



## Samenvatting van het proefschrift

Evelyn Olthof

*"Complications in home parenteral nutrition patients: from lock solutions to lipids"*

**Promotiedatum:** 21 september 2015

**Universiteit:** Radboud Universiteit Nijmegen

**Promotor:**

Prof. dr. J.P.H. Drenth

**Co-promotor:**

Dr. G.W.A. Wanten

Dit proefschrift richt zich op de complicaties in de vorm van infecties en oclusies, die gerelateerd zijn aan het gebruik van een katheter, door patiënten die langdurig voeding via de bloedbaan (totale parentale voeding (TPV)) in de thuissituatie gebruiken. Het is op dit moment onduidelijk of een katheter lock-vloeistof (een vloeistof die de katheter afsluit als er geen voeding doorheen gaat) infecties die gerelateerd zijn aan het gebruik van een dergelijke katheter kan voorkomen, en zo ja, welk type lock-vloeistof dan het beste kan worden gebruikt. Ten tweede weten we niet of de verschillende vetoplossingen (emulsies), die beschikbaar zijn als onderdeel van parenterale voeding, invloed hebben op de functie van het afweersysteem van de patiënt, en zo een bijdrage leveren aan het verhoogde risico op infecties dat deze patiëntengroep treft. Deze kwesties zetten ons er toe om de genoemde aspecten van katheter lock-vloeistoffen en de vetten in parenterale voeding te bestuderen. In het eerste deel van dit proefschrift richten we ons op de katheter lockvloeistoffen. In een gerandomiseerde open-label trial in ons eigen tertiaire TPVverwijzingscentrum werd bij het gebruik van de lock-vloeistof taurolidine een extreme daling in de incidentie van katheter-gerelateerde infecties gevonden, wanneer dit werd vergeleken met de tot op dat moment gangbare lock-vloeistof heparine. Om die reden zijn de patiënten van ons TPV centrum overgestapt van heparine naar 2% taurolidine aan het eind van het jaar 2008. In Hoofdstuk 2 leveren we in een retrospectieve dynamische cohort studie verder bewijs dat taurolidine inderdaad beduidend effectiever katheter-gerelateerde complicaties voorkomt dan heparine bij patiënten die thuis TPV gebruiken. Katheters die afgesloten waren met heparine hadden namelijk een zes keer hoger risico op katheter-gerelateerde infecties en een twee keer hoger risico op katheter-gerelateerde oclusies vergeleken met taurolidine. De verlaging van de complicaties bij gebruik van taurolidine ging samen met een sterke verlaging (60%) van het aantal ziekenhuisopnamedagen. Het feit dat sommige patiënten nog steeds katheter-gerelateerde infecties hebben gedurende het gebruik van de 2% taurolidine katheter lock-vloeistof zou kunnen wijzen op selectieve groei van micro-organismen die zich hebben aangepast aan de blootstelling aan taurolidine. We hebben daarom de gevoeligheid voor taurolidine bepaald van micro-organismen uit bloedmonsters van patiënten die een kathetergerelateerde infecties doormaakten tijdens het gebruik van taurolidine. In Hoofdstuk 3 vonden we echter geen verschil in de gevoeligheid voor taurolidine tussen microorganismen die gevonden waren in de kweken van patiënten met een ka-

thetergerelateerde infectie en micro-organismen die beschreven staan in de literatuur. Er was dus geen bewijs voor een belangrijke aanpassing van micro-organismen in patiënten die langdurig taurolidine als katheter lock-vloeistof hadden gebruikt. Er zijn verschillende taurolidine bevattende katheter lock-vloeistoffen commercieel verkrijgbaar, waarvan sommige naast taurolidine ook antistollingsmiddelen (citraat, heparine) bevatten. We hebben onderzocht of toevoeging van één van deze middelen invloed had op de groei van microorganismen onder invloed van deze lock-vloeistoffen. In Hoofdstuk 4 hebben we bij een gist, een Gram positieve en een Gram negatieve bacterie meer remming van groei en biofilmvorming gevonden bij de 2% taurolidine oplossing vergeleken met de 1.34% taurolidine-citraat-(heparine) vloeistof wanneer deze middelen meer dan 20x verdund werden. Dit verschil bleek geheel te kunnen worden toegeschreven aan de factor 1,5 verschil in de concentratie taurolidine tussen deze lock-vloeistoffen. We concluderen daarom dat in de experimentele situatie de 2% taurolidine lock-vloeistof superieur lijkt te zijn. In het tweede deel van dit proefschrift richten we ons op de vetten in de parenterale voeding. Eerdere studies hebben aangetoond dat verzadigde, dat wil zeggen vetten die geen dubbele koolstofbindingen bevatten, middellange-keten triglyceriden (MCTs), als onderdeel van een vetemulsie met zowel middel- als lange-keten triglyceriden, het immuunsysteem activeren in een experimentele setting. In Hoofdstuk 5 hebben we laten zien dat vergelijkbare immuun-activerende effecten te zien zijn in elke vetemulsie die MCTs bevat. Het maakt hierbij niet uit of de vetemulsie daarnaast ook anti-inflammatoire omega-3 vetzuren bevat. Vetemulsies zonder MCTs bleken het immuunsysteem niet op deze manier te activeren. Aangezien eerder is beschreven dat verzadigde vetzuren het immuunsysteem via de toll-like receptor 4 (TLR-4) activeren, hebben we onderzocht of de TLR-4 signaalroute betrokken is bij de immuunactivatie door MCTs. Het bleek echter dat remming van TLR-4 de immuunactivatie door MCTs niet kon voorkomen. Onze conclusie is daarom dat immuunactivatie door MCTs niet beïnvloed wordt door de effecten van omega-3 vetten en dat de TLR-4 signaalroute niet betrokken is bij de immuunactivatie. Essentiële vetzuren kunnen, zoals de definitie al zegt, niet door het menselijk lichaam geproduceerd worden. De vetten die in de parenterale voeding aanwezig zijn, zijn dan ook de enige bron van deze voedingsstoffen bij patiënten die volledig afhankelijk zijn van deze vorm van intraveneuze voeding. Om deze reden, wilden we onderzoeken of patiënten in deze situatie wel voldoende essentiële vetten binnenkrijgen, en wat, gezien de gevoeligheid voor infecties van deze patiënten, de effecten van de vetemulsie op het immuunsysteem zijn. In ons centrum krijgen de patiënten een vetemulsie die gebaseerd is op 80% olijfolie en 20% sojaolie. Deze vetoplossing is daardoor rijk aan het enkelvoudig onverzadigde vetzuur oliezuur. In Hoofdstuk 6 hebben we de hoeveelheid essentiële vetzuren in het plasma en in bloedcellen, en de functie van het afweersysteem van patiënten die langdurig thuis-TPV hadden gebruikt vergeleken met gezonde controles. We vonden geen aanwijzing voor tekorten aan essentiële vetzuren en de functie van het immuunsysteem was ook niet verstoord. In Hoofdstuk 7, waarin we het immuunsysteem van thuis-TPV patiënten uitgebreider bestudeerden, vonden we geen bewijs voor een afgenomen functie van het afweersysteem in deze groep. Wel vonden we hogere concentraties van geoxideerd glutathion en lagere plasmaconcentraties van selenium en vitamine C in thuis TPV patiënten vergeleken met gezonde controles. Samenvattend suggereren onze resultaten dat de vetemulsie die gebaseerd is op 80% olijfolie en 20% sojaolie en gebruikt wordt door patiënten die langdurig afhankelijk zijn van TPV, de patiënten van voldoende essentiële vetzuren voorziet zonder de functie van het afweer systeem nadelig te beïnvloeden. Daarnaast laten onze resultaten zien dat het afsluiten van de katheters met 2% taurolidine in vergelijking met heparine tot minder katheterinfecties en minder verstopte katheters leidt. De afname van deze complicaties heeft ook geleid tot een daling van het aantal ziekenhuisopnames.