowanych mechanicznie (kod zakresu świadczeń 14.5170.028.04) świadczenie „osobodzień pobytu w ZPO/ZOL dla pacjentów wentylowanych mechanicznie i żywionych pozajelitowo, ze współczynnikiem korygującym 1,6” (kod świadczenia sprawozdawanego 5.15.00.0000106) (NFZ 58/2014/DSOZ).

Na mocy Zarządzenia Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna niedozwolone jest łączenie realizacji świadczeń zawartych w katalogu zakresów świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej ze świadczeniami zawartymi w katalogu świadczeń odrębnie kontraktowanych – żywienie dojelitowe i pozajelitowe w warunkach domowych (NFZ 79/2011/DSOZ).

### 3.2. Żywienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych (kod 5.10.00.0000007) – opis świadczenia

Tabela 20. Żywienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych – opis świadczenia (NFZ 88/2013/DSOZ).

1. Charakterystyka świadczenia		
1.1	nazwa świadczenia	5.10.00.0000007 - żywienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych
1.2	określenie i kody powiązanych ze świadczeniem schorzeń (wg ICD 10)	<p>Świadczenie realizowane jest w środowisku domowym pacjenta przez zespół przeszkolony w zakresie żywienia pozajelitowego w warunkach domowych.</p> <p><b>Leczenie żywieniowe</b> (żywienie kliniczne) – postępowanie lekarskie obejmujące ocenę stanu odżywienia, ocenę zapotrzebowania na substancje odżywcze, zlecenie i podawanie odpowiednich dawek energii, białka, elektrolitów, witamin, pierwiastków śladowych i wody w postaci zwykłych produktów odżywczych, płynnych diet doustnych przemysłowych lub, żywienia pozajelitowego, monitorowanie stanu klinicznego i zapewnienie optymalnego wykorzystania wybranej drogi karmienia.</p> <p><b>Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych</b> – polega na podawaniu substancji odżywczych drogą dożylną w domu pacjenta wraz z kompleksową opieką nad pacjentem, wynikającą z choroby podstawowej i prowadzonego leczenia, obejmującą:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przygotowanie pacjenta lub opiekunów do leczenia w warunkach domowych;</li> <li>2) zapewnienie ciągłego kontaktu telefonicznego z pacjentem lub opiekunami;</li> <li>3) program badań kontrolnych zgodnie z terminarzem wizyt oraz według potrzeb w:                         <ol style="list-style-type: none"> <li>a) poradni prowadzącej leczenie pacjentów żywionych pozajelitowo w warunkach domowych lub</li> <li>b) domu pacjenta – co najmniej raz na kwartał;</li> </ol> </li> <li>4) dostarczanie preparatów, sprzętu i niezbędnych środków opatrunkowych do domu pacjenta;</li> <li>5) zapewnienie hospitalizacji w ośrodku prowadzącym leczenie żywieniowe w przypadku podejrzenia lub wystąpienia powikłań oraz innych wskazań wymagających leczenia szpitalnego, pozostających w związku z leczeniem żywieniowym;</li> <li>6) transport pacjenta do ośrodka w celu badań lub hospitalizacji w przypadku wskazań do transportu medycznego.</li> </ol> <p><b>Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych:</b> podawanie białka i energii oraz elektrolitów, witamin, pierwiastków śladowych i wody drogą dożylną prowadzone w domu pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zakładanie portów,</li> <li>• wszczepienie permanentnego cewnika z mankietem do żywienia pozajelitowego,</li> <li>• naprawa „in situ” permanentnego cewnika z mankietem do żywienia pozajelitowego,</li> <li>• wszczepienie tunelizowanego cewnika do żywienia pozajelitowego,</li> <li>• wszczepienie zwykłego cewnika do żywienia pozajelitowego,</li> <li>• inne świadczenia w czasie wykonywania których wystąpią wskazania do żywienia pozajelitowego,</li> <li>• przygotowanie chorego do leczenia w warunkach domowych (ogólne, metaboliczne oraz szkolenie w zakresie przedmiotu leczenia),</li> <li>• hospitalizacja w przypadku podejrzenia lub wystąpienia powikłań oraz innych wskazań wymagających leczenia szpitalnego,</li> <li>• profilaktyczne leczenie przeciw zakrzepowe.</li> </ul>
1.3	świadczenia skojarzone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zakładanie portów,</li> <li>• wszczepienie permanentnego cewnika z mankietem do żywienia pozajelitowego,</li> <li>• naprawa „in situ” permanentnego cewnika z mankietem do żywienia pozajelitowego,</li> <li>• wszczepienie tunelizowanego cewnika do żywienia pozajelitowego,</li> <li>• wszczepienie zwykłego cewnika do żywienia pozajelitowego,</li> <li>• inne świadczenia w czasie wykonywania których wystąpią wskazania do żywienia pozajelitowego,</li> <li>• przygotowanie chorego do leczenia w warunkach domowych (ogólne, metaboliczne oraz szkolenie w zakresie przedmiotu leczenia),</li> <li>• hospitalizacja w przypadku podejrzenia lub wystąpienia powikłań oraz innych wskazań wymagających leczenia szpitalnego,</li> <li>• profilaktyczne leczenie przeciw zakrzepowe.</li> </ul>

<p>1.4. kryteria kwalifikacji chorych wymagających udzielenia świadczenia</p>	<p>Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych jest wskazane u chorych, których nie można w wystarczającym zakresie odżywiać drogą przewodu pokarmowego, a których ze względu na stan zdrowia można wypisać do domu (najczęstsze wskazania: zespół krótkiego jelita, zespół jejunostomii końcowej, choroba zrostowa i wielopoziomowa niedrożność przewodu pokarmowego, niepoddające się leczeniu operacyjnemu, przetoki przewodu pokarmowego w okresie oczekiwania na zabieg operacyjny, niedrożność rzekoma, zespoły złego wchłaniania, wady wrodzone przewodu pokarmowego, krańcowe wyniszczenie wymagające długotrwałego żywienia pozajelitowego, oporne na leczenie klasyczne przypadki nieswoistych chorób zapalnych jelit). Rozpoczęcie i prowadzenie leczenia żywieniowego w warunkach domowych wymaga:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stwierdzenia, że chorego nie można skutecznie odżywiać drogą przewodu pokarmowego;</li> <li>- ustalenia lub zmodyfikowania leczenia choroby podstawowej i chorób towarzyszących;</li> <li>- wytworzenia permanentnego dostępu żylnego;</li> <li>- dobrania odpowiedniego programu leczenia zapewniającego stabilny stan metaboliczny chorego;</li> <li>- poziomu intelektualnego chorego lub opiekuna umożliwiającego przeszkolenie w zakresie zasad leczenia;</li> <li>- przeszkolenia chorego lub opiekuna w zakresie zasad leczenia;</li> <li>- wypełnienia protokołu kwalifikacji pacjenta do żywienia pozajelitowego;</li> <li>- uzyskania oświadczenia pacjenta/opiekunów o świadomej zgodzie na prowadzenie żywienia pozajelitowego w warunkach domowych;</li> <li>- prowadzenia dokumentacji leczenia żywieniowego w domu, zgodnej z obowiązującymi standardami i zaleceniami towarzystw naukowych;</li> <li>- dostarczania preparatów, sprzętu i niezbędnych środków opatrunkowych do domu chorego w warunkach zapewniających ich dostarczenie bez narażenia na zanieczyszczenie lub zmianę właściwości fizyko-chemicznych i farmakologicznych.</li> <li>- świadczeniodawca może zawrzeć umowę podwykonawstwa w ww. zakresie, przy czym konieczne jest oświadczenie podwykonawcy o spełnieniu warunków wskazanych powyżej.</li> </ul>
<p>1.5. specyfikacja zasadniczych procedur medycznych wykonywanych w trakcie udzielania świadczenia</p>	<p><b>99.15 – Pozajelitowe wstrzyknięcie stężonej substancji odżywczej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wlew mieszaniny odżywczej przygotowanej przez chorego lub opiekuna lub przygotowanej w aptece;</li> <li>- monitorowanie kliniczne i metaboliczne;</li> <li>- opieka nad cewnikiem lub kaniulą.</li> </ul> <p>Program żywienia pozajelitowego w warunkach domowych obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opracowanie planu leczenia żywieniowego i planu opieki;</li> <li>- dostarczanie leków i sprzętu lub gotowych mieszanin do żywienia pozajelitowego do domu chorego;</li> <li>- transport pacjenta do ośrodka w celu wykonania badań i z powrotem, w przypadku wskazań do transportu medycznego;</li> <li>- koszty badań niezbędnych do monitorowania leczenia żywieniowego;</li> <li>- zapewnienie stałego kontaktu z zespołem leczącym;</li> <li>- zapewnienie niezwłocznej hospitalizacji (wraz kosztami transportu, o ile zachodzą wskazania do transportu, bez kosztów hospitalizacji) w przypadku: a) podejrzenia wystąpienia powikłań żywienia pozajelitowego, b) wystąpienia innych wskazań wymagających leczenia szpitalnego, pozostających w związku z leczeniem żywieniowym, - wizyty domowe lekarza/pielęgniarki – zgodnie z załącznikiem nr 5 do rozporządzenia, Lp. 4 pozycja „pozostałe wymagania” pkt.3).</li> </ul>

1.6.	zalecenia dotyczące dalszego postępowania (zalecane lub konieczne kolejne świadczenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zabiegowe (np. leczenie operacyjne przetoki przewodu pokarmowego),</li> <li>- odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego, wytworzenie przetoki odżywczej do żywienia dojelitowego,</li> <li>- wymiana, naprawa dostępu,</li> <li>- przejście na żywienie dojelitowe,</li> <li>- przejście na żywienie doustne,</li> <li>- zakończenie żywienia pozajelitowego.</li> </ul>
1.7.	oczekiwane wyniki postępowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>- utrzymanie stanu odżywienia,</li> <li>- poprawa stanu odżywienia,</li> <li>- umożliwienie stosowania innych metod leczenia,</li> <li>- aktywne uczestniczenie w społeczności (powrót do pracy, nauka, samodzielność),</li> <li>- wyleczenie.</li> </ul>
1.8.	ryzyka powikłań postępowania medycznego i częstość ich występowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zakażenie dostępu żylnego (od 0,2 do 0,6 / rok leczenia),</li> <li>- zakrzepica żył obwodowych lub centralnych,</li> <li>- zaburzenia metaboliczne elektrolitowe,</li> <li>- zaburzenia wątrobowe,</li> <li>- hipo- i hiperglikemia,</li> <li>- metaboliczna choroba kości,</li> <li>- inne zaburzenia niedoborowe lub toksyczne.</li> </ul>
<b>2. Warunki wykonania</b>		
2.1.	zakres oczekiwanych informacji na podstawie wykonanych badań diagnostycznych	- wyrównany stan metaboliczny ustroju i prawidłowa funkcja narządów
2.2.	minimalny czas udzielania świadczenia	Do czasu ustania przyczyny rozpoczęcia żywienia pozajelitowego.
2.3.	organizacja udzielania świadczenia	Rozpoczęcie i prowadzenie leczenia żywieniowego w warunkach domowych wymaga ponadto: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zapewnienia dostaw preparatów, sprzętu i niezbędnych środków opatrunkowych do domu chorego,</li> <li>- zapewnienia ciągłego kontaktu z zespołem leczącym,</li> <li>- zapewnienia odpowiedniego programu badań kontrolnych,</li> <li>- zapewnienia hospitalizacji w ośrodku prowadzącym leczenie żywieniowe w przypadku podejrzenia lub wystąpienia powikłań leczenia oraz innych chorób wymagających leczenia szpitalnego pozostających w związku z leczeniem żywieniowym.</li> </ul>

- poradnia prowadząca leczenie chorych żywionych pozajelitowo w warunkach domowych - czas pracy poradni powinien być dostosowany do potrzeb
- ciągły kontakt telefoniczny z zespołem leczącym

2.4. konieczne i niezbędne warunki lokalowe dla udzielenia świadczenia

Zgodnie z załącznikiem nr 5 do rozporządzenia, Lp. 4 pozycja „wymagania formalne”

2.5. zakres dziedzin medycyny uprawnionych do wykonania świadczenia

chirurgia, pediatria, gastroenterologia, anestezjologia, choroby wewnętrzne

2.6. zastrzeżenia referencyjne dla świadczeniodawców wykonujących świadczenia (konieczne potwierdzenie uprawnień do wykonywania świadczenia)

udokumentowane:

- program szkolenia chorego lub opiekuna w zakresie zasad leczenia,
- zapewnienie dostaw preparatów, sprzętu i niezbędnych środków opatrunkowych do domu chorego,
- zapewnienie dostępu do całodobowej lekarskiej konsultacji telefonicznej,
- zapewnienie odpowiedniego programu badań kontrolnych,
- zapewnienie hospitalizacji w przypadku podejrzenia lub wystąpienia powikłań leczenia oraz innych chorób wymagających leczenia szpitalnego.

### 3. Skuteczność medyczna i ekonomiczna

3.1. specyfikacja kosztów świadczenia (zgodnie z załącznikiem)

Finansowanie programu obejmuje:

- 1) koszty sprzętu, mieszanin żywieniowych i leków, w tym permanentnego cewnika lub portu,
- 2) koszty wykonania mieszanin odżywczych, w przypadku ich sporządzenia w aptece (szpitalnej),
- 3) koszty materiałów zużywalnych z dostawą do domu chorego,
- 4) koszty badań laboratoryjnych, niezbędnych do monitorowania leczenia żywieniowego,
- 5) koszty porad kontrolnych, ambulatoryjnych i domowych pozostających w związku z leczeniem żywieniowym, w tym prowadzenie dokumentacji,
- 6) koszty transportu, w przypadku badań diagnostycznych i skierowania do leczenia szpitalnego,
- 7) koszty kontroli i naprawy cewnika in situ,
- 8) koszty pracy innych pracowników medycznych, w związku z opieką nad chorym,
- 9) koszty całodobowego nadzoru leczenia domowego.

Finansowanie programu nie obejmuje:

- 1) kosztów kwalifikacji chorego do leczenia żywieniowego,

4. Istniejące wytyczne postępowania medycznego

Aktualne standardy żywienia pozajelitowego i dojelitowego Polskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu.



### 3.3. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.4. Spis tabel

Tabela 1. Typy zespołu krótkiego jelita. ....	13
Tabela 2. Przyczyny rozległych resekcji jelita cienkiego oraz częstość występowania ZKJ (Marciniak 2015).....	13
Tabela 3. Późne powikłania zespołu krótkiego jelita (Pertkiewicz 2015).....	15
Tabela 4. Etapy leczenia zespołu krótkiego jelita (Pertkiewicz 2015).....	16
Tabela 5. Wskaźniki epidemiologiczne odnoszące się do chorych z zespołem krótkiego jelita.....	20
Tabela 6. Udział chorych z ZKJ wśród pacjentów stosujących żywienie pozajelitowe w warunkach domowych.....	21
Tabela 7. Wartość umów zawartych w ramach świadczenia żywienie pozajelitowe w warunkach domowych w latach 2013-2014 (MZ 05/03/2015). ....	22
Tabela 8. Wartość świadczeń żywienia pozajelitowe w warunkach domowych ogółem we wszystkich województwach (MZ 05/03/2015).....	23
Tabela 9. Zapotrzebowanie na główne składniki odżywcze i zasady ich dawkowania (POLSPEN 2014). ....	30
Tabela 10. Podstawowe zapotrzebowanie na elektrolity (POLSPEN 2014). ....	30
Tabela 11. Kryteria leczenia teduglutydem chorych z zespołem krótkiego jelita - wytyczne panelu ekspertów Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego. Część I - chorzy rokujący uwolnienie od żywienia pozajelitowego (Kunecki 2016).....	33
Tabela 12. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii zespołu krótkiego jelita.....	45
Tabela 13. Opis ocenianej interwencji – Revestiv <sup>®</sup> (teduglutyd). ....	47
Tabela 14. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Revestiv <sup>®</sup> .....	53
Tabela 15. Proponowany program lekowy „LECZENIE CHORYCH Z ZESPOŁEM KRÓTKIEGO JELITA (ICD-10: K91.2)” – subpopulacja chorych z dobrym rokowaniem.....	57
Tabela 16. Udział chorych z ZKJ wśród pacjentów stosujących żywienie pozajelitowe w warunkach domowych – oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	60
Tabela 17. Etapy oszacowania liczebności chorych z ZKJ stosujących żywienie pozajelitowe.....	61
Tabela 18. Wyniki badania rejestrowego wykorzystane do oszacowania liczebności populacji docelowej (BR 2016).....	61
Tabela 19. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – wariant podstawowy.....	62
Tabela 20. Żywienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych – opis świadczenia (NFZ 88/2013/DSOZ).....	85