

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

sammenligner levetiden for patienter og transplanterede nyrer vil begge være kortere ved grundsygdom diabetisk nefropati end ved anden nyresygdom, hvilket begynder at være synligt på overlevelseskurverne fra tre år efter transplantationen.

Børn kan transplanteres med resultater, der er lige så gode som voksnes – også når det drejer sig om helt små børn. En voksenalter kan sys på aorta og vena cava. Herved kan transplantationen i de fleste tilfælde planlægges til før dialyse bliver nødvendig, hvis forældre eller bedsteforældre ønsker at donere. I det nordiske samarbejde udveksles nekronyrer til børn, hvis der er god vævstypemulighed. Herved kan børnenes ventetid i dialyse afkortes, og mulighederne for fremtidige nyretransplantationer vil være bedre, hvis der er god forlidelighed ved den første nyretransplantation. Hvis den transplanterede nyre er velfungerende, og der i øvrigt ikke er komplikationer, vil barnet kunne deltage i alle aktiviteter. Sædvanligvis vil drengene senere kunne blive fædre, mens graviditet hos en transplanteret kvinde i nogle tilfælde frarådes pga. risici for kvinden, barnet og nyren.

Hos patienter, hvor en transplanteret nyre uafvendeligt er holdt op med at fungere, må retransplantation overvejes. Risikovurderingen og forundersøgelserne vil være som ved første transplantation. Enkelte patienter har været nyretransplanteret fem gange.

Med den rette udvælgelse af recipienten er nyretransplantation fordelagtig i forhold til dialysebehandling både for pa-

tienten og fra en samfundsøkonomisk synsvinkel. Det er håbet, at antallet af patienter med behov for kronisk dialyse vil kunne bremses eller måske endda nedbringes. Flere tiltag vil være nødvendige, bl.a. følgende: 1) forebyggelse af nyresvigt, f.eks. ved aggressiv hypertensionsbehandling, antidiabetisk behandling, effektiv behandling af recidiverende øvre urinsvejsinfektioner og rygeophør, 2) øgning af antallet af nekrodonationer ved oplysning og effektivisering af organisationen herunder politisk opprioritering, 3) bedre oplysning om mulighederne for levende donation uden at der lægges pres på de pårørende og 4) forbedret immunosuppression og tiltag som anført under 1) efter transplantationen vil kunne forlænge virkningstiden af en transplanteret nyre.

Nyere immunosuppressive stoffer, der ikke er nefrotoksiske, er måske lige så effektive som ciclosporin og tacrolimus. Desuden forskes der i induktion af tolerance, hvor man ved en behandling givet på transplantationstidspunktet forhindrer, at det transplanterede organ virker fremmed for værten, så afstødning undgås, selv om der anvendes mindre eller slet ingen immunosuppression på langt sigt. I øjeblikket er det vanskeligt at sige, om transplantation med stamcellenyrer eller genmanipulerede grisenyre vil blive muligt i fremtiden.

Korrespondance til: *Bente Jespersen*, Ellevangen 5, DK-5260 Odense S.

Antaget den 9. oktober 2003.  
Odense Universitetshospital, Nefrologisk Afdeling Y, og  
H:S Rigshospitalet, Nefrologisk Afdeling P.

## Tyndtarmstransplantation

Per Brøbech Mortensen

Tarmsvigt (*intestinal failure*) er en sjælden tilstand, som de fleste klinikere kun vil opleve et fåtal af gange – eller måske slet ikke – i deres karriere. I forhold til andre organer (lever, hjerte, nyre, lunger) er tarmen et relativt robust organ, som sjældent svigter i en sådan grad, at det bliver livstruende for patienten. Tarmen har primært to vitale funktioner, nemlig at absorbere vand og elektrolytter for at opretholde kroppens væske- og elektrolytbalance og at absorbere fødens kalorier for at opretholde de energikrævende metaboliske funktioner. Patienter med alvorligt tarmsvigt dør således af dehydrering eller underernæring, hvilket var reglen, før (hjemme)parenteral ernæ-

ring blev introduceret af en række entusiastiske læger i starten af 1970'erne med danske *Stig Jarnum* blandt de allerførste pionerer. I Danmark har der nu i over 30 år været tradition for at centralisere behandlingen af de relativt få patienter, der årlig får tarmsvigt.

Den hyppigste årsag til tarmsvigt er korttarmssyndromet (ca. 80%). Andre årsager er intestinal pseudoobstruktion forårsaget af sygdomme, som rammer tarmens motilitet, og en række sjældne former for svær malabsorption (f.eks. refraktær sprue). Patienter med korttarmssyndrom, der har behov for parenteral ernæring, mangler stort set altid størstedelen af

ileum og har typisk mindre end 50-150 cm tilbageværende jejunum i funktion, afhængigt af om tarmen ender i en jejunostomi eller er i kontinuitet med en hel eller delvis bevaret colon. Tyktarmens absorption af vand, salt og energi og måske også betydning for tarmens adaptationsevne kan være helt afgørende for en korttarmspatient. Læsioner i den tilbageværende tarm (f.eks. efter Crohns sygdom eller stråleskader) gør endvidere korrelationen mellem tyndtarmslængde og tarmfunktion noget uforudsigelig [1]. Bestemmelse af tarmens absorption af vand og kalorier er bedste mål for tarmsvigtets grad, for hvorvidt der er behov for parenteral ernæring, og for hvilke mængder af parenteralt vand og salt og/eller kalorier patienten bør have tilført [2].

De hyppigste årsager til korttarmssyndrom er kirurgiske resektioner for Crohns sygdom, tarmiskæmi efter arterielle og venøse tromboser, cancerkirurgi, volvulus, stråleenteritter og uheldige kirurgiske forløb [3]. Mange korttarmssyndromer er dog temporære. Abdominalkirurgiske forløb kan have nødvendiggjort aflastende indgreb, der har resulteret i, at patienten må nøjes med et kort fungerende tarmsegment i en periode, men hvor distale, udshuntede tarmafsnit fortsat er bevaret. Hos disse patienter kan tarmkontinuiteten i en senere og rolig fase ofte reetableres ved en eller flere efterfølgende operationer, og tarmfunktionen kan derved genetableres i et tilstrækkeligt omfang til, at patienten atter kan trappes ud af den parenterale ernæring.

En gruppe af patienterne har imidlertid så lidt bevaret tarm, at de ender med at have et længerevarende eller permanent tarmsvigt og har behov for parenteral ernæring for en årække eller livet ud. I Danmark er der p.t. ca. 120 patienter, som modtager denne behandling i hjemmet. Ca. 20 er tilknyttet Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, og ca. 100 er tilknyttet Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling på Rigshospitalet. Antallet af hjemmeparenteralt ernærede patienter har været jævnt stigende siden starten i 1970 og er de seneste ca. 12 år blevet firedoblet i Danmark [3]. Forekomsten er således 20-25 pr. mio. i Danmark, hvilket er 5-10 gange højere end i de fleste andre europæiske lande, hvor behandling af tarmsvigt fortsat synes at være i sin vorden i flere regioner. Omvendt er behandlingen af tarmsvigt hos børn relativt uetableret i Danmark i modsætning til f.eks. i Sverige og Frankrig (Paris). Mulighederne for at overleve et tarmsvigt har således fortsat et regionalt præg. Det er endvidere afgørende, at abdominalkirurger, der ikke sjældent i en sen natte-tid skal tage beslutninger vedrørende ekstensive tarmresektioner, er orienteret om, at behandlingstilbuddet eksisterer. Det forholdt sig i dag således, at en hvilken som helst og også særdeles ekstensiv tarmresektion (der resulterer i f.eks. en duodenostomi) på ingen måde er ensbetydende med, at patienten ikke kan overleve i årevis med parenteral ernæring. Alle former for tarmsvigt, uanset sværhedsgrad, kan behandles og oftest med godt resultat, dersom der ikke foreligger ekstraintestinale grunde til, at patienten ikke vil kunne overleve. En parallel til

en for de fleste mere kendt problemstilling er nyresvigt og dialysebehandling, hvor det længe har været naturligt, at behandle aktivt i det omfang, der ikke er konkurrerende årsager, der hindrer dette.

Tyndtarmstransplantation retter sig mod patienter med vedvarende tarmsvigt og et livslangt forløb med hjemmeparenteral ernæring. Formålet er at trappe patienten ud af denne kostbare og tidskrævende behandling, som forudsætter, at et permanent kateter placeres i vena cava/højre atrie, med tilhørende komplikationer og en reduktion i livskvalitet på niveau med den, patienter i dialyse må tolerere [4].

Transplantationer af tyndtarme fik først et seriøst indhold i årene omkring 1990 og har efterfølgende fortsat været en halveksperimentel behandling, som primært er udviklet i USA, og som nu er nået et stadie, hvor de amerikanske myndigheder har godkendt behandlingen til de få patienter, der er belastet med en høj mortalitet [5]. Det er vigtigt at erkende, at korttarmspatienter sjældent dør af de komplikationer, som er direkte relateret til selve behandlingen med parenteral ernæring, men derimod af ekstraintestinale tilstande, som kan have sammenhæng med den grundlæggende (tarm)sygdom. For eksempel vil patienter med iskæmisk tarmsygdom ofte være ældre mennesker med generaliseret arteriosklerose og tilsvarende øget mortalitet. Patienter med korttarmssyndrom efter cancerkirurgi vil primært dø af cancersygdommens recidiv og ikke af behandlingen af korttarmssyndromet eller blot have en aldersbetinget forøget mortalitet. Patienter med en god prognose vil således typisk være yngre korttarmspatienter med ikkelivsforkortende sygdomme, såsom Crohns sygdom, hvor vi har eksempler på 30 års overlevelse i hjemmeparenteral ernæring.

De patienter, der kunne have glæde af at få en transplantation, vil derfor primært være langtidsoverlevende, idet en transplantation naturligvis ikke vil kunne hindre, at en patient med f.eks. mesenterialtrombose rammes af et fatalt hjerteinfarkt, eller at en cancerpatient dør af et recidiv. Det ender derfor med at blive tarmtransplantationsbehandlingens dilemma, at kandidaterne skal findes blandt patienterne med den bedste livsprognose. Mortaliteten, der er direkte relateret til behandlingen med hjemmeparenteral ernæring, kan ved centralisering nedbringes til 1% årligt [3]. Mortaliteten efter tarmtransplantation er på ca. 50% efter fem år. Transplantation er derfor foreløbig forbeholdt de få korttarmspatienter, som får livstruende komplikationer til den parenterale ernæring, primært i form af leversvigt [3, 5].

Ætiologien bag den progredierende leversygdom hos patienter i parenteral ernæring er fortsat ukendt, men det er interessant og klinisk betydningsfuldt, at patienter, der modtager en isoleret tyndtarmsgraft, inden leversygdommen når et irreversibelt stadie, og som genvinder deres tarmfunktion og derfor ophører med parenteral ernæring, opnår en bedring i leverfunktionen og derfor ikke nødvendigvis behøver en samtidig medtransplantation af leveren [5]. Vores egen erfaring er

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

imidlertid, at man i en voksen population af hjemmeparenteralt ernærede patienter kan holde problemerne med dødeligt forløbende leversvigt nede på under en patient hvert andet år hos en gruppe af ca. 100 patienter [3]. Herefter vil andre forhold forårsage, at måske kun halvdelen vil kunne få en transplantation. Siden Sundhedsstyrelsen åbnede for at tarmtransplantationer kunne indføres i Danmark for 12 år siden, er der endnu ikke foretaget transplantationer på danske patienter. I praksis er kun tre patienter blevet tilbudt denne behandling, og ingen i de seneste fem år. En afslog tilbuddet, en døde inden tilbuddet blev effektueret, og hos en måtte tilbuddet revideres.

Siden 1990 har der været afholdt tarmtransplantationsmøder hvert andet år, og man startede tidligt et verdensregister, som dokumenterer den globale erfaring med tarmtransplantation. Særlig interesserede henvises til registrets hjemmeside [www.intestinaltransplant.org](http://www.intestinaltransplant.org). Registeret indeholder alle kendte transplantationer siden april 1985 og foreløbig frem til den 31. maj 2001. Der er i denne periode foretaget 696 transplantationer på 651 patienter, hvoraf 335 fortsat var i live. Antallet af transplantationer var i 1990 ca. ti årligt, i 1995 ca. 50 årligt og har siden 1997 stabiliseret sig på et niveau omkring 90 transplantationer årligt, primært foretaget i USA. I maj 2001 havde 26 centre foretaget transplantation på en eller flere patienter, og kun tre centre, alle amerikanske, havde foretaget transplantation på mere end 50 patienter. 61% var børn under 16 år. Tarmtransplantationer opdeles i tre grupper, afhængig af om leveren eller flere andre abdominale organer, f.eks. pancreas, ventrikel og duodenum, medtransplanteres: 42% var isolerede tyndtarmstransplantationer, 45% var kombinerede tyndtarms- og levertransplantationer, mens 14% var såkaldte multiviscerale transplantationer, hvor en større blok af intestinale organer, inkluderende tyndtarm, lever og ventrikel/pancreas/duodenum, medtransplanteres.

Et af de store transplantationsimmunologiske problemer for tarmen har været, at organismens immunologiske reaktion over for tarmtransplantatet er voldsommere, end man kender det fra nyrer, lever og hjerte, og man har måttet afvente udviklingen af mere potente immunosupprimerende farmaka. Cyklosporin har således vist sig at være mindre effektivt end det senere udviklede tacrolimus, som nu foretrækkes. Det faktum, at tarmen er et usterilt hulorgan, gør den efterfølgende sepsisproblematik yderst vanskelig hos disse svært immunosupprimerede patienter.

Hos 288 transplanterede patienter, som overlevede i mere end 6 mdr., rapporterede man fra registeret, at tarmfunktionen rent faktisk kun var reetableret uden parenteral ernæring hos 70%, 15% var fortsat i parenteral ernæring, og 15% havde fået graften fjernet. I alt 316 patienter døde, 162 på grund af sepsis.

Femårsgraftoverlevelsen var på ca. 20% før 1991, på ca. 30% i perioden 1991-1995 og på ca. 40% for transplantationer efter 1995. Patientoverlevelsen efter fem år er på 45-50% på centre

med over ti transplantationer årligt, men er nede på kun ca. 30% på centre med mindre erfaring. Et- og toårsmortaliteten er højere ved de multiviscerale og de leverkombinerede tyndtarmstransplantationer end ved de isolerede tarmtransplantationer, men efter fem år er mortaliteten sammenlignelig for alle tre typer af transplantationer. Derimod er grafteroverlevelsen identisk for alle tre transplantationstyper, og den på kort sigt øgede patientoverlevelse ved de isolerede tyndtarmstransplantationer må derfor tilskrives, at nogle af patienterne med isolerede tarmtransplantater lever videre i en kortere årrække efter, at tarmgraften er fjernet. For centre med mere end ti transplantationer årligt er resultaterne efter 1999, at etårsgraftoverlevelsen er på 60-65% med en etårspatientoverlevelse på 60-75%.

Efter vores og andres mening bør transplantation foreløbig forbeholdes de få tilfælde, hvor behandlingen med parenteral ernæring resulterer i livstruende komplikationer, hvilket i praksis er progredierende leversvigt. Amerikanerne finder desuden indikation for at transplantere patienter med recidiverende tromboser og sepsis sekundært til det centralt beliggende kateter [5], idet de frygter, at yderligere tromboser ultimativt gør karadgang og dermed parenteral ernæring umulig, og at gentagne tilfælde af sepsis vil ende fatalt. Danske undersøgelser viser imidlertid, at femårsmortaliteten for sepsis (2%) og tromboser, der resulterer i totalt manglende karadgang (0%), er yderst beskedne [3].

For voksne patienter, der behandles fra centre, der opnår stor erfaring i medicinsk behandling af kronisk tarmsvigt gennem en centraliseret henvisningspraksis som den danske, vil det sjældent være indiceret at transplantere, som resultaterne præsenterer sig i øjeblikket. Fremskridt vil dog kunne resultere i, at transplantation bliver en ligeværdig eller engang i fremtiden måske endog den bedste behandling til patienter med tarmsvigt. Til den tid bliver den medicinske udfordring at bortvælge den fjerdedel af patienterne, som i løbet af fem år erfaringsmæssigt adapterer sig til at kunne udtrappes af den parenterale ernæring. Den fjerdedel, der på kort sigt (fem år) dør af grunde, der har sammenhæng med primær sygdommen eller af andre årsager, som en tarmtransplantation vil være uden indflydelse på, bør formodentligt også afskrives som kandidater. Tilbage bliver den halvdel af de hjemmeparenteralt ernærede patienter, som er langtidsoverleverne, og som har en tilbageværende tarmfunktion, der er utilstrækkelig til, at de gennem adaptation eller medicinsk manipulation kan komme ud af parenteral ernæring [3]. Før indikationen for transplantation udvides til denne gruppe af patienter med en god livsprognose, skal transplantationsprognosen forbedres.

Korrespondance: *Per Brøbech Mortensen*, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling CA-2121, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

Antaget den 7. november 2003.

H:S Rigshospitalet, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling CA-2121.

## Litteratur

1. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr* 1996;64:222-31.
2. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut* 2000;46:701-6.
3. Jeppesen PB, Staun M, Mortensen PB. Adult patients receiving home parenteral nutrition in Denmark from 1991 to 1996: who will benefit from intestinal transplantation? *Scand J Gastroenterol* 1998;33:839-46.
4. Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB. The quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. *Gut* 1999;44:844-52.
5. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1111-34.

# Xenotransplantation

Ejvind Kemp & Paul Peter Leyssac

Xeno er det græske ord for fremmed. Xenotransplantation kan defineres som overførsel af organer, celler eller arvematerialer fra en art til en anden.

Muligheden af at behandle patienter med svært organsvigt med transplantation af organer eller celler fra dyr er blevet mere og mere nødvendig pga. den ekspanderende og katastrofale mangel på donororganer til transplantation mellem mennesker (allotransplantation).

Visionerne og håbet for vellykket xenotransplantation er f.eks. at kunne transplantere en grisensyre til en patient med udslykt nyrefunktion. Selve ideen er jo ret simpel, men endnu er det ikke lykkedes at føre den ud i livet.

I gennem de sidste 40 år har man gjort mange forsøg på at overkomme de fysiologiske og immunologiske barrierer mellem mennesker og dyr. Men på trods af mange videnskabelige forsøg, for ikke at tale om publikation af tusinder af videnskabelige artikler og bøger, er det stadigvæk umuligt at tilbyde en xenotransplantation til en dødeligt syg patient [1-5].

Man troede, at det kunne ordnes i løbet af nogle år med intensiv forskning, før man havde en brugbar klinisk xenotransplantationsmodel. Men tidsmønsteret har vist sig at være anderledes. I dag tror mange forskere, at man kan begynde på kliniske forsøg om fem år, mens andre mener, at det vil tage betydelig længere tid. I alle fald skal man regne med en del år fra de første kliniske forsøg til det stadium, hvor klinisk xenotransplantation er en rutinebehandling, sådan som transplantation af organer mellem mennesker er det i dag.

Man taler om to undergrupper af xenotransplantation: Konkordant xenotransplantation er brugt, når donor og modtager hører til hinanden tæt beslægtede arter, mens diskordant xenotransplantation bruges i betydningen transplantation mellem hinanden fjernstående arter. Eksempelvis er

chimpanse og menneske nærtstående arter, mens gris og menneske er fjernstående arter.

Da proceduren ved xenotransplantation foretages over artsbarrierer, er immunologien mellem de to arter, som man vil transplantere imellem, af meget stor betydning, og det har voldt store vanskeligheder at udrede de immunologiske mekanismer, der er involveret. Imidlertid er mulighederne for succes så lovende, at man gerne arbejder imod dårlige odds. Succes med xenotransplantations ville faktisk starte en ny æra i den medicinske historie. Alle typer af xenotransplantation af større organer ville være mulig i en langt større skala end set i dag, hvis indsamlingen af organer til transplantation kunne baseres på donordyr.

I begyndelsen af det 20. århundrede udarbejdede en fransk kirurg, *Carrell*, en brugbar teknik til at sy små blodkar sammen, og dermed blev det muligt at transplantere organer. Gennem den første halvdel af det 20. århundrede var der kun få forsøg på xenotransplantation, og de mislykkedes alle pga. voldsomme akutte afstødninger (hyperakut rejektion).

I 1963 foretog amerikanske kirurger imidlertid et gennembrud. Chimpansenyrer blev transplanteret til patienter med slutstadiet af nyresvigt (konkordant). Nogle af disse patienter overlevede i måneder. Den længst overlevende var en 23-årig skolelærer – hun overlevede i ni måneder og døde af ukendt årsag med en normal nyrefunktion. Ved obduktionen så de to transplanterede nyrer fra donor, chimpansen, normale ud, både når man undersøgte nyrerne ved makroskopisk og ved mikroskopisk teknik.

Herefter kom der en bølge af interesse, undersøgelser og eksperimenter i xenotransplantationsforskningen. Man blev klar over vigtigheden af mere viden om xenotransplantation, især inden for immunologien. Det viste sig, at afstødningspro-