

Dunnedarmtransplantatie als behandeling van darmfalen bij kinderen en volwassenen

G.Dijkstra, E.H.H.M.Rings, H.M.van Dullemen, C.M.A.Bijleveld, N.E.L.Meessen, A.Karrenbeld, H.S.Hofker, R.J.Porte, A.H.J.Naber en R.J.Ploeg*

Zie ook de artikelen op bl. 381, 385 en 413.

- Voor patiënten met darmfalen die aanhoudende problemen met het toedienen van parenterale voeding hebben is dunnedarmtransplantatie niet langer een experimentele behandeling, maar is het een standaardbehandeling geworden.
- Vroegtijdige verwijzing voor screening voor dunnedarmtransplantatie moet worden overwogen bij patiënten met permanent darmfalen die een occlusie van 2 centrale venen, frequente lijninfecties, een gestoorde leverfunctie of een onacceptabele kwaliteit van leven hebben.
- Een goede samenwerking tussen het transplantatiecentrum en de centra voor parenterale thuisvoeding is dan ook van essentieel belang.
- Met de toegenomen ervaring in de posttransplantatiezorg en nieuwere vormen van inductietherapie (met antithymocyteglobuline en interleukine-2-receptorantagonisten) en onderhoudstherapie (met tacrolimus) voor immuunsuppressie is de 1-jaarstransplantaatoverleving voor geïsoleerde en gecombineerde lever-dunnedarmtransplantatie gestegen tot respectievelijk 65 en 59%.
- Afstoting, bacteriële en virale (*Cytomegalovirus*, Epstein-Barr-virus) infecties, lymfoproliferatieve posttransplantatieziekte en 'graft versus host disease' zijn de frequentste complicaties na dunnedarmtransplantatie.
- De meeste patiënten die een dunnedarmtransplantatie overleven, zijn onafhankelijk van parenterale voeding en hebben een goede kwaliteit van leven.
- Vanwege de risico's van de procedure en de langetermijnbijwerkingen van de immunosuppressieve medicatie zal een dunnedarmtransplantatie vooralsnog alleen aangeboden worden aan patiënten met ernstige complicaties ten gevolge van toediening van parenterale voeding.

Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:391-8

In 1988 en 1995 werd in dit tijdschrift dunnedarmtransplantatie besproken als behandeling van darmfalen.^{1,2} De opvatting was toen dat dunnedarmtransplantatie als een experimentele behandeling beschouwd moest worden die zeker niet aan kinderen, maar eventueel wel aan een selecte groep volwassenen aangeboden kon worden. Inmiddels is dunnedarmtransplantatie de experimentele fase ontstegen

en heeft het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), na een nationale consensusbespreking te hebben georganiseerd, vanaf maart 2001 toestemming van de minister van Volksgezondheid om dunnedarmtransplantaties te verrichten bij kinderen en volwassenen. De eerste dunnedarmtransplantatie in Nederland vond op 17 september 2001 in ons ziekenhuis plaats. De tweede werd verricht op 31 maart 2003.

Er worden in ongeveer 61 gespecialiseerde centra over de wereld dunnedarmtransplantaties uitgevoerd en er zijn tot en met mei 2003 volgens de internationale registratie 989 transplantaties verricht bij 923 patiënten (www.intestinaltransplant.org).

Vanaf het begin van de jaren negentig zijn de resultaten van dunnedarmtransplantaties, met name door het beschikbaar komen van tacrolimus, sterk verbeterd. Er vindt bij ongeveer 140 patiënten per jaar transplantatie plaats, van wie ongeveer de helft kinderen zijn.

In dit artikel bespreken wij de eerste twee volwassen patiënten die in Nederland wegens ernstige problemen met de toediening van parenterale voeding een dunnedarmtransplantatie hebben ondergaan. Daarnaast belichten wij de huidige stand van zaken ten aanzien van dunnedarm-

* Dit artikel wordt afgedrukt met meer dan 6 auteurs; naar het oordeel van de redactie voldoen allen aan de criteria voor auteurschap.

Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: hr.dr.G.Dijkstra en hr.dr.H.M.van Dullemen, maag-darm-leverartsen.

Beatrix Kinderkliniek, afd. Kindergeneeskunde: hr.dr.E.H.H.M.Rings en hr.dr.C.M.A.Bijleveld, kinderartsen.

Afd. Medische Microbiologie: hr.dr.N.E.L.Meessen, medisch microbioloog.

Afd. Pathologie: hr.A.Karrenbeld, patholoog.

Afd. Chirurgie: hr.H.S.Hofker, hr.dr.R.J.Porte en hr.prof.dr.R.J.Ploeg, chirurgien.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Nijmegen.

Hr.dr.A.H.J.Naber, maag-darm-leverarts.

Correspondentieadres: hr.dr.G.Dijkstra (g.dijkstra@int.umcg.nl).

transplantatie als behandeling van darmfalen bij kinderen en volwassenen.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Bij patiënt A, een 51-jarige vrouw, was vanwege een chronische intestinale pseudo-obstructie en hardnekkige obstipatie haar colon verwijderd toen zij 35 jaar oud was. De motiliteitsstoornissen namen in ernst en uitbreiding toe en traden aan het licht door misselijkheid en braken na de maaltijd. Toediening van sondevoeding werd gestart. Toen patiënte 45 jaar was, werd gestart met totale parenterale voeding (TPV), omdat onvoldoende sondevoeding kon worden toegediend. TPV-toediening via arterioveneuze shunts mislukte. De jaren daarna werd TPV via diverse Hickmann-katheters en 'port-a-cath'-systemen toegepast, hetgeen 26 keer gecompliceerd werd door een lijninfectie, waarschijnlijk vanuit een intestinale porte d'entrée, waarbij de tijd tussen de infecties steeds korter werd. Haar werk als ziekenverzorger kon zij vanaf haar 39e niet meer verrichten en patiënt raakte, ondanks de steun van haar man, dochter en familie en mede door haar frequente ziekenhuisopnamen, sociaal geïsoleerd. Zij overwoog met TPV te stoppen vanwege de zeer matige kwaliteit van leven (ondervoeding, zeer frequente ziekenhuisopnamen, uiteindelijk bedlegerigheid), veroorzaakt door de onmogelijkheid om normaal te eten en de frequente complicaties bij de toediening van de TPV. Na totstandkoming van het dunnedarmtransplantatieprotocol in het UMCG werd patiënte gescreend, zij was toen 47 jaar, en zij kwam een halfjaar later op de wachtlijst.

Na toestemming van de overheid voor het uitvoeren van dunnedarmtransplantaties onderging zij op 48-jarige leeftijd een geïsoleerde dunnedarmtransplantatie. Zij kreeg een gehele dunne darm van gelijke bloedgroep. De proximale anastomose werd gemaakt met haar eigen jejunum, vlak voorbij de M. suspensorius duodeni (ligament van Treitz). Distaal werd een ileostoma aangelegd. De patiënte kon na enkele weken weer normaal eten en de toediening van TPV kon 18 dagen na de ingreep worden beëindigd. De immuunsuppressieve medicatie bestond uit antithymocytenglobuline(ATG)-inductie met als onderhoudsmedicatie tacrolimus, mycofenolzuur en prednisolon. Er deden zich geen afstotingsverschijnselen voor. Vijf weken na transplantatie werd patiënte met een volledig functionerende graft ontslagen. Drie maanden na transplantatie volgde een heropname wegens een opportunistisch longabces met *Nocardia asteroides*. Dit werd succesvol poliklinisch behandeld met co-trimoxazol gedurende een jaar.

Vooraf in het eerste jaar na transplantatie had patiënte een sterke verbetering van haar kwaliteit van leven. Daarna was er progressie van haar oorspronkelijke ziekte (chronische intestinale pseudo-obstructie) in de maag en het resterende duodenum. Toen patiënte 51 was, was deze ziekte

dusdanig progressief en therapieresistent dat werd overgegaan tot een subtotaal maagsectie met een Roux-Y-anastomose tussen haar maagrest en het proximale deel van haar dunnedarmtransplantaat. Haar dunnedarmtransplantaat functioneerde en patiënte was onafhankelijk van sonde of parenterale voeding. Een halfjaar na de laatste operatie en 3 jaar na de transplantatie overleed patiënte aan een niet aan de transplantatie gerelateerde oorzaak.

Patiënt B, een 39-jarige vrouw, had op 24-jarige leeftijd een mesenteriale trombose ontwikkeld na een sectio caesarea en appendectomie. In verband hiermee was vrijwel haar hele dunne darm verwijderd. Er werd een jejunotransversotomie met nog 20 cm resterend jejunum aangelegd en gestart met TPV. In de daaropvolgende jaren deden zich nauwelijks complicaties voor. Naast de zorg voor haar man en dochter werkte patiënte nog steeds als caissière.

Vanaf haar 35e kreeg patiënte in toenemende mate problemen met de toediening van TPV, blijkend uit meerdere lijninfecties en daarnaast recidiverende oclusies van zowel shunts, port-a-cath-systemen en centrale lijnen. Nadat een centrale lijn werd gecompliceerd door een trombus in het rechter atrium, werd op haar 36e veneuze toegang bewerkt via een lijn in haar rechter V. ovarica. Wegens de problemen met de veneuze toegang werd patiënte een jaar later gescreend voor dunnedarmtransplantatie en nog een jaar later op de wachtlijst geplaatst.

Op haar 38e onderging patiënte een geïsoleerde dunnedarmtransplantatie. De proximale dunne darm werd geanastomoseerd met haar eigen resterende jejunum en het distale deel met het colon. Er werd een tijdelijk ileostoma aangelegd. De TPV kon volledig worden gestopt en er deden zich geen afstotingsverschijnselen voor. Enkele weken na transplantatie kon Epstein-Barr-virus(EBV)-DNA in een relatief laag aantal worden aangetoond. Dit virus-DNA verdween na vermindering van de immuunsuppressieve medicatie.

De kwaliteit van leven was na de transplantatie aanzienlijk verbeterd. Patiënte was volledig onafhankelijk van sondevoeding of parenterale voeding en neigde zelfs naar overgewicht. Bijna 2 jaar na transplantatie werd het ileostoma opgeheven en overwoog patiënte haar werk te hervatten.

VERWIJZING, SCREENING, INDICATIES EN CONTRA-INDICATIES

Ongeveer 60% van de kandidaten voor dunnedarmtransplantatie is kind en 40% volwassene. Een korte darm, een motiliteitsstoornis, een aangeboren darmafwijking of een intrinsieke afwijking van het darmepitheel zijn de frequentste oorzaken van darmfalen en een indicatie voor dunnedarmtransplantatie. In tabel 1 zijn de belangrijkste onder-

TABEL 1. Belangrijkste oorzaken voor darmfalen bij kinderen en volwassenen die een dunnedarmtransplantatie hebben ondergaan

kinderen		volwassenen	
oorzaak	frequentie (in %)	oorzaak	frequentie (in %)
gastroschisis	21	ischemie	24
volvulus	17	ziekte van Crohn	14
necrotiserende enterocolitis	12	trauma	10
retransplantatie	8	desmoïdtumor	9
intestinale atresie	8	motiliteitsstoornis	8
pseudo-obstructie	9	volvulus	7
aganglionosis of de ziekte van Hirschsprung	7	kortedarmsyndroom	9
microvillusinclusie- ziekte	6	retransplantatie	6
malabsorptie	3	Gardner-syndroom	3
kortedarmsyndroom	5	andere tumoren	5
motiliteitsstoornis	1	overig	5
tumor	1		
overig	2		

Bron: D.Grant, schriftelijke mededeling, 2003.

liggende oorzaken voor darmfalen bij pediatrie en volwassen dunnedarmtransplantatiepatiënten weergegeven.

Intensief multidisciplinair overleg over potentiële kandidaten voor dunnedarmtransplantatie tussen het transplantatiecentrum en het centrum voor thuis-TPV is vereist. Wegens het tekort aan voor bloedgroep en grootte gematchte donororganen moet rekening gehouden worden met een wachttijd van enkele maanden. Vanwege dit lange interval tussen verwijzing en transplantatie is vroegtijdige verwijzing noodzakelijk.

Bij een screening voor een dunnedarmtransplantatie wordt een indruk gevormd van de anatomie van buikorganen en de vascularisatie, eventuele leverafwijkingen, de potentiële risico's van infectie, de mogelijkheden voor veneuze toegangswegen, de voedingstoestand en de afwijkingen aan vitale orgaan-systemen. Daarnaast wordt een inschatting gemaakt van de therapietrouw van de patiënt, de sociale infrastructuur, de levensverwachting en de kwaliteit van leven zonder en met transplantatie. Aan de hand van internationale criteria (tabel 2) wordt een mening gevormd over de geschiktheid voor en timing van een transplantatie.

Indien patiënt na de screening niet wordt afgewezen voor transplantatie, kan hij of zij direct of in de toekomst kandidaat zijn voor een transplantatie. In beide gevallen zal de patiënt door zowel het transplantatieteam als het verwijzend centrum worden gecontroleerd teneinde te late plaatsing op de wachtlijst en problemen tijdens de wachttijd vroegtijdig te ondervangen.

BESCHIKBAARHEID VAN DONOREN

Geschikte dunnedarmtransplantaten zijn vanwege het beperkte aantal dunnedarmtransplantaties minder schaars dan andere organen. Indien een gecombineerde lever-dunnedarmtransplantatie noodzakelijk is, kan het met name voor zuigelingen moeilijk zijn om aan geschikte organen te komen.

Bij dunnedarmtransplantatie wordt rekening gehouden met de geschiktheid volgens het ABO-bloedgroepsysteem. Daarnaast spelen de anatomische verhoudingen en grootte, zeker bij kinderen, een grote rol en wordt ook hierdoor het donoraanbod beperkt. Omdat de darm na perfusie met een preservatievloeistof en bewaring bij lage temperatuur slechts 6-8 uur goed blijft, moet er rekening gehouden worden met de reis en operatietijden. Ook bestaat bij het toewijzen en uitnemen van het orgaan het dilemma dat het pancreas vaak niet meer geschikt is voor transplantatie; indien er ook een ontvanger voor het pancreas is, beperkt dit de beschikbaarheid van de dunne darm.

In de VS bedraagt de sterfte van patiënten op de wachtlijst voor een gecombineerde lever-dunnedarmtransplantatie en voor een geïsoleerde dunnedarmtransplantatie respectievelijk bijna 50 en 10%. Tijdens het wachten op een geïsoleerde dunnedarmtransplantatie ontstaat bij ongeveer 30% van de patiënten levercirrose, waardoor zij alsnog kandidaat worden voor een gecombineerde lever-dunnedarmtransplantatie.³⁻⁴ Dit betreft met name kinderen.

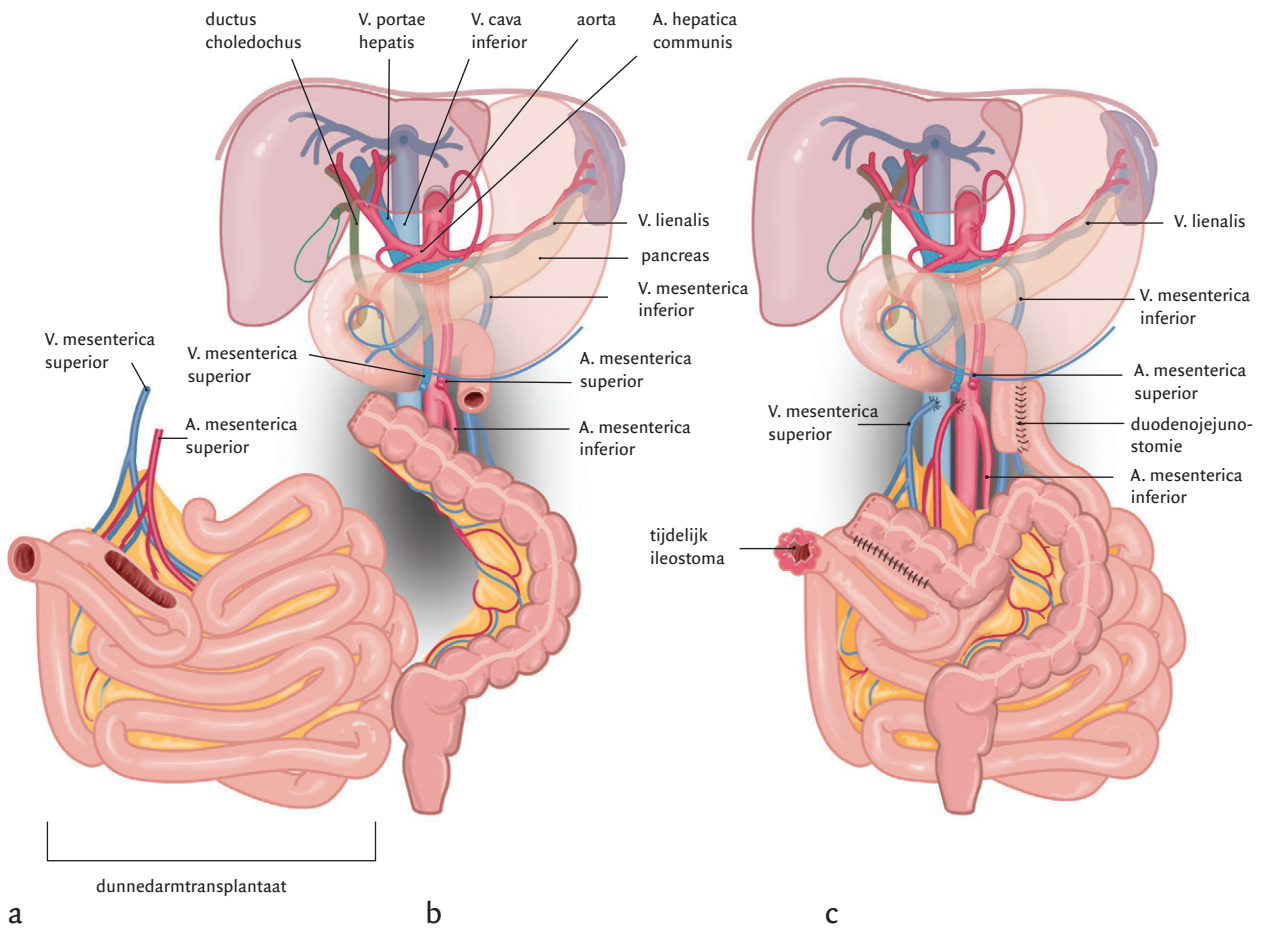
TABEL 2. Indicaties en contra-indicaties voor dunnedarmtransplantatie

indicaties

eindstadium darmfalen: > 75% van de voeding wordt gedurende langere tijd (> 6 weken) als TPV gegeven
falen van parenterale voeding door:
onvoldoende veneuze toegangswegen voor het plaatsen van katheters
terugkerende (levensbedreigende) lijnsepsis
leverfalen geïnduceerd door parenterale voeding
ernstig belemmerde kwaliteit van leven

contra-indicaties

niet-curatief behandelbare maligniteit met slechte prognose
ernstige neurologische ziekte
verwachte slechte therapietrouw
niet-controleerbare lokale of systemische infecties
aids
irreversibel multi-orgaanfalen
nierfalen
zeer slechte voedingsstatus
overmatig alcohol- of drugsgebruik
ernstige atherosclerose
ernstige bijkomende ziekten, zoals ernstige hart- of longafwijkingen



FIGUUR 1. Voorbeeld van een geïsoleerde dunnedarmtransplantatie; (a) transplantaat van de donor; (b) anatomie van de acceptor vóór transplantatie; (c) situatie na transplantatie; de V. mesenterica inferior kan verbonden worden met de V. portae hepatis of met de V. cava inferior, de A. mesenterica superior wordt verbonden met de aorta.

VORMEN VAN DUNNEDARMTRANSPLANTATIE

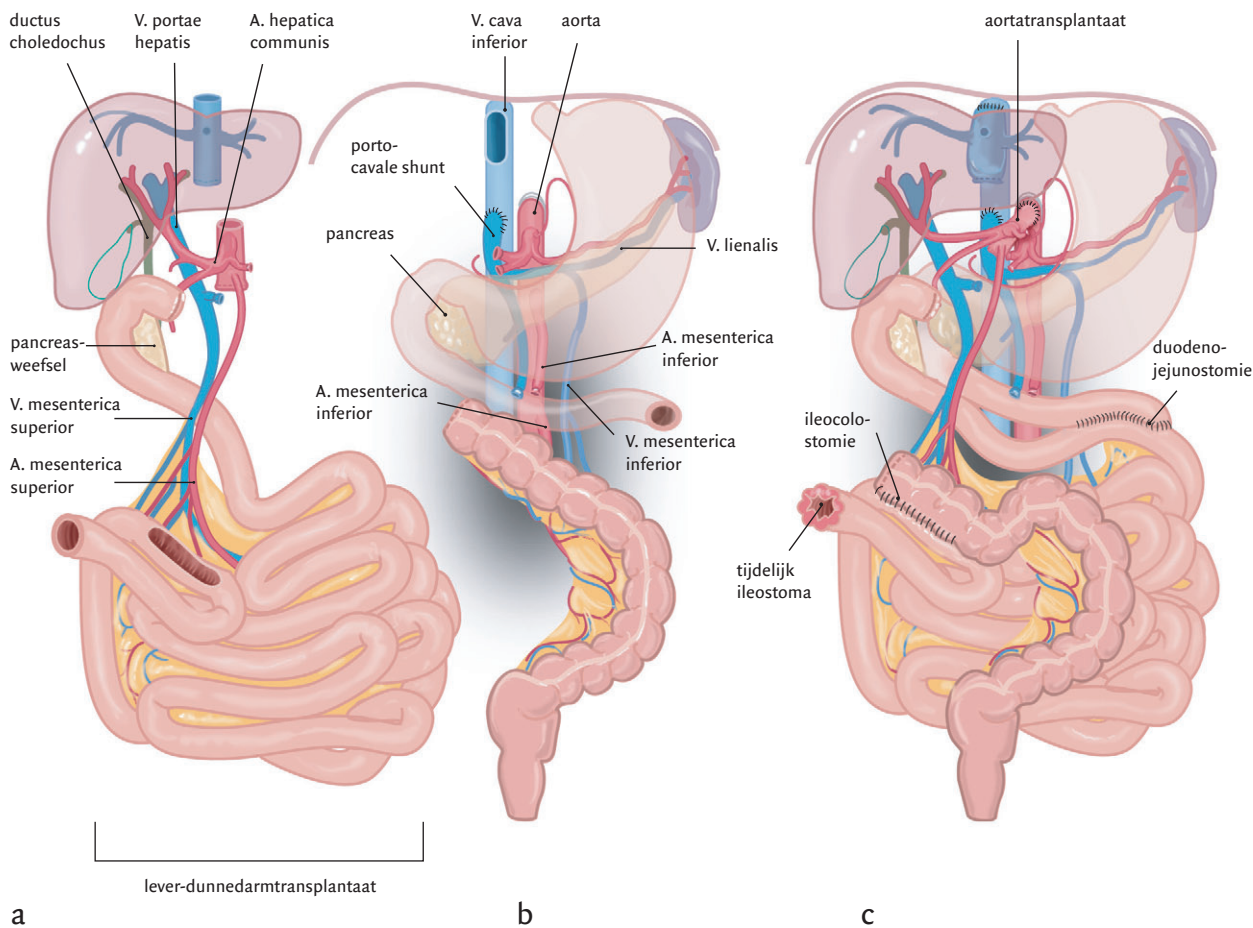
Een dunnedarmtransplantatie kan geïsoleerd of in combinatie met andere organen worden verricht. Bij een geïsoleerde dunnedarmtransplantatie wordt de gehele dunne darm van de donor verwijderd, waarbij het proximale deel vlak na het ligament van Treitz en het distale deel vlak vóór de valva ileocaecalis (valvula Bauhini) wordt afgeniet (figuur 1). De veneuze anastomose (V. mesenterica of V. portae hepatis) kan in de ontvanger zowel met de V. portae hepatis als met de V. cava inferior worden gemaakt. De proximale darmanastomose wordt meestal zijdelings met het eigen distale duodenum of proximale jejunum aangelegd.

Bij een intestinale pseudo-obstructie, waarbij in het algemeen ook de maagmotiliteit gestoord is, transplanteren sommige centra de maag mee, terwijl andere een partiële maagsectie verrichten en een gastrojejunostomie aanleggen.⁵ Deze (beperkte) multiviscerale transplantatie leek ons

voor een eerste dunnedarmtransplantatie een stap te ver, zodat bij onze eerste patiënt voor de optie van twee tempi werd gekozen.

Bij een dunnedarmtransplantatie wordt de distale anastomose zijdelings met het colon aangelegd. Hierbij wordt er ten behoeve van de klinische en endoscopische follow-up van de darm altijd een tijdelijk ileostoma aangelegd.

Bij een lever-dunnedarmtransplantatie (figuur 2) worden bij de donor het proximale duodenum vlak na de pylorus en het ileum vlak vóór de valvula Bauhini doorgesneden en wordt de lever en bloc met het pancreas, de dunne darm en de aorta uitgenomen. De eigen lever wordt uitgenomen en de nieuwe lever wordt vervolgens op klassieke wijze getransplanteerd of met een 'piggy-back'-techniek, waarbij alleen de suprahepatische V. cava wordt geanastomoseerd en niet de infrahepatische V. cava. Het pancreas wordt in sommige centra mee getransplanteerd, terwijl andere centra alleen een rand van de pancreaskop mee transplanteren. Afhanke-



FIGUUR 2. Voorbeeld van een gecombineerde lever-dunnedarmtransplantatie; (a) transplantaat van de donor; (b) anatomie van de acceptor vóór transplantatie, nadat een portocavale shunt is aangelegd; (c) situatie na transplantatie.

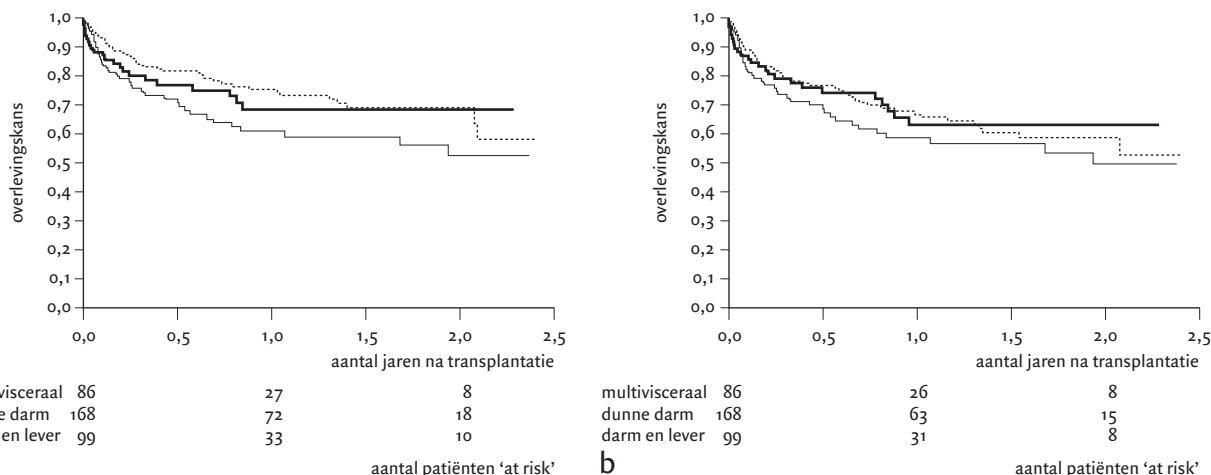
lijk van de situatie wordt het jejunum van de donor met de maag of de resterende darm geanastomoseerd. De distale darmanastomosen worden zoals bij de geïsoleerde darmtransplantatie aangelegd. Tenslotte kan ook een multiviscerale transplantatie worden verricht, waarbij ook de nieren, de maag en soms ook het colon worden getransplanteerd.⁶

IMMUUNSUPPRESSIE

De dunne darm heeft veel darmgeassocieerd lymfoïd weefsel en de inhoud van de darm is niet steriel. De darm is hierdoor erg immunogeen en bij afstoting is er meteen verstoring van de barrièrefunctie van de darm. Afgezien van afstotingsreacties kunnen er ook 'graft versus host'-reacties (GvHD) optreden. Voordat de calcineurineremmers ciclosporine en tacrolimus beschikbaar werden, trad er vaak afstoting op, met secundair optredende sepsis. Tegenwoordig wordt rondom de implantatie van het donororgaan getracht de T-cellen uit de darm van de donor te verwijderen. De

meeste centra gebruiken hiervoor polykloonaal ATG. Dit wordt of aan de donor⁷ of na transplantatie aan de ontvanger gegeven. De meeste centra combineren dit tegenwoordig met een monokloonaal antilichaam tegen de interleukine (IL)-2-receptor (basiliximab, daclizumab).^{8,9} De bovengenoemde therapieën worden 'inductietherapie' genoemd en worden altijd gecombineerd met een onderhoudstherapie, die meestal bestaat uit prednisolon en tacrolimus.

Ten opzichte van andere vormen van orgaantransplantatie worden met name in de eerste maanden na transplantatie vrij hoge tacrolimusspiegels (20-25 ng/ml) nagestreefd. Veel centra voegen nog een derde medicament, zoals azathioprine of mycofenolzuur, aan het immunosuppressieve regime toe. Het is echter de vraag of met de nieuwere combinaties van inductietherapie met ATG en IL-2-receptorantagonisten dergelijke 'triple therapy' en hoge tacrolimusspiegels nog nodig zijn. De verwachting is dat patiënten die met de huidige inductietherapie en onderhoudstherapie geen afstotingsverschijnselen vertonen, enige tolerantie ontwik-



FIGUUR 3. Kaplan-Meier-curven van de overleving van de patiënten (a) en de transplantaten (b) na transplantatie van de dunne darm (.....), meerdere organen (—) en zowel dunne darm als lever (—), die waren verricht vanaf 2001. (Bron: D.Grant, schriftelijke mededeling, 2003.)

kelen, zodat de dosis van immuunsuppressieve medicatie verlaagd of het doseringinterval verlengd kan worden.¹⁰

COMPLICATIES

De complicaties van een dunnedarmtransplantatie komen voort uit enerzijds te weinig en anderzijds te veel immuunsuppressie, met respectievelijk afstoting of infectie tot gevolg. Perioden van reëctie komen voor bij ongeveer 70-90% van de patiënten (mediaan: 2,5 keer per patiënt) en kenmerken zich door een verhoogde fecale stomaproductie (veelal ileostomie), buikpijn, koorts en soms sepsis.³⁻¹¹ Soms is in die periode toediening van TPV weer noodzakelijk. Vroegtijdige herkenning en behandeling met extra corticosteroïden of met middelen die T-cellen vernietigen (CD3-T-celreceptorcomplex (OKT3) of ATG) zijn hierbij noodzakelijk. Met de nieuwere vormen van inductietherapie, waaronder basiliximab, werd een daling van de incidentie van reëctie van 85 naar 35% gerapporteerd.⁸ Desalniettemin blijven hoge doses immuunsuppressie noodzakelijk om reëctie van de dunne darm te voorkomen.

Infectie en sepsis vormen nog steeds de voornaamste oorzaak voor overlijden na een dunnedarmtransplantatie. Rondom de operatie krijgen patiënten profylactisch antibiotica en antimycoticamiddelen. Na de operatie wordt gestart met co-trimoxazol ter preventie van *Pneumocystis jiroveci*. Profylaxe met antivirale middelen wordt met name gegeven aan patiënten zonder doorgemaakte infectie met Cytomegalovirus (CMV) en EBV (veelal kinderen), aangezien met name de primaire infecties met deze virussen ernstig kunnen verlopen.

Lymfoproliferatieve posttransplantatieziekte (PTLD) is

een complicatie van te veel immuunsuppressieve medicatie in combinatie met een EBV-infectie. PTLD komt bij 7-29% van de dunnedarmtransplantatiepatiënten voor en heeft de hoogste incidentie bij kinderen.¹²⁻¹⁴ De behandeling bestaat uit een tijdelijke verlaging van de immuunsuppressieve medicatie. Dit kan voor sommige vormen van PTLD worden aangevuld met lage doses cyclofosfamide, al dan niet in combinatie met rituximab (anti-CD20).¹⁵⁻¹⁶

Dankzij de nieuwere vormen van inductietherapie komt GvHD ondanks transplantatie van een groot volume aan lymfoïde weefsel nog maar in 1-16% van de gevallen voor.³⁻¹²⁻¹⁷

Bij patiënten die regelmatig perioden van reëctie doormaken, kan chronische reëctie ontstaan. Deze kenmerkt zich door obliteratieve vasculitis en fibrose van de diepere darmlagen met mucosale atrofie en chronische diarree als gevolg.¹⁸ Dergelijke patiënten zijn vanwege het chronische, therapieresistente karakter vaak kandidaten voor een retransplantatie.

RESULTATEN VAN DUNNEDARMTRANSPLANTATIE

Overleving van patiënten na dunnedarmtransplantatie en van de getransplanteerde dunne darm zijn gedurende het laatste decennium sterk verbeterd, waarbij de grote centra de beste resultaten laten zien.¹⁹⁻²⁴ Volgens de officiële internationale registratie (www.intestinaltransplant.org) waarin de resultaten van alle ervaren en minder ervaren centra zijn opgenomen, is de 1-jaarsoverleving van patiënten, gemeten vanaf 2001, 77% voor geïsoleerde dunnedarmtransplantaties en 60% voor gecombineerde lever-dunnedarmtransplantaties (figuur 3a). De 1-jaarsoverleving van de trans-

plantaten is gestegen van 30% voor 1991, naar 60% tussen 1991 en 1999, tot ongeveer 70% vanaf 2001 (zie figuur 3b).

Een goede darmfunctie werd waargenomen bij 70% van de patiënten, waardoor afbouwen en staken van de TPV mogelijk bleken 27-41 dagen na transplantatie. Langzamer of gedeeltelijk herstel werd waargenomen bij 20%, terwijl bij 10% geen goede functie of verwijdering van het transplantaat werd geregistreerd.

Vanwege de hoog gedoseerde immuunsuppressieve medicatie werd bij 8% van de patiënten met geïsoleerde dunnedarmtransplantatie een PTLD gediagnosticeerd. Dit was 13% bij de gecombineerde transplantatie. De meest voorkomende oorzaak voor het falen van het transplantaat en de eventuele verwijdering hiervan (in meer dan 60% van de gevallen) bleek een therapieresistente rejectie. Andere oorzaken waren technische complicaties, trombose of ischemie van het transplantaat. De meest voorkomende oorzaak voor overlijden bleek sepsis, vaak voorafgegaan door rejectie.

Na een succesvolle transplantatie kan het merendeel van de patiënten stoppen met TPV en blijkt dat zij weer enterale voeding kunnen verdragen. Mede gezien het feit dat deze groep patiënten vóór transplantatie, tijdens de behandeling met TPV thuis veel problemen heeft ondervonden, wordt er een sterk verbeterde kwaliteit van leven ervaren.²⁵ Vanwege deze resultaten heeft de American Health Financing Administration en de American Gastroenterological Association dunnedarmtransplantatie gekwalificeerd als standaardbehandeling voor patiënten met irreversibel darmfalen en falende TPV (Program Memorandum Intermediaries/Carriers; www.cms.hhs.gov/manuals/pm_trans/AB00130.pdf).^{26 27}

TOEKOMST VAN DUNNEDARMTRANSPLANTATIE IN NEDERLAND

In Nederland zijn er minimaal 5 per miljoen volwassen inwoners met parenterale voeding vanwege darmfalen en zijn er 7 kinderen afhankelijk van parenterale voeding.²⁸ Naar schatting komt 20% van deze patiënten in aanmerking voor een dunnedarmtransplantatie. Dit percentage wisselt per land en is mede afhankelijk van de kwaliteit en de beschikbaarheid van de zorg om parenterale voeding toe te dienen.

Wereldwijd is ongeveer tweederde van de transplantatiepatiënten tussen de 1 en 18 jaar en is eenderde volwassen. Transplantaties bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn zeldzaam.

Alhoewel dunnedarmtransplantatie het experimentele stadium is ontstegen, vormen de complicaties van de procedure en de langetermijnbijwerkingen van de immuunsuppressieve medicatie nog steeds een obstakel om dunnedarmtransplantatie aan te bieden aan alle patiënten met dunnedarmfalen. Indien de immuunsuppressieve medicatie nog specifiek wordt, zal dunnedarmtransplantatie moge-

lijk een voorkeurstherapie kunnen worden voor langdurig TPV-afhankelijke patiënten.

Vooralsnog blijft een dunnedarm-, lever-dunnedarm- of multiviscerale transplantatie alleen gereserveerd voor patiënten met irreversibel darmfalen, al dan niet in combinatie met leverfalen, bij wie parenterale voeding om evidente redenen niet meer mogelijk is. Intensieve samenwerking tussen de centra voor thuis-TPV en het transplantatiecentrum is dan ook noodzakelijk.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 11 augustus 2004

Literatuur

- 1 Saat RE, Heineman E, Marquet RL, Jeekel J. Dunne-darmtransplantatie, een overzicht. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132:1878-81.
- 2 Molenaar JC. Transplantatie van de dunne darm. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:419-20.
- 3 Sudan DL, Kaufman SS, Shaw jr BW, Fox IJ, McCashland TM, Schaefer DF, et al. Isolated intestinal transplantation for intestinal failure. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1506-15.
- 4 Ploeg RJ, D'Alessandro AM. Intestinal transplantation: a clinical update. *Scand J Gastroenterol* 1995;212 Suppl:79-89.
- 5 Iyer K, Kaufman S, Sudan D, Horslen S, Shaw B, Fox I, et al. Long-term results of intestinal transplantation for pseudo-obstruction in children. *J Pediatr Surg* 2001;36:174-7.
- 6 Kato T, Ruiz P, Thompson JF, Eskin LB, Weppler D, Khan FA, et al. Intestinal and multivisceral transplantation. *World J Surg* 2002;26:226-37.
- 7 Sudan D, Grant W, Iyer K, Shaw B, Horslen S, Langnas A. Oral beclomethasone therapy for recurrent small bowel allograft rejection and intestinal graft-versus-host disease. *Transplant Proc* 2002;34:938-9.
- 8 Sudan DL, Chinnakota S, Horslen S, Iyer K, Fox I, Shaw B, et al. Basiliximab decreases the incidence of acute rejection after intestinal transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:940-1.
- 9 Abu-Elmagd K, Fung J, McGhee W, Martin D, Mazariegos G, Schaefer N, et al. The efficacy of daclizumab for intestinal transplantation: preliminary report. *Transplant Proc* 2000;32:1195-6.
- 10 Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, Gray EA, Shapiro R, Eghtesad B, et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003;361:1502-10.
- 11 Lee RG, Nakamura K, Tsamandas AC, Abu-Elmagd K, Furukawa H, Hutson WR, et al. Pathology of human intestinal transplantation. *Gastroenterology* 1996;110:1820-34.
- 12 Grant D. Current results of intestinal transplantation. *The International Intestinal Transplant Registry. Lancet* 1996;347:1801-3.
- 13 Nery JR, Weppler D, DeFaria W, Liu P, Romero R, Tzakis AG. Is the graft too big or too small? Technical variations to overcome size incongruity in visceral organ transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:2640-1.
- 14 Reyes J, Tzakis AG, Bonet H, Green M, Yunis E, Nalesnik M, et al. Lymphoproliferative disease after intestinal transplantation under primary FK 506 immunosuppression. *Transplant Proc* 1994;26:1426-7.
- 15 Gross TG. Low-dose chemotherapy for children with post-transplant lymphoproliferative disease. *Recent Results Cancer Res* 2002;159:96-103.
- 16 Berney T, Delis S, Kato T, Nishida S, Mittal NK, Madariaga J, et al. Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:1000-6.

- 17 Reyes J, Bueno J, Kocoshis S, Green M, Abu-Elmagd K, Furukawa H, et al. Current status of intestinal transplantation in children. *J Pediatr Surg* 1998;33:243-54.
- 18 Parizhskaya M, Redondo C, Demetris A, Jaffe R, Reyes J, Ruppert K, et al. Chronic rejection of small bowel grafts: pediatric and adult study of risk factors and morphologic progression. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6:240-50.
- 19 Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, Mazariegos G, Wu T, Murase N, et al. Clinical intestinal transplantation: a decade of experience at a single center. *Ann Surg* 2001;234:404-16.
- 20 Langnas A, Chinnakotla S, Sudan D, Horslen S, McCashland T, Schaffer D, et al. Intestinal transplantation at the University of Nebraska Medical Center: 1990 to 2001. *Transplant Proc* 2002;34:958-60.
- 21 Nishida S, Levi D, Kato T, Nery JR, Mittal N, Hadjis N, et al. Ninety-five cases of intestinal transplantation at the University of Miami. *J Gastrointest Surg* 2002;6:233-9.
- 22 Fishbein T, Kaufman S, Schiano T, Gondolesi G, Florman S, Tschernia A, et al. Intestinal and multiorgan transplantation: the Mount Sinai experience. *Transplant Proc* 2002;34:891-2.
- 23 Goulet O, Lacaille F, Colomb V, Jan D, Canioni D, Cezard J, et al. Intestinal transplantation in children: Paris experience. *Transplant Proc* 2002;34:1887-8.
- 24 Beath SV, Protheroe SP, Brook GA, Kelly DA, McKiernan PJ, Murphy MS, et al. Early experience of paediatric intestinal transplantation in the United Kingdom, 1993 to 1999. *Transplant Proc* 2000;32:1225.
- 25 Sudan D, Horslen S, Botha J, Grant W, Torres C, Shaw jr B, et al. Quality of life after pediatric intestinal transplantation: the perception of pediatric recipients and their parents. *Am J Transplant* 2004;4:407-13.
- 26 American Gastroenterological Association medical position statement. Short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1105-10.
- 27 Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA Technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1111-34.
- 28 Naber AHJ, Rings EHHM, George E, Tolboom JJM, Jonkers C, Sauerwein HP. De behandeling van darmfalen met parenterale thuisvoeding bij kinderen en volwassenen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005;149:385-90.

Abstract

Small bowel transplantation as a treatment option for intestinal failure in children and adults

- Small bowel transplantation for intestinal failure is no longer an experimental procedure, but an accepted treatment for patients where total parenteral nutrition (TPN) therapy for intestinal failure is unsuccessful.
- Early referral for screening for small bowel transplantation should be considered in patients with permanent intestinal failure who have occlusion of more than 2 major veins, frequent line-related septic episodes, impairment of liver function or an unacceptable quality of life.
- With the increased experience in post-transplant patient care and newer forms of induction (thymoglobulin, IL-2 receptor antagonists) and maintenance (tacrolimus) therapies, the 1-year graft survival has increased to 65% for isolated and to 59% for liver/small bowel transplantation and is further improving.
- Rejection, bacterial, fungal and viral (*Cytomegalovirus*, *Epstein-Barrvirus*) infections, post-transplant lymphoproliferative disease and graft versus host disease are the most common complications after intestinal transplantation.
- Although most of the long-term survivors are TPN-independent and have a good quality of life, the risk of the procedure and long-term adverse effects of immunosuppressive medication limits small bowel, or liver/small bowel transplantation only to patients with severe complications of TPN therapy.

Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:391-8