



Samenvatting van het proefschrift

Y. Wouters

"Maintaining venous access in home parenteral nutrition"

Promotiedatum: 6 maart 2020

Universiteit: Radboudumc Universiteit Nijmegen

Promotores:

Prof. dr. J.P.H. Drenth

Copromotores:

Dr. G.J.A. Wanten

In Nederland leven ongeveer 400 patiënten met chronisch darmfalen. Het kortedarmsyndroom en motiliteitstoornissen zijn de meest voorkomende onderliggende oorzaken hiervoor. Darmfalen patiënten zijn afhankelijk van voeding en/of vocht die via een centraal veneuze katheter in de bloedbaan worden toegediend. Deze vorm van artificiële voeding wordt totale parenterale voeding (TPV) genoemd en wordt in de thuissituatie zo mogelijk door de patiënten zelf of hun mantelzorgers gegeven. Hierbij kunnen potentieel levensbedreigende complicaties ontstaan die meestal gerelateerd zijn aan de aanwezigheid van de intraveneuze katheter, zoals katheter-gerelateerde bloedbaaninfecties (KGBIs) en -veneuze tromboses (KGVTS), katheter occlusies (KOs) of schade (scheurtjes) aan de katheter zelf. Deze complicaties vormen een bedreiging voor zowel de patiënt als voor de veneuze toegang. Aangezien darmfalen patiënten meestal levenslang afhankelijk zijn van TPV, is preventie van complicaties, snelle diagnostiek en het uitvoeren van effectieve therapeutische handelingen uitermate belangrijk om de veneuze toegang te behouden. Dreiging op een blijvend verlies van de veneuze toegang is een indicatie voor een dunndarmtransplantatie; een complexe behandeling met tot op heden een minder goede overleving dan met TPV. Daarnaast kan het identificeren van patiënt- en katheter-gerelateerde risicofactoren voor de genoemde complicaties helpen om nieuwe preventieve methoden te ontwikkelen en katheters (langer) te behouden.

In dit proefschrift onderzoeken we enerzijds effectieve en veilige strategieën om de veneuze toegang in darmfalen patiënten te behouden en anderzijds hebben we ons gericht op het identificeren van risicofactoren voor het krijgen van katheter-gerelateerde complicaties binnen deze patiëntengroep.

Katheterlock vloeistoffen worden gebruikt om katheters af te sluiten wanneer deze niet wordt gebruikt voor voeding en/of vocht. In Hoofdstuk 2 beschrijven we de resultaten van een internationaal dubbelblind gerandomiseerde multicenter studie waarbij het effect van een antibacteriële katheterlock vloeistof (2% taurolidine) wordt vergeleken met 0.9% NaCl om KGBIs te voorkomen. Dit onderzoek liet zien dat patiënten die taurolidine gebruikten tot wel viermaal minder vaak KGBIs ontwikkelden in vergelijking met 0.9% NaCl. Het aantal bijwerkingen was laag en mild voor beide middelen. Deze studie toont daarom aan dat taurolidine een effectieve en veilige behandeling is om KGBIs bij darmfalen patiënten te voorkomen.

Hoofdstuk 3 behelst een meta-analyse op basis van individuele patiënt data van reeds gepubliceerde prospectieve studies. Ook hieruit blijkt dat taurolidine effectiever is in het voorkomen van KGBIs dan andere katheterlocks, zoals heparine en 0.9% NaCl. Verder was het risico op bijwerkingen laag. Daarnaast identificeerden we diverse risicofactoren voor het krijgen van KGBIs, waaronder het type katheterlock, de onderliggende ziekte, en het type katheter dat werd gebruikt. Samenvattend ondersteunt deze meta-analyse de conclusie van Hoofdstuk 2, namelijk dat taurolidine effectief en veilig KGBIs kan voorkomen.

Omdat wij als eerste centrum wereldwijd al in 2008 zijn overgegaan op het gebruik van taurolidine als katheterlock, onderzochten we in Hoofdstuk 4 retrospectief de lange termijn effecten van taurolidine in onze darmfalen populatie. De incidentie van complicaties zoals KGBIs, KGVTs en KOs bleek blijvend laag en bijwerkingen waren bijna zonder uitzondering mild. Ook hier werd een aantal risicofactoren voor KGBIs (type katheter, frequentie van voedingsinfusie, jongere leeftijd), KGVTs (plaats van katheter insertie), en KOs (type katheter) geïdentificeerd. Dit onderzoek toont aan dat taurolidine ook op de lange termijn in de klinische praktijk veilig en effectief blijft ten aanzien van het verminderen van KGBIs.

Aangezien taurolidine behalve als antibacteriële katheterlock vloeistof ook in de oncologie als behandeling van maligniteiten wordt toegepast, hebben we in Hoofdstuk 5 in een experimentele ex vivo studie de effecten van 2% taurolidine op immuuncompetente cellen zoals neutrofiële granulocyten en perifere mononucleaire bloedcellen bestudeerd. Taurolidine bleek een tijds- en dosisafhankelijk cytotoxisch effect op immuuncellen te hebben en de

cytokineproductie van perifere mononucleaire bloedcellen te verminderen. Effecten op de reactive oxygen species productie en activatie- en degranulatie markers van granulocyten bleven echter uit. Dit onderzoek toont aan dat tauolidine de effecten van immuuncellen moduleert en dat deze effecten in toekomstige studies verder moet worden gekarakteriseerd. Bloedbaaninfecties veroorzaakt door de gist *Candida* leiden zonder uitzondering tot verlies van de katheter. Daarom onderzochten we in Hoofdstuk 6 in een retrospectief patiënten cohort genetische- en klinische risicofactoren voor het ontwikkelen van deze infecties (candidemieën) bij darmfalen patiënten. In eerdere studies bleken single-nucleotide polymorfismen (SNPs) in TLR1, CD58, LCE4A-CLORF68 of TAGAP geassocieerd met candidemieën. Dit laatste bleek in ons darmfalen patiënten cohort niet het geval. Wel vonden we dat het aantal niet-*Candida*-gerelateerde bloedbaaninfecties was gerelateerd aan het krijgen van candidemieën. Dit resultaat ondersteunt indirect het belang van optimale hygiëne- en infectiepreventie in de thuis-TPV setting. De huidbacterie *Staphylococcus aureus* is geregeld een verwekker van katheter-gerelateerde bloedbaaninfecties. Vandaar dat we een studie gestart zijn om *S. aureus* dragerschap te eradiceren om uiteindelijk *S. aureus* bacteriemieën te voorkomen. Hoofdstuk 7 bevat het studieprotocol van een gerandomiseerde studie genaamd de CARRIER-trial, waarin twee behandelstrategieën (een "search and destroy" of "continuous suppression" strategie) worden vergeleken om *S. aureus* dragerschap bij 138 darmfalen patiënten te eradiceren. Deze studie loopt momenteel en de resultaten worden in 2021 verwacht.

Omdat de resultaten van bloedkweken in de klinische praktijk vaak meerdere dagen op zich laten wachten onderzochten we in Hoofdstuk 8 in een experimentele in vitro en ex vivo studie de bruikbaarheid van een nieuwe moleculaire techniek, genaamd 'droplet digital PCR' (ddPCR). We laten in dit onderzoek zien dat de ddPCR techniek het mogelijk maakt bacterieel en gist DNA binnen 4 uur aan te tonen. De detectielimiet van deze techniek is zeer laag (1-2 pathogenen per PCR reactie). De sensitiviteit (80%) en specificiteit (87%) van de ddPCR is redelijk, maar aanpassingen aan de ddPCR en aanvullend prospectief onderzoek zijn nodig om de bruikbaarheid van de ddPCR in de klinisch praktijk vast te stellen. Hiernaar loopt momenteel een prospectieve klinische studie in ons centrum. In principe kan een katheter die buiten het lichaam van de patiënt is beschadigd (meestal mechanisch) gerepareerd worden door het vervangen van een deel van de katheter. Dit is veel eenvoudiger dan het vervangen van de gehele katheter en het stelt de patiënt bovendien niet bloot aan de risico's van deze procedure (pneumothorax en bloeding). Omdat het

bestaan van deze reparatie procedure relatief onbekend is, beschrijven we in Hoofdstuk 9 een retrospectieve studie waarin we de effecten van dergelijke katheter reparaties hebben onderzocht bij darmfalen patiënten met een beschadigde veneuze katheter. Het blijkt dat deze procedure gemakkelijk is uit te voeren en dat de overleving van een beschadigde katheter op deze manier kan worden verdubbeld. Ook hebben we nauwelijks complicaties, zoals KGBIs, gevonden na een katheter reparatie. Wel vonden we een tweetal risicofactoren voor het ontstaan van schade aan katheters, namelijk een jongere leeftijd van de patiënt en de plaats van katheter insertie.

Samenvattend laten de resultaten die worden beschreven in dit proefschrift zien dat er verschillende technieken zijn om de veneuze toegang -die zo cruciaal is voor darmfalen patiënten- te behouden. Zo hebben we aangetoond dat het gebruik van taurolidine (ook op de lange termijn) een effectief en veilig middel is ter preventie van KGBIs. Verder vonden we bij onze darmfalen patiënten geen relatie tussen het hebben van een SNP in TLR1, CD58, LCE4A-CLORF68 of TAGAP en candidemieën, maar wel indirecte aanwijzingen dat hygiëne- en infectiepreventie in de thuis-TPV setting zeer belangrijk is. Daarnaast kan de nieuwe ddPCR techniek mogelijk in de nabije toekomst bijdragen aan het sneller opsporen van bloedbaaninfecties. Tenslotte blijkt dat een eenvoudige reparatieprocedure van extern beschadigde katheters veilig is en de overleving hiervan kan verdubbelen.