

Tyndtarmstransplantation som behandling af tarmsvigt hos børn

Læge Lisbeth Marianne Thøstesen, professor Niels Qvist, overlæge Allan Rasmussen & professor Steffen Husby

Tarmsvigt hos børn er en tilstand, hvor tyndtarmen ikke er i stand til at optage tilstrækkelig næring til at opretholde de vitale funktioner og vækst [1, 2], og hvor vanlig ernæring derfor må suppleres med parenteral ernæring (PN). I Danmark er der skabt internationalt epokegørende resultater af langtids-PN hos voksne [3]. Der er dog især hos børn betydelige komplikationer forbundet med langtids-PN i form af katetersepsis, vanskelige intravenøse adgange og leversygdom [3]. Ved livstruende komplikationer må transplantation derfor overvejes. Tyndtarmstransplantation har hidtil været forbundet med overordentlig høj mortalitet. Imidlertid synes resultaterne i større internationale serier at være bedret markant i de senere år [1], hvorfor vi har fundet det interessant at gøre en status over området som et realistisk behandlingstilbud.

MATERIALE OG METODER

I Pubmed er foretaget en kombinationssøgning af Mesh-ordene *short bowel syndrome* og *transplantation* med begrænsningerne *humans* og *0-18 years*, suppleret med en fritekstsøgning. Kombinationssøgningen gav 109 artikler, heraf 16 litteraturgennemgange (01.07.2009), hvoraf i alt 39 ud fra titel og abstrakt fandtes at være relevante for den nærværende statusartikel. Der foreligger intet Cochrane-review om emnet.

RESULTATER

Korttarmsyndrom er den hyppigste årsag til tarmsvigt hos børn. I en del tilfælde opstår syndromet efter ekstensiv tyndtarmsresektion ved nekrotiserende enterocolitis (NEC) hos præmature. Andre årsager er kongenit tarmatresi, ekstensiv intestinal aganglionose (morbus Hirschsprung), intestinal pseudoobstruktion eller volvulus med nekrose af midttarmen. Pga. øget overlevelse blandt præmature børn er incidensen af tarmsvigt steget fra 2-3 pr. million til nu 5-6 pr. million [4]. Hovedhjørnestenen i behandlingen af tarmsvigt er PN givet i et centralt venøst kateter (CVK) suppleret med enteral ernæring efter evne [5]. Behandlingen bør om muligt foregå som hjemme-PN-behandling [2]. Komplikationerne til langvarig PN-behandling er primært relateret til leveren og til vaskulær adgang. I litteraturen opgives incidensen af

kateterinfektioner til 0,85-1,4 pr. 1.000 CVK-dage (svarende til 0,3-0,5 episoder pr. år), og incidensen af tromboser angives til knap 0,2 pr. 1.000 CVK-dage (svarende til 0,07 episoder pr. år) [6].

Det er kendt, at langvarig PN-behandling kan give leverskade, der hos 40-60% af børnene fører til progressivt leversvigt på grund af steatose, kolestase og tiltagende leverfibrose [6]. Risikofaktorer for udviklingen af terminal leversygdom er nedsat tarmfunktion, afbrydelse af det enterohepatiske kredsløb (pga. tarmresektion), bakteriel overvækst, recidiverende katetersepsis og tidligere præmaturitet [5]. Der er en vis evidens for, at progressivt leversvigt kan forebygges med tidlig enteral ernæring, omhyggelig kateterpleje med aseptisk teknik, behandling af bakteriel overvækst, ursodeoxycholsyre og cyklisk frem for kontinuerlig PN-indgift [5].

Overlevelse ved tarmsvigt opgives overordnet til 62,5% efter fire års followup (*case fatality rate*). De fleste dødsfald efter tarmresektion sker pga. sepsis eller leversvigt i løbet af det første postoperative år [33]. På hjemme-PN-behandling har børn med en et- og fireårs overlevelse på henholdsvis 94% og 80% [1, 7]. Ca. 80% kan vænnes fra PN i løbet af barndommen, oftest i andet leveår [7], på grund af tarmadaptation. Op til 10% dør af PN-komplikationer, hyppigst progredierende leversvigt eller sepsis pga. kateterinfektioner [7]. Ved terminal leversygdom er femårs overlevelsen uden transplantation 0%, og de fleste dør i løbet af to år fra debut af leversygdommen [4, 5]. Tilsvarende er femårs overlevelsen ved korttarmsyndrom med PN-afhængighed kun 52%.

TYNDTARMSTRANSPLANTATION

I slutningen af 1980'erne foretog man på eksperimen-

STATUSARTIKEL

Odense Universitets-hospital, H.C. Andersen Børnehospital, Børneafdeling H



FORKORTELSER

CMV = cytomegalovirus
CVK = centralt venøst kateter
GVHD = *graft-versus-host-disease*
NEC = nekrotiserende enterocolitis
PN = parenteral ernæring
Tx = transplantation



FIGUR 1

Indikationer og kontraindikationer for tyndtarmstransplantation [1, 2, 7].

Indikationer

Irreversibelt tarmsvigt og permanent PN-behov kombineret med mindst en af nedenstående

Leversygdom, herunder PN-induceret kolestatisk leversygdom

Gentagne episoder af katetersepsis, især hvis der udvikles metastatiske infektiøse foci eller resistente bakterier

Mangel på egnede venøse adgange

Ekstremt kort tarm: f.eks. < 10 cm jejunum og ingen ileocækalclap

Svær kongenit mucosadefekt (f.eks. mikrovillusinklusionssygdom, α -beta-lipoproteinæmi)

Kontraindikationer

Absolutte kontraindikationer

Gennemgribende neurologisk handicap

Anden livstruende og ikkebehandlelig, irreversibel sygdom uden for mave-tarm-kanalen

Ikkeoperabel malignitet

Relative kontraindikationer

Alvorlig kongenit eller erhvervet immunologisk sygdom

Multisystemisk autoimmun sygdom

Utilstrækkelige karforhold til at garantere intravenøs adgang op til seks måneder efter transplantationen

Kronisk lungesygdom efter præmaturitet

PN = parenteral ernæring.

tel basis de første humane tyndtarmstransplantationer (tyndtarms-Tx) [1], og siden er operationsteknikken og den postoperative behandling forbedret, så der pr. juli 2005 på verdensplan var foretaget mere end 1.300 tyndtarms-Tx i 65 centre i 19 lande [1]. Forud for opskrivning på ventelisten til tyndtarms-Tx foregår en nøje udvælgelse, der bl.a. er baseret på en omhyggelig vurdering af tidligere og nuværende tarmfunktion (tarmlængde og maksimal enteral tolerance) [8].

Ud fra en leverbiopsi vurderes et evt. behov for samtidig lever-Tx [9]. Ved tyndtarms-Tx af børn bruges primært unge, hæmodynamisk stabile, ABO-identiske hjernedøde donorer [10]. Med reduktions-teknik (*split-graft*) transplanteres ikke hele leveren, men



FAKTABOKS

Tyndtarmstransplantationer er foretaget siden 1980'erne. Reduktionsteknik (*split-graft*) har øget antallet af mulige donorer til børn.

Etårsoverlevelsen er nu > 80%, femårsoverlevelsen > 50%.

Transplantation bør overvejes ved irreversibelt tarmsvigt og livstruende komplikationer til behandlingen med parenteral ernæring.

et eller flere segmenter. Denne teknik har muliggjort brugen af voksne donorer til børn, ligesom levende familiedonorer i visse tilfælde kan benyttes [1, 4, 8]. Der findes tre typer af tyndtarms-Tx: isoleret tyndtarms-Tx, kombineret lever-tyndtarms-Tx og den multiviscerale graft, som tillige indeholder ventrikel og evt. pancreas [1, 10]. Endvidere skal det nævnes, at en isoleret lever-Tx hos udvalgte børn med tarmsvigt og terminal leversygdom kan udskyde tidspunktet for eller måske helt overflødiggøre en tyndtarms-Tx [4].

INDIKATIONER FOR TYNDTARMSTRANSPLANTATION

Ved irreversibelt tarmsvigt og permanent PN-behov kan tyndtarms-Tx komme på tale [2], hvis der samtidig optræder mindst en af de i **Figur 1** nævnte indikationer [7].

Forhøjet konjugeret bilirubin har prognostisk betydning for terminal leversygdom, hvorimod alaninaminotransferase og albumin er upålidelige parametre [7]. Gentagne episoder af katetersepsis defineres som to episoder med bakteriel katetersepsis pr. år eller en kateterbåren svampeseptis, alternativt septisk shock eller *respiratory distress syndrome* [1, 2, 7]. Til anlæggelse af CVK benytter man hos små børn helst de to vv. subclaviae eller de to vv. jugulares internae, hos større børn endvidere de to vv. femorales (eller vv. iliaca).

POSTOPERATIV BEHANDLING

Med udviklingen af det kraftige immunosuppressivum tacrolimus fik man fra 1990 større succes med tarm-Tx [10]. Postoperativt bruges oftest en kombinationsbehandling med steroid, tacrolimus og mychophenolat mophetil [9]. Endvidere gives forebyggende antibiotika (f.eks. ampicillin) samt forebyggende behandling mod protozoer (trimethoprim-sulfamethoxazol), svampe (amphotericin B) og vira (gancyclovir og cytomegalovirus (CMV)-specifikt immunoglobulin) [9].

De transplanterede børn følges ugentligt på Tx-centret, senere aftrappes kontrollerne til hver 3. måned. Blodprøvekontrol og intermediære kontroller foregår evt. på den henvisende afdeling. Den immunosuppressive behandling er livslang.

KOMPLIKATIONER TIL TYNDTARMSTRANSPLANTATION

På trods af forbedret immunosuppressiv behandling er afstødning af transplanterede organer stadig en af hovedkomplikationerne til Tx [11]. Afstødningen kan forekomme enten akut eller kronisk. Endvidere kan der opstå infektioner i de transplanterede organer; samt posttransplant lymfoproliferativ sygdom, der forekommer hos 6-8% af de transplanterede [11].



Første danske tyndtarmstransplanterede barn, fotograferet på opvågningsstuen i Birmingham kort efter den vellykkede operation.

Kilde: Foto fra familiealbum, med tilladelse fra familien.

Desuden forekommer *graft-versus-host-disease* (GVHD) ifølge enkelte kilder hos ca. 10% [9].

RESULTATER EFTER TYNDTARMSTRANSPLANTATION

Før 1998 var treårs overlevelsen efter tyndtarms-Tx kun omkring 30%, men en række nyere artikler dokumenterer en øget overlevelse efter tyndtarms-Tx i de seneste år [1, 9, 11]. Etårs overlevelsen ligger nu på 80-94% og femårs overlevelsen på 50-70% [1, 11]. Et- og femårs overlevelsen efter den kombinerede lever- og tyndtarms-Tx er lavere (61 henholdsvis 46%). Til sammenligning er femårs overlevelsen efter isoleret lever-Tx ca. 80%.

Følgende faktorer har prognostisk betydning for en bedre langtidsoverlevelse efter tyndtarms-Tx: ingen ledsagende leversygdom, højere vægt, samt at patienten ikke er hospitaliseret op til Tx-tidspunktet. Der ses dårligere overlevelse ved: alder < 1 år, leverfibrose/cirrose, bilirubin > 100 mikromol/l, trombocytopeni, samt mangel på diætetisk ekspertise på hjemsygehuset [2].

DISKUSSION

Kandidater til tyndtarms-Tx er børn med irreversibelt tarmsvigt og livstruende komplikationer til PN-behandlingen – samt en god underliggende prognose og

en almentilstand, som muliggør operation og immunosuppression. Der anbefales tidlig henvisning til Tx-center mhp. vurdering; gerne når serumbilirubin vedvarende er > 100 mikromol/l i 3-4 uger eller ved vanskelig intravenøs adgang (se ovenfor) [1]. Overlevelsen er de senere år forbedret markant og ligger nu på over 80% efter et år og over 50% efter fem år. Recipienter af isoleret tyndtarms-Tx har bedre overlevelse frem for kombineret lever-tyndtarms-transplanterede patienter.

Den høje per- og postoperative mortalitet har bevirket, at tyndtarms-Tx hidtil har været betragtet som en eksperimentel behandling, men nyere arbejder dokumenterer således nu en markant forbedret overlevelse. En forudsætning for denne høje overlevelsesrate er formentlig, at transplantationen foregår på et højt specialiseret center med stor erfaring i varetagelse af den krævende per- og postoperative behandling og pleje. Der findes to større centre i Europa, der transplanterer tyndtarm på børn (Birmingham og Paris), men proceduren udføres også i Göteborg som det eneste sted i Norden (12 patienter pr. 01.01.2009). Os bekendt er indtil videre to danskere tyndtarmstransplanterede: en voksen i Pittsburgh, USA og et barn i Birmingham.

KONKLUSION

Tyndtarms-Tx er en behandlingsmulighed til udvalgte børn med irreversibelt tarmsvigt og livstruende komplikationer til PN-behandling.

KORRESPONDANCE: Steffen Husby, Børneafdeling H, Odense Universitetshospital, H.C. Andersen Børnehospital, 5000 Odense C.

E-mail: steffen.husby@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 8. juli 2009

FØRST PÅ NETTET: 16. november 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

En fuldstændig referenceliste fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

1. Gupte GL, Beath SV, Kelly DA et al. Current issues in the management of intestinal failure. *Arch Dis Child* 2006;91:259-64.
2. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology* 2006;130(2 Suppl 1):S16-28.
3. Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB. Quality of life in patient receiving home parenteral nutrition. *Gut* 1999;44:844-52.
4. Botha JF, Grant WJ, Torres C et al. Isolated liver transplantation in infants with end-stage liver disease due to short bowel syndrome. *Liver Transpl* 2006;12:1062-6.
5. Goulet O, Sauvat F. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:304-13.
6. Diamanti A, Basso MS, Castro M et al. Prevalence of life-threatening complications in pediatric patients affected by intestinal failure. *Transplant Proc* 2007;39:1632-3.
7. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of transplantation. *Pediatr Transplant* 2001;5:80-7.
8. Horslen SP, Sudan DL, Iyer KR et al. Isolated liver transplantation in infants with end-stage liver disease associated with short bowel syndrome. *Ann Surg* 2002;235:435-9.
9. Vennarecci G, Kato T, Misiakos EP et al. Intestinal transplantation for short gut syndrome attributable to necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2000;105:E25.
10. Reyes J. Intestinal transplantation for children with short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2001;10:99-104.
11. Ruiz P, Kato T, Tzakis A. Current status of transplantation of the small intestine. *Transplantation* 2007;83:1-6.