

Lovande resultat vid transplantation av tarm

Mer än 2 600 patienter har tarmtransplanterats världen över; 24 av dem i Sverige. De svenska resultaten håller internationell klass med goda korttidsresultat och möjlighet till långtidsöverlevnad.

MARKUS GÄBEL, specialitäläkare
MICHAEL OLAUSSON, professor, överläkare; båda transplantationscentrum
MARIE KRANTZ, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus

GUSTAF HERLENIUS, med dr, överläkare, transplantationscentrum
gustaf.herlenius@gmail.com
samtliga Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Resultaten efter tarmtransplantation kan i dag anses som mycket goda. Patientöverlevnaden står i paritet med den efter transplantation av andra solida organ som lever, pankreas och lunga [1]. Viktiga orsaker till att resultaten förbättrats är bl a nya immunsuppressiva strategier och ett multidisciplinärt omhändertagande av patienten både inför och efter transplantation [2]. Andra bidragande orsaker är förfinad kirurgisk teknik och moderna protokoll för monitorering av akut rejektion av transplantatet och profylax mot opportunistiska infektioner med tex cytomegalo-, adeno- och Epstein-Barr-virus.

Internationella erfarenheter

Av det internationella tarmtransplantationsregistret framgår det att till och med december 2011 över 2 600 patienter har tarmtransplanterats vid 79 centra runtom i världen [3]. Av dessa patienter transplanterades 44 procent med isolerad tunntarm, 32 procent med kombinerad lever och tunntarm och 24 procent med multiviscerala graft, dvs transplanterat som innehåller ventrikel, pankreas, duodenum, lever och tunntarm. Drygt hälften av dessa transplantationer har genomförts i USA, och 55 procent av patienterna är barn och ungdomar under 16 år.

De vanligaste grundsjukdomarna som leder till transplantation är korta tarmens syndrom (ca 65 procent), dysmotilitet (15–20 procent) och lokalt invasiva tumörer som desmoider och neuroendokrina pankreastumörer (8–10 procent). Replantationsfrekvensen hos barn och vuxna är ca 10 procent.

I Europa finns det närmare 10 aktiva centra som utför dessa transplantationer [4]. Två av dessa centra finns i Norden (Göteborg och Helsingfors). Totalt har 26 patienter transplanterats på nordiska enheter: Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg (n=22), Helsingfors universitetssjukhus (n=2), Akademiska sjukhuset i Uppsala (n=1) och Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge (n=1). Ytterligare 6 nordiska patienter har transplanterats i USA och England.

Patientöverlevnaden efter 1 år är drygt 80 procent, vilket är

»Transplantation av tunntarm är nu en fullt etablerad behandlingsmetod för en selekterad grupp patienter ...«

samma nivå som rapporteras efter levertransplantation i det europeiska levertransplantationsregistret [5]. Man har däremot funnit att långtidsöverlevnaden (5 år) efter tarmtransplantation är ca 50 procent, och denna har inte förbättrats signifikant under de senaste 10 åren. En tänkbar orsak kan vara en med tiden ökande incidens av kronisk rejektion, som i sin tur kan leda till graftförlust eller död. Kronisk rejektion är ett svårdiagnostiserat tillstånd och kräver specifik erfarenhet av tarmtransplantation och histopatologisk diagnostik för att säkert kunna identifieras och behandlas. Andra tänkbara orsaker kan vara sena och kroniska biverkningar av immunsuppressiva läkemedel som efter många år kan ge upphov till kronisk njursvikt, som har visat sig öka risken för kardiovaskulär dödlighet [6, 7].

Enligt det internationella tarmtransplantationsregistret blir närmare 80 procent av patienterna helt fria från parenteral nutrition och åtnjuter normal livskvalitet trots livslång immunhämmande behandling [3].

Nationella erfarenheter

I Sverige har sammanlagt 24 patienter transplanterats sedan 1990. De 2 första patienterna transplanterades 1990 (Akademiska sjukhuset i Uppsala) och 1996 (Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge). Båda patienterna avled tidigt efter transplantationen på grund av komplikationer av svår rejektion [8, 9].

På Sahlgrenska universitetssjukhuset, som är det enda centrum i landet som i dag genomför dessa transplantationer, har 16 vuxna och 6 barn transplanterats sedan 1998. Hos 13 av dessa patienter (8 vuxna och 5 barn) var indikationen för transplantation irreversibel tarmsvikt i kombination med livshotande komplikationer av parenteral nutrition, medan 6 vuxna patienter transplanterades på grund av icke-resekabla neuroendokrina pankreastumörer med levermetastaser och ytterligare 2 vuxna på grund av generaliserad portomesenterial venös trombos med kritisk tarmischemi och leversvikt efter komplicerade levertransplantationer. Ett barn genomgick

SAMMANFATTAT

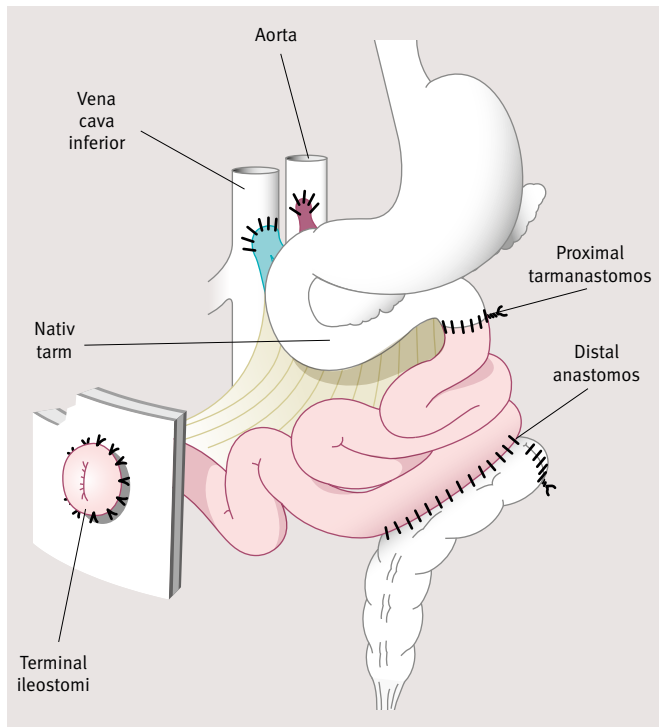
Tarmtransplantation är i dag en etablerad behandling för patienter med livshotande komplikationer till irreversibel tarmsvikt.

Resultaten på kort sikt har förbättrats avsevärt det senaste decenniet och är i dag utmärkta.

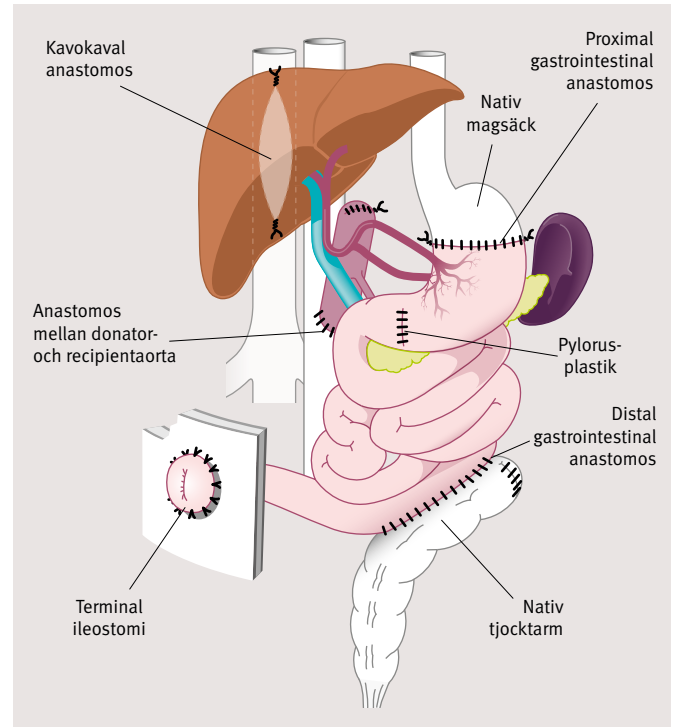
Resultaten på längre sikt är fortsatt nedslående.

Multidisciplinär handläggning är viktigt både inför och efter tarmtransplantation.

Mortaliteten på väntelistan är oacceptabelt hög.



Figur 1. Kirurgisk teknik vid isolerad tunntarmstransplantation. Den arteriella försörjningen sker via arteria mesenterica superior på transplantatet som anastomoseras till mottagarens infrarenala aorta. Det venösa avflödet säkerställs genom att vena portae från transplantatet kopplas antingen till mottagarens vena cava inferior eller i vissa fall till kvarvarande vena mesenterica superior eller vena portae. För att återställa den gastrointestinala kontinuiteten anastomoseras den proximala delen av tarmsplantatet till mottagarens kvarvarande nativa jejunum och på distal nivå till nativ tjocktarm om sådan finns tillgänglig. Transplantatets mest distala del exterioriseras sedan som en terminal ileostomi. (Förlaga till båda figurerna: Gustaf Herlenius.)



Figur 2. Kirurgisk teknik vid multivisceral transplantation. Transplantatet består av ventrikel, duodenum, pankreas, mjälte, lever och tunntarm. Organen får sin arteriella försörjning från arteria mesenterica och truncus coeliacus från donatorns aorta. Detta kärlsegment sys till mottagarens infrarenala aorta. Det venösa avflödet sker via transplantatets retrohepatiska vena cava inferior som sys sida till sida till vena cava inferior hos recipienten (kavokaval anastomos). Transplantatets magsäck kopplas sedan till en bevarad del av den nativa magsäcken. På distal nivå kopplas transplantatets ileum till nativ tjocktarm om sådan finns tillgänglig, medan den distala delen av tunntarmen förs ut som en terminal ileostomi. En pylorusplastik utförs för att förenkla tömningen av den transplanterade ventrikeln på grund av att den är denervad.

en multivisceral transplantation på grund av pankreatoblastom.

Medianuppföljningstid för patienterna (n=22) är 3,7 år (0,1–13,2 år), och hos de patienter som är vid liv (n=13) 8,1 år (0,3–13,2 år). Patientöverlevnaden vid 1 år är 85 procent och vid 5 år 45 procent. Samtliga 6 barn lever efter transplantationen, och den längsta uppföljningstiden är drygt 13 år. Resultaten från Sahlgrenska universitetssjukhuset står sig väl i jämförelse med de mest erfarna enheterna i världen [2, 3].

Totalt 9 vuxna patienter har avlidit efter transplantationen. De vanligaste dödsorsakerna var sepsis och multiorgansvikt (n=4). I 2 av dessa fall avled patienterna inom 6 månader efter transplantationen. I 1 fall avled patienten som en direkt konsekvens av en svår rejektionsepisod, där patienten inte kunde räddas trots retransplantation. Andra dödsorsaker har varit recidiv av icke-resekabla neuroendokrina pankreastumörer (n=2) 2 respektive 7 år efter transplantation och i 1 fall transplantationsrelaterad lymfoproliferativ sjukdom. Ytterligare 1 patient dog drygt 2 år efter transplantationen på grund av en accidentell överdos av lågmolekylärt heparin, som resulterade i massiv retroperitoneal blödning.

Bland de 10 vuxna patienterna som var evaluerbara 1 år efter transplantationen kunde den parenterala nutritionen avvecklas framgångsrikt hos 9. Den återstående vuxna patienten avled 2 år efter transplantation i recidiv av sin grund-

sjukdom (icke-resekabla neuroendokrina pankreastumörer) och var då fortfarande i behov av partiell parenteral nutrition och intravenös tillförsel av kristalloider på grund av höga stomiflöden, som inte kunde förklaras av rejektion eller viral enterit.

Totalt 5 barn har mer än 1 års uppföljning efter transplanta-

FAKTA 1. Indikationer för tarmtransplantation

Indikationer för tarmtransplantation enligt American Gastroenterological Association [10].

1. Livshotande komplikationer av tarminsufficiens och parenteral nutrition
- 1.1. Kolestas associerad till parenteral nutrition
 - Totalt serumbilirubin >3 gånger över det normala referensintervallet
 - Portal hypertension (hypersplenism, splenomegali)
 - Leverfibros

- 1.2. Komplikationer relaterade till centralvenösa infarter
 - Livshotande sepsisepisoder
 - Septiska embolier
 - Förlust av central venös kärltillgång
2. Nedsatt livskvalitet
 - Kroniska smärttillstånd
 - Massiva stomiförluster, dehydrering och elektrolyttrubbningar
3. Maligniteter
 - Lokalt invasiva buktumörer

»Tunntarmen kan transplanteras isolerad ... eller tillsammans med andra gastrointestinala organ som lever, pankreas och ventrikel ...«

tion; 2 av dem var helt fria från parenteral nutrition inom det första halvåret efter transplantation, och 2 barn har fortsatt behov av partiell parenteral nutrition på grund av sena rejektionsepisoder. En tredje patient som transplanterades på grund av kronisk intestinal pseudoobstruktion har krävt nutritionsstöd i varierande grad i samband med plastik av den nativa ventrikeln på grund av progredierande ventrikeldilatation och gastropares.

De vanligaste orsakerna till att man inte kunnat avveckla parenteral nutrition helt eller behövt återgå till parenteral nutrition har varit rejektion, virala enteriter, psykiska besvär och höga stomiflöden.

Indikationer för tarmtransplantation

Den vanligaste indikationen för att överväga transplantation av tarm är irreversibel tarmsvikt i kombination med livshotande komplikationer [10] av parenteral nutrition (Fakta 1). Andra indikationer som lokalt invasiva buktumörer, tex desmoider och icke-resekabla neuroendokrina pankreastumörer med levermetastaser, kan också övervägas när ingen annan kirurgisk eller medicinsk behandling är möjlig [11].

Patienter med tarmsvikt bör före eventuell uppsättning på transplantationsväntelistan bedömas av ett multidisciplinärt team för att utesluta möjligheterna till tarmadaptation och att tarmsvikten är reversibel. Hos patienter med tarmsvikt sekundär till korta tarmens syndrom bör man även ta ställning till om det finns möjligheter till kirurgisk förlängning eller rekonstruktion av den kvarvarande nativa tarmen i förhoppning att en transplantation kan undvikas helt eller skjutas upp till ett senare datum.

En annan viktig uppgift är att optimera den parenterala nutritionen för att i möjligaste mån förhindra allvarliga komplikationer som kateterrelaterad sepsis, leverpåverkan och förlust av de viktigaste venösa infarterna på grund av stenoser och trombotisering. Dessa åtgärder har även stor betydelse för de patienter som väntar på en transplantation.

Organbristen är betydande, och väntetiderna kan bli långa med hög mortalitet på väntelistan som följd. Närmare hälften av de patienter som sätts på väntelistan avlider i väntan på en tarmtransplantation.

Typer av tarmtransplantat

Tunntarmen kan transplanteras isolerad (Figur 1) eller tillsammans med andra gastrointestinala organ som lever, pankreas och ventrikel, sk multivisceral transplantation (Figur 2).

Valet av vilken typ av transplantat som är lämpligast avgörs

i varje enskilt fall beroende på grundsjukdom och associerade sjukdomar som levercirros med portal hypertension. Det är graden av leverpåverkan som i huvudsak avgör om patienten bör få ett tarmtransplantat med en leverkomponent eller inte.

Vid tillstånd där ventrikeltömningen är komprometterad, som vid kronisk intestinal pseudoobstruktion och generaliserad morbus Hirschsprung, har vi valt att utföra multivisceral transplantation, där ventrikeln ingår i transplantatet. En annan kategori där multivisceral transplantation är indicerad är patienter med lokalt invasiva buktumörer, där patientens nativa mag-tarmkanal behöver exstirperas för att få en så radikal tumörutrymning som möjligt.

Konklusioner

Transplantation av tunntarm är nu en fullt etablerad behandlingsmetod för en selekterad grupp patienter med tarmsvikt och livshotande komplikationer av parenteral nutrition och för en liten grupp patienter med ovanliga buktumörer.

I ett framtidsperspektiv bör fokus inriktas på två specifika områden för att förbättra överlevnadsmöjligheterna för dessa utsatta patientgrupper. Först och främst bör omhändertagandet av patienter med tarmsvikt ske inom högspecialiserade multidisciplinära team som erbjuder kontinuitet både före och efter en eventuell transplantation. Utöver detta bör det påbörjade arbetet med att optimera reglerna för organallokering fortskrida för att väntetiderna på nya organ ska minska och på så vis reducera dödligheten bland patienterna som väntar på att bli tarmtransplanterade.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Mazariegos GV, Steffick DE, Horslen S, et al. Intestine transplantation in the United States, 1999–2008. *Am J Transplant.* 2010;10(4 Pt 2):1020–34.
- Fishbein TM. Intestinal transplantation. *N Engl J Med.* 2009; 361(10):998–1008.
- Grant D. Report of the international intestinal transplant registry. XII International Small Bowel Transplant Symposium. Washington DC, USA. 2011.
- Herlenius G. Intestinal transplant registry – is there a need for a European intestinal transplant registry in the future? 15th Congress of the European Society of Organ Transplantation; Glasgow, UK. 2011.
- ELTR. European liver transplant registry [citerat 10 januari 2012]. <http://www.eltr.org>
- Herlenius G, Fagerlind M, Krantz M, et al. Chronic kidney disease – a common and serious complication after intestinal transplantation. *Transplantation.* 2008;86(1): 108–13.
- Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349(10):931–40.
- Duraj F, Lindberg G, Groth CG, Eleborg L, Wernersson A, Saraste L, et al. Tarmtransplantation. Första svenska tunntarmstransplantationen till en vuxen patient med pseudoobstruktion. *Läkartidningen.* 1998;95(28–29):3172–6.
- Wallander J, Ewald U, Lackgren G, et al. Extreme short bowel syndrome in neonates: an indication for small bowel transplantation? *Transplant Proc.* 1992;24(3):1230–5.
- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology.* 2003;124(4):1105–10.
- Olausson M, Friman S, Herlenius G, et al. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transpl.* 2007; 13(3):327–33.