

Zorgprogramma darm- en multiviscerale transplantatie

Voor patiënten met darmfalen, als gevolg van anatomisch of functioneel verlies van de dunne darm, is continue toediening van totale parenterale voeding nog steeds de eerste behandelingsoptie. Darmtransplantatie zou ongetwijfeld de eerste keuze zijn, mochten de langetermijnresultaten vergelijkbaar zijn met die van de andere abdominale orgaantransplantaties. Maar tot op de dag van vandaag zijn er verschillende redenen waarom darmtransplantatie een belangrijke chirurgische, klinische en immunologische uitdaging blijft.

De voornaamste reden is dat de darm een per definitie geïnfecteerd orgaan is, dat daarenboven zeer gevoelig is aan rejectie en bijgevolg een zware immuunsuppressieve behandeling vereist. Voorafgaand aan de darmtransplantatie ondergaan patiënten daarenboven vaak meerdere heelkundige ingrepen en verkeren ze meestal in een ernstige toestand van ondervoeding. Al die factoren samen verklaren een wereldwijde tienjaars patiëntenoverleving van 47 procent, gerapporteerd door de internationale darmtransplantvereniging.

Na een lange voorbereidende experimentele en klinische fase werd in 2000 het dunnedarmtransplantatieprogramma bij volwassenen en kinderen gelanceerd in UZ Leuven. De eerste succesvolle dunnedarmtransplantatie in de Benelux werd dat jaar uitgevoerd bij een vrouw van 55 jaar. In navolging werden sindsdien in totaal 16 patiënten getransplanteerd, waarvan 3 kinderen en 13 volwassenen. Eén van hen kreeg een 2-tal meter dunne darm van een levende donor. De resterende 15 patiënten ontvingen een darm van een overleden donor. De tienjaars patiëntenoverleving van deze groep van 16 patiënten bedraagt tot op heden 74 procent.

Van deze 16 werden 14 patiënten behandeld met een specifiek 'Leuvens immuunmodulator protocol' om de karakteristieke afweerreactie ten opzichte van de darm af te remmen. Hierbij wordt er gestreefd naar een toestand van relatieve aanvaarding van de greffe door de ontvanger onder een heel lage dosis van immuunsuppressieve behandeling. De tienjaars patiëntenoverleving in deze groep (n=14) bedraagt 92 procent met een vroegtijdige (< 3 maanden) rejectie van de greffe bij slechts 3 patiënten (21%), die bedwongen kon worden met medicatie.

DUNNEDARMTRANSPLANTATIE

Tot op heden werden er – op basis van het laatste rapport van de internationale darmtransplantvereniging (ITR 2015) – wereldwijd 3 067 darmtransplantaties uitgevoerd. Dat komt overeen met amper 0,4 procent van de totale abdominale transplantactiviteit. Darmtransplantatie blijft dan ook een delicate ingreep met overlevingscijfers die wereldwijd opmerkelijk lager liggen dan bij andere organen.

Het laboratorium van abdominale transplantatiechirurgie ontwikkelde daarom in samenwerking met dat van experimentele transplantatie een protocol om de hevige afweerrespons ten opzichte van de darmgreffe af te remmen.

Dit ‘Leuvens’ protocol steunt op volgende 4 principes: I) donorspecifieke bloedtransfusie bij de receptor op het moment van transplantatie leidt tot een betere darmgreffe-aanvaarding; II) vermijden van hoge dosis corticosteroiden, die kunnen immers het positieve effect van de donorspecifieke transfusie afremmen; III) vermijden van hoge dosis onderhoudsimmuunsuppressie – met zijn geassocieerde complicaties zoals nierfalen, infecties en tumorontwikkeling – zal paradoxaal leiden tot een betere darmgreffe-aanvaarding; en IV) beperken van de ontstekingsreactie in de darm met behulp van medicatie voor darmverontreiniging in de donor en receptor alsook het selectief zijn in de keuze van de geschikte donoren.

Tot vandaag werd dat protocol in UZ Leuven toegepast bij 14 opeenvolgende receptoren van een darm van een overleden donor (opvolging van 1 tot 13,5 jaar). 4 van die 14 patiënten kregen een nieuwe darm in 2014. In 2015 waren er geen darmtransplantaties. De tienjaars patiëntenoverleving van die groep (n=14) bedraagt 92 procent.

In deze groep van 14 patiënten was de gemiddelde leeftijd 35 jaar. Er waren 7 vrouwelijke ontvangers en 7 mannelijke. Er waren 3 kinderen van respectievelijk 2, 3 en 9 jaar oud (1 meisje en 2 jongens). 5 patiënten kregen een geïsoleerde darmtransplantatie, 3 daarvan ook een bijkomende niertransplantatie. 6 patiënten ondergingen een gecombineerde lever- en darmtransplantatie en 3 kregen een multiviscerale transplantatie. Daarbij wordt naast de dunne darm, ook de maag, lever, pancreas en duodenum getransplanteerd. Eén van deze patiënten kreeg simultaan ook een niertransplant. De indicatie bij die 3 laatste patiënten was een trombose van het veneus systeem dat het bloed van de darm naar de lever voert. Door die obstructie ontstaat een diffuus netwerk van veneuze collateralen en dat vormt een groot risico op bloeding tijdens de uitname van de native organen. Daarom werd bij die patiënten een nieuwe techniek uitgevoerd: de interventioneel radioloog voerde vlak voor de transplantatie een embolisatie uit van de bloedvaten, die de lever, maag, pancreas, duodenum en dunne darm bevoedden. Door die embolisatie werd de bloeddruk in het collateraal netwerk ontlast en kon de uitname veilig en snel gebeuren (*figuur 2.1*).

Ondanks het feit dat darmtransplantatie gekarakteriseerd wordt door frequente en ernstige acute rejections, werd in de groep van 14 patiënten bij ‘slechts’ 3 patiënten een vroegtijdige relectie (acute relectie binnen de 3 maanden na transplantatie) waargenomen (21%). Eén van hen, en daarbij nog 2 andere patiënten, ontwikkelde daarna ook nog een laattijdige relectie (relectie later dan 3 maanden na transplantatie) (21%). Al de relecties waren omkeerbaar na toedienen van medicatie.

De eerste patiënt met een acute relectie ontwikkelde nadien – 4 maanden posttransplant – een aspergillusinfectie en overleed 8 maanden na transplantatie door een intracraniale bloeding. Stopzetting van de anti-relectiemedicatie (non-compliance) was bij de tweede patiënt de oorzaak van relectie op 46 maanden.

De derde patiënt die een laattijdige rejectie ontwikkelde op 18 maanden, was dezelfde patiënt die ook een vroegtijdige rejectie kreeg. Die patiënt leed aan de ziekte van Crohn. Mogelijk zijn die ziekte en de onderliggende genetische factoren bijkomende risicofactoren.

Naast de beschreven patiënte, die overleed door een rejectie en aspergillusinfectie, overleed in 2012 ook de eerste getransplanteerde van onze reeks, 12 jaar na haar transplantatie – ten gevolge van inname van ontstekingsremmers (non steroid anti-inflammatory drugs) en diffuus in de darmwand ontstane ulceraties, waarlangs de bacteriën de bloedbaan ongehinderd konden binnendringen. Dat gaf op zijn beurt aanleiding tot een massieve ontstekingsreactie.

Van de 14 patiënten zijn er vandaag 12 in leven. 11 hiervan hebben een goede darmfunctie en konden hun dagelijkse activiteiten hernemen. Bij de andere patiënt was een resectie van de greffe noodzakelijk omdat er – na biopsiename van de greffe – een ernstige darminfectie was opgetreden. Deze patiënte is vandaag terug thuis, met nood aan parenterale voeding.

Naast deze 14 patiënten ondergingen nog 2 andere patiënten een dunnedarmtransplantatie. Bij de eerste, een man van 43 jaar oud, kon het Leuvense protocol niet worden toegepast door een tekort aan donorspecifiek bloed. Die patiënt onderging een gecombineerde lever-, maag-, duodenum-, pancreas- en dunnedarmtransplantatie van een overleden donor. Ook hier werd de preoperatieve embolisatietechniek succesvol toegepast. De posttransplantatie-evolutie werd verward door een graft-versus-host disease en rejectie. De patiënt overleed 4 maanden later aan een aspergillusinfectie en een intracraniale bloeding. De andere patiënt, een 34-jarige vrouw, verschilt van overige patiënten, omdat zij haar partiële darmgreffe (2 meter distale dunne darm) kreeg van een levende donor, haar moeder. Reden voor transplantatie was het Churg-Strauss-syndroom. De donor stelt het goed. De getransplanteerde greffe moest echter geresecteerd worden 7 maanden na transplantatie wegens een refractaire acute en chronische rejectie. De patiënt kon niet verder worden opgevolgd door ons, omdat zij in het buitenland verbleef. Wij werden geïnformeerd dat zij overleden is in 2012 (bijna 5 jaar na transplantatie).

De tienjaars patiëntenoverleving in deze reeks van 16 dunnedarmtransplantaties (n=16) is 74 procent. Dat lijkt een gunstig resultaat ten opzichte van de gerapporteerde resultaten van de internationale darmtransplantregistratie (47% tienjaars patiëntenoverleving na darmtransplantatie) en de algemene Belgische ervaring (n=25) (62%; inclusief Leuven) (*figuur 2.2*).

Eind 2015 staat er 1 volwassen patiënt actief op de wachtlijst voor een geïsoleerde darmtransplantatie in combinatie met een niertransplantatie.

Eén van de belangrijkste gegevens, vermeld in het laatste rapport van de internationale darmtransplantverenging (ITR 2015), was een opmerkelijke daling in de transplantactiviteit. Terwijl er in 2007 jaarlijks nog 250 transplantaties werden verricht, waren dat er in 2014 nog slechts een honderdtal. Mogelijke verklaringen voor deze recente daling zouden de verbeteringen in de ontwikkeling van parenterale voeding en de recente ontwikkelingen in betere voedingskatheters kunnen zijn. Daardoor ontwikkelen waarschijnlijk minder patiënten leverfalen en infecties.

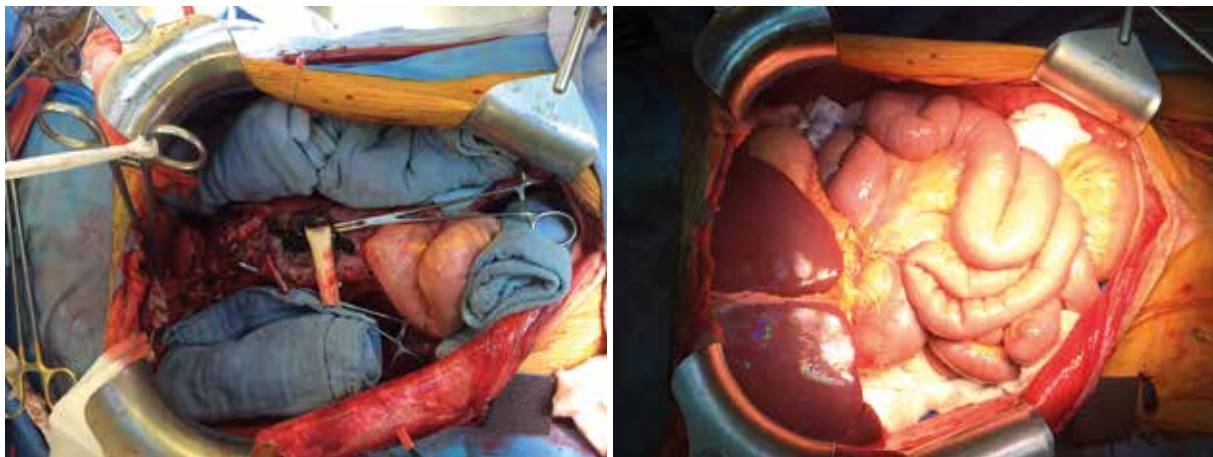
Multicentrische en internationale samenwerking is de komende jaren dan ook cruciaal om, met onderzoek rond darmtransplantatie, de immunologische barrières beter te begrijpen en te behandelen, de resultaten te verbeteren en op die manier de indicaties uit te breiden. Daardoor kunnen we onze patiënten sneller een plaats op de wachtlijst aanbieden en moeten ze niet wachten tot hun klinische situatie dramatisch achteruitgaat.

In Leuven hebben wij in samenwerking met de diensten gastro-enterologie en pathologische ontleedkunde, het initiatief genomen om internationale studies op te starten met collega's uit Beaujon (Frankrijk), Birmingham (Verenigd Koninkrijk), Buenos Aires (Argentinië) en Maastricht (Nederland). De eerste studie heeft als doel om retrospectief de biopsies van al onze darmtransplantpatiënten na te kijken om de reactie van de Paneth-cellen (een cel die verantwoordelijk is voor de immunologische afweer in de darmvlokken) op de transplantatie en hun rol in resectie te bestuderen. De tweede studie onderzoekt of er een correlatie bestaat tussen de genetische risicofactoren die geassocieerd zijn met Crohn en resectie na darmtransplantatie. Met het toenemende inzicht van het belang van de darmflora (microbiota) in transplantatie met betrekking tot resectie zijn we ook begonnen – in samenwerking met de collega's van het laboratorium moleculaire bacteriologie – met prospectieve opvolging van deze flora bij onze darmtransplantpatiënten.

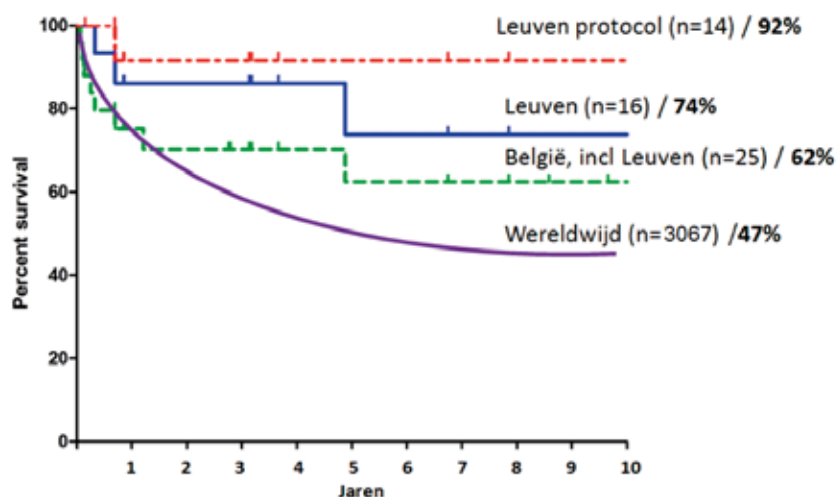
Met die informatie hopen we de komende jaren de gunstige resultaten van ons darmtransplantprogramma verder te optimaliseren.

FIGUUR 2.1 | multiviscerale transplantatie

Links: na uitname van de natieve organen; rechts: na multiviscerale transplantatie.



FIGUUR 2.2 | overlevingscurve darmtransplantatie UZ Leuven (protocol n=14 en totaal n=16) versus België (n=25) (incl. Leuven) versus wereldwijde ervaring (ITR International Intestinal Transplant Registry) (n=3067).





hepatologie

prof. dr. Frederik Nevens, prof. dr. Werner Van Steenberghe,
prof. dr. Chris Verslype, prof. dr. David Cassiman,
prof. dr. Wim Laleman, prof. dr. Schalk Van der Merwe

abdominale transplantatiechirurgie

prof. dr. Jacques Pirenne, dr. Raymond Aerts,
prof. dr. Diethard Monbaliu, prof. dr. Ina Jochmans

medische intensieve geneeskunde

prof. dr. Alexander Wilmer, dr. Philippe Meersseman,
prof. dr. Joost Wauters, prof. dr. Wouter Meersseman,
prof. dr. Greet Hermans

anesthesiologie

dr. Marleen Verhaegen

intensieve geneeskunde

prof. dr. Geert Meyfroidt, prof. dr. Yves Debaveye
prof. dr. Jan Gunst

teams OKa – perfusie – ITE – hospitalisatie

Liesbeth De Meyer, Magda Penninckx
Eddy Vandezande
Sus Vermeiren
Elien Vecoven, Carine Breunig

verpleegkundig consulent

Mathilde Dehairs

transplantatiecoördinatie

Bruno Desschans, Karlien Degezelle

sociaal werk

Katleen Remans

kinesitherapie

Leen Schepers

psychologische support

Karine Van Tricht

dieetadvies

Nelle Pauwels

logopedie

Sofie Van Craenenbroeck