

# Graft-versus-hostziekte van de tractus digestivus: het belang van voeding

**Auteurs** B.S. van der Meij, L.I.S. Haakman, J.A.E. Langius en O.J. Visser

**Trefwoorden** allogene stamceltransplantatie, graft-versus-hostziekte, voeding

## Samenvatting

Graft-versus-hostziekte ('graft-versus-host disease'; GVHD) van de tractus digestivus (TD) is een ernstige complicatie na allogene stamceltransplantatie, met symptomen van misselijkheid, braken, diarree, en het onvermogen tot een adequate voedingsinname. GVHD-TD wordt vaak gekenmerkt door ernstige ondervoeding. In dit artikel

worden de voedingsproblematiek en -interventies bij GVHD-TD aan de hand van een casus geïllustreerd. Bij dit ziektebeeld blijken een snelle start van voedingsinterventie, en het in kaart brengen van de voedingstoestand, de voedingsbehoefte en de mate van malabsorptie, essentieel.

*(Ned Tijdschr Hematol 2008;5:77-81)*

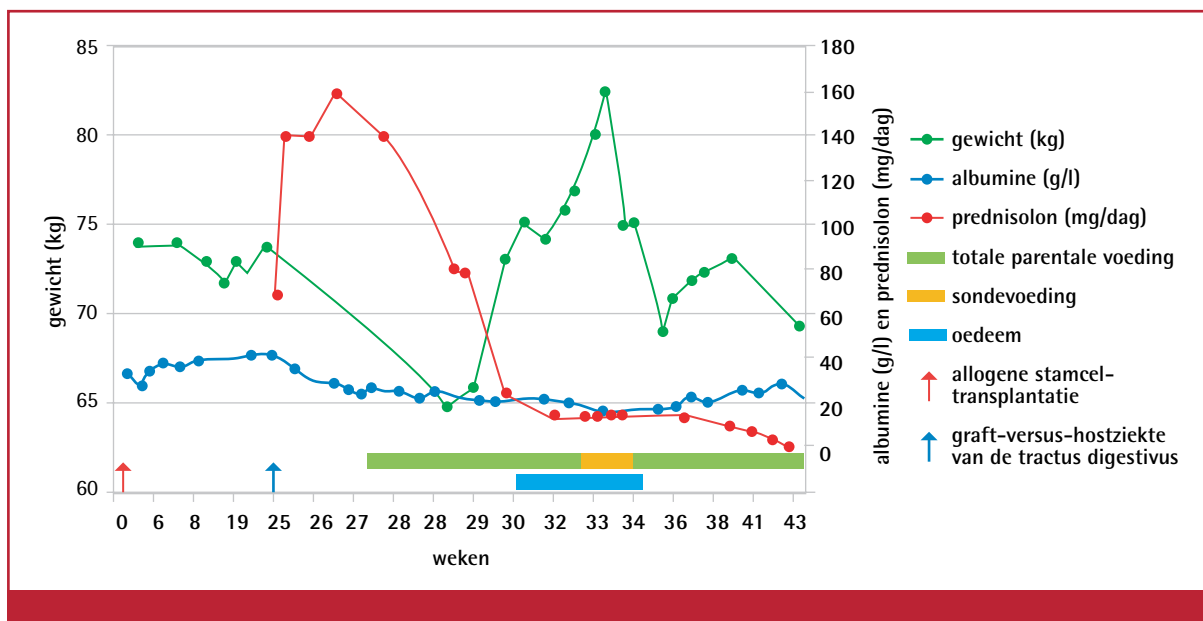
## Inleiding

Graft-versus-hostziekte ('graft-versus-host disease'; GVHD) van de tractus digestivus (TD) is een ernstige complicatie na allogene periferebloedstamceltransplantaties (alloSCT) en leidt tot significante morbiditeit en mortaliteit. De incidentie van GVHD-TD wordt geschat op 30-60%.<sup>1,2</sup> GVHD kan zich na een myeloablatieve alloSCT presenteren in 2 vormen: acuut en chronisch. Acute GVHD (aGVHD) presenteert zich binnen 100 dagen na de transplantatie, chronische GVHD (cGVHD) vanaf 100 dagen na de transplantatie, waarbij aGVHD klinisch een heviger beeld vertoont dan cGVHD. Bij niet-myeloablatieve of 'reduced intensity conditioning' (RIC)-alloSCT wordt aGVHD minder gezien, mogelijk door de langdurige immuunsuppressieve behandeling na alloSCT-RIC.<sup>3,4</sup> Niettemin kan na het staken van de immuunsuppressieve medicatie, meer dan 100 dagen na alloSCT-RIC, alsnog een GVHD-beeld optreden dat sterk lijkt op aGVHD-TD. De algemeen toegepaste grens van 100 dagen en het onderscheid tussen acute en chronische GVHD lijken zodoende bij alloSCT-RIC minder goed toepasbaar. In de hierna besproken casus wordt dan ook van GVHD-TD in het algemeen gesproken, zonder de classificatie acuut of chronisch.

GVHD-TD leidt tot klachten als misselijkheid, braken en heftige diarree. De symptomen van GVHD-TD, die ondanks behandeling enkele weken tot maanden kunnen duren, kunnen leiden tot het onvermogen om voeding en medicatie adequaat in te nemen. Daarnaast is sprake van grote verliezen van voedingsstoffen en vocht als gevolg van braken en diarree.<sup>4-6</sup> Alhoewel er aanwijzingen zijn voor malabsorptie en een verhoogd energieverbruik bij GVHD-TD, is er weinig bekend over de omvang en het mechanisme.<sup>1,2,5-9</sup> Gewichtsverlies en ondervoeding bij patiënten met GVHD-TD worden regelmatig gezien. Door de complexiteit en relatieve onbekendheid met dit ziektebeeld, vormt optimale voeding een uitdaging binnen de multidisciplinaire GVHD-zorg.<sup>5,6</sup> In de hier beschreven casus worden deze problematiek en enkele voedingsinterventies bij GVHD-TD uiteengezet.

## Casus

Mevrouw A. (1954) presenteerde zich in mei 2006 met een acute myeloïde leukemie (AML) met enige uitrijping (French-American-British (FAB)-classificatie M2). De therapie startte met de inductiekuur volgens het HOVON 42-protocol (idarubicine en cytarabine). De kuur werd gecompliceerd door



Figuur 1. Verloop van verschillende klinische parameters bij de patiënte vanaf de allogene stamceltransplantatie.

een ernstige toxische reactie op cytarabine, waarvoor kortdurende opname op de afdeling Intensive Care noodzakelijk bleek. Na de eerste inductiekuur was sprake van een complete remissie. De patiënte beschikte over een HLA-identieke familiedonor. Besloten werd om geen tweede consolidatiekuur te geven, maar de therapie voort te zetten met een alloSCT met RIC. De conditionering bestond uit fludarabine en eenmalig totale lichaamsbestraling (2 Gy). Zowel de patiënte als de donor waren serologisch positief voor cytomegalovirus (CMV).

Na alloSCT bestond de immuunsuppressie uit ciclosporine en mycofenolaatmofetil, waarmee de patiënte adequate bloedspiegels bereikte. Op dag 34 na alloSCT werd een donorchimerisme van >95% bereikt en op dag 118 was sprake van 100% donorchimerisme en aanhoudende complete remissie van AML. Vijfentwintig weken na de transplantatie en 2 weken na de protocollaire afbouw en het stoppen van alle immuunsuppressiva, ontwikkelde de patiënte GVHD van het mondslijmvlies, de huid, de tractus digestivus en de lever. Dit beeld paste bij aGVHD, na recent staken van immuunsuppressie. De meeste klachten betroffen de tractus digestivus: krampende pijn en tot 6 keer daags waterdunne diarree. Histopathologische bipten van de huid, de mond en het duodenum toonden in alle gevallen apoptotische cellen en lymfocyttaire infiltratie passend bij aGVHD. De patiënte werd opgenomen en ciclosporine (2 dd 275 mg oraal, later 250 mg per continu infusie, met adequate bloedspiegels) in combinatie met hoge dosis prednisolon (2 dd

1 mg/kg intraveneus) werd gestart.

In *Figuur 1* is het verloop van de verschillende klinische parameters, zoals voedingsinterventie, gewicht en prednisolonegebruik, in de maanden na alloSCT weergegeven. Na de diagnose GVHD-TD was sprake van een verminderde voedingsinname, anorexie, buikkrampen, diarree en gewichtsverlies. De patiënte had een gewichtsverlies van 9 kg, 12% in een maand (referentie: ondervoed: >5%). De meting van het energieverbruik in rust was op dat moment iets hoger dan de verwachte waarde (1.500 kcal/dag volgens indirecte calorimetrie; verwachte waarde 1.450 kcal/dag (volgens Harris en Benedict (HB)).<sup>10</sup> In *Kader 1* op pagina 79 wordt een toelichting over indirecte calorimetrie gegeven. Twee weken na de diagnose werd gestart met totale parenterale voeding (TPV).

Nadat immuunsuppressiva herstart waren en de patiënte klinisch stabiel was, werd sondevoeding (SV) gestart en TPV afgebouwd. Hierna ondervond de patiënte een toename van de diarree, ernstige buikkrampen en dreigende dehydratie. Omdat deze klachten gerelateerd leken aan de toediening van SV, werd deze na circa 10 dagen stopgezet en in de thuissituatie werd TPV via een subclaviakatheter hervat. Op dit moment was sprake van ernstige oedemen bij een laag serumalbumine van 20 g/l (referentiewaarde (rw) 35-55), en haar gewicht steeg naar 83 kg. De beoordeling van de voedingstoestand op basis van lichaamsgewicht werd onbetrouwbaar. Bio-impedantiemetingen voor het bepalen van de

## Kader 1. Indirecte calorimetrie voor het bepalen van energieverbruik.

Indirecte calorimetrie is een nauwkeurige methode voor het meten van energieverbruik in rust. Metabole stress en/of koorts, malabsorptie en overschatting van het lichaamsgewicht door oedeem zijn bij graft-versus-hostziekte indicaties om het energieverbruik te meten in plaats van te berekenen. Bij indirecte calorimetrie wordt gedurende ongeveer 30 minuten een transparante plexiglas kap over het hoofd van de patiënt geplaatst. Door meting van de O<sub>2</sub>- en CO<sub>2</sub>-concentraties van de in- en uitgaande lucht kan het energieverbruik in rust worden berekend.

vetvrije massa leverden, door de grote hoeveelheid oedeem, niet-valide meetresultaten op.

Bij een tweede bepaling van het energieverbruik, 6 weken na de diagnose GVHD-TD, bleek het energieverbruik in rust niet meer afwijkend van de verwachte waarde (1.400 kcal/dag volgens indirecte calorimetrie; verwachte waarde 1.396 kcal/dag volgens HB). Op dit moment werd ontlastingonderzoek uitgevoerd. De patiënte verzamelde gedurende 3 dagen ontlasting en hield gelijktijdig een zeer gedetailleerd voedingsdagboek bij. De verzamelde feces werd middels bomcalorimetrie geanalyseerd. Er bleek sprake van een productie van 435 gram/24 uur (rw 150), met 12,3 g/24 uur (rw 5-10) vet- en 2,8 g/24 uur (rw 1,5) stikstofverlies via de feces. Op basis van het voedingsdagboek konden de absorptiepercentages, zijnde het fecaal verlies als percentage van de inname, worden berekend: voor energie was dit 80%, voor vet 76% en voor eiwit 68% (>85). Aldus toonde ontlastingonderzoek 6 weken na start van immuunsuppressiva een matige malabsorptie voor energie en vet (75-85) en een ernstige malabsorptie voor eiwit (<75) aan, en een totaal energieverlies van 305 kcal per 24 uur.<sup>11</sup>

Na 4 maanden verbeterde het klinische beeld van GVHD-TD en werd de prednisolon langzaam afgebouwd. Op dat moment bedroeg de orale inname circa 1.200 kcal. De parenterale voeding werd hierop in enkele weken afgebouwd en de orale inname herstelde naar een adequaat niveau bij een stabiel lichaamsgewicht.

Tien maanden na alloSCT was sprake van een complete remissie van de AML met een beeld van afgenomen GVHD van de huid, de lever, de tractus digestivus en de slijmvliezen van de mond. De patiënte had eenmaal daags vaste ontlasting. De parenterale voeding was volledig afgebouwd en de patiënte had een voldoende orale inname. Het gewicht was 69 kg met een minimale hoeveelheid oedeem. Haar klinische conditie was goed.

### Beschouwing

Deze casus is een typisch voorbeeld van GVHD-TD na alloSCT, met ernstige maag-darmklachten, polyfarmacie en een intolerantie voor enterale voeding, met een snelle verslechtering van de voedingsstoestand als gevolg. Bij GVHD-TD bestaan vaak meerdere klachten die de voedingsinname belemmeren en het verlies van energie en voedingsstoffen veroorzaken, resulterend in een hoger risico op ondervoeding dan bij GVHD.

### Voedingstoestand bij GVHD

Ondervoeding komt regelmatig voor bij GVHD. In een studie bij patiënten met (door middel van biopsen aangetoonde) cGVHD van onder andere de mond, de lever en de huid, was 42% ondervoed. Met name bij de actieve GVHD (met persisterende GVHD-symptomen), dysfagie en buikpijn bleek het risico op gewichtsverlies aanzienlijk verhoogd.<sup>5</sup> Andere factoren die de voedingsinname belemmeren en ongewenst gewichtsverlies tot gevolg kunnen hebben, zijn droge mondslimvliezen, anorexie en misselijkheid als gevolg van medicatie. Tevens is er sprake van ondervoeding bij prednisolon- en ciclosporinegebruik. Hoge doseringen steroïden veroorzaken myopathie, terwijl ciclosporine de eetlust vaak verslechtert. Naast verminderde voedingsinname kan een verhoogd energieverbruik als gevolg van metabole stress een mogelijke rol spelen bij het ontstaan van ondervoeding bij GVHD. In 1 studie werd een licht verhoogd energieverbruik gevonden bij patiënten met cGVHD ten opzichte van de controlegroep.<sup>9</sup> In de beschreven casus bleek geen sprake te zijn van een verhoogd energieverbruik. Het was onbekend of het rustmetabolisme reeds was gedaald door de negatieve energiebalans en de periode van minimale voedingsinname.

### Specifieke voedingsproblematiek bij GVHD-TD

GVHD-TD kan zich manifesteren als beeld van

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Graft-versus-hostziekte ('graft-versus-host disease'; GVHD) van de tractus digestivus (TD) kan gepaard gaan met ernstige ondervoeding, waarbij snelle, adequate voedingsinterventie van belang is.
2. Bij GVHD-TD kan vanwege malabsorptie en intolerantie voor enterale voeding sprake zijn van langdurige afhankelijkheid van totale parenterale voeding.
3. Er is weinig bekend over de voedingstoestand, de voedingsbehoefte en de optimale voedingsinterventie bij GVHD-TD.

aGVHD, met typische aGVHD-verschijnselen van de huid, de lever en de darm, maar ook als chronische (vaak geïsoleerde) vorm. In beide situaties kunnen symptomen en voedingsproblemen maanden aanhouden. De morbiditeit en mortaliteit van de behandeling van GVHD-TD zijn in onze ervaring hoog, maar precieze gegevens hierover zijn nog niet bekend. De symptomen van GVHD-TD en de prevalentie van ondervoeding bij deze patiëntengroep is beschreven in een studie bij patiënten met maag-darmklachten die duiden op cGVHD-TD. 48% ondervond ernstige diarree, 33% misselijkheid en braken, en 19% gewichtsverlies. Bij 55% van de groep toonden bipten GVHD-TD aan. Andere oorzaken voor de maag-darmklachten bleken infecties, bijwerkingen van medicatie en pancreasinsufficiëntie.<sup>1</sup> De ernstige diarree bij GVHD-TD wordt in veel gevallen veroorzaakt door lymfocytinfiltratie en cryptapoptose in het darmepitheel. Niet alleen de snelle passage, maar ook atrofie van de mucosa, zoals gezien wordt bij histopathologisch onderzoek, zijn mogelijke oorzaken van malabsorptie.<sup>7</sup> Een gevolg van malabsorptie is een overmatig verlies van vocht, energie en voedingsstoffen via de feces, waardoor de voedingstoestand kan verslechteren. De absorptiecapaciteit van de tractus digestivus kan worden bepaald met behulp van fecesonderzoek. Dit liet in deze casus een lichte tot ernstige malabsorptie van vetten en stikstof zien. Slechts 1 publicatie beschrijft de mate van malabsorptie bij cGVHD-TD: 74% van de patiënten met cGVHD-TD had diarree, en van deze groep had 91% een malabsorptie van eiwit.<sup>8</sup> De maag-darmklachten bij GVHD-TD zijn een extra complicerende factor voor de inname van voeding. Het is onbekend of en wanneer enterale dan wel parenterale voeding bij cGVHD-TD de voor-

keur heeft. Bij presentatie van GVHD-TD wordt vaak gestart met parenterale voeding en zodra mogelijk wordt overgegaan op SV. Enterale voeding geeft vaak een toename van de maag-darmklachten, wat een reden kan zijn om te kiezen voor semi-elementaire, vetarme SV.<sup>12</sup> In de literatuur werden geen vergelijkende studies naar de toepassing van verschillende enterale voedingen bij GVHD-TD gevonden. Bij ernstige darmproblematiek is langdurig TPV (ook in de thuissituatie) noodzakelijk, waarbij het de voorkeur heeft ook kleine hoeveelheden orale of enterale voeding toe te passen voor de instandhouding van de kolonisatieresistentie en de fysiologie van darmvilli en epitheelcellen.<sup>13</sup> Daarnaast vormen, gezien de verminderde voedingsinname en malabsorptie, het monitoren van de vitaminstatus en suppletie van vitaminen een essentieel onderdeel van de voedingsbehandeling bij GVHD-TD.

### Conclusie

GVHD-TD is een ernstige complicatie van alloSCT en wordt vaak gekenmerkt door ernstige ondervoeding. De behandeling wordt bemoeilijkt door het ontbreken van 'evidence-based' richtlijnen met betrekking tot de voedingsinterventie bij GVHD-TD. Bij presentatie van GVHD-TD is een snelle start van voedingsinterventie en het in kaart brengen van de voedingstoestand, de voedingsbehoefte en de mate van malabsorptie essentieel. Tegelijk dienen differentiaaldiagnostische overwegingen, zoals opportunistische infecties, lactose-intolerantie en braken als gevolg van andere oorzaken dan GVHD-TD, te worden uitgesloten. Nadat GVHD-TD in histopathologische bipten is aangetoond, bestaat de behandeling uit hoge dosis immuunsuppressiva

en corticosteroiden, in combinatie met intensieve 'supportive care' ten aanzien van maag-darmklachten, elektrolytentekorten en voedingsinterventie. SV (vaak semi-elementair) heeft de voorkeur, maar zal niet altijd mogelijk zijn. De behandeling van GVHD-TD vereist een snelle en multidisciplinaire aanpak. Gezien de beperkte informatie over voeding bij GVHD-TD is meer onderzoek naar energie- en voedingsstoffenbehoefte en naar malabsorptie op zijn plaats.

## Referenties

1. Akpek G, Chinratanalab W, Lee LA, Torbenson M, Hallick JP, Anders V, et al. Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease: a clinicopathologic study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:46-51.
2. Martin PJ, McDonald GB, Sanders JE, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ, et al. Increasingly frequent diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:320-7.
3. Corradini P, Zallio F, Mariotti J, Farina L, Bregni M, Valagussa P, et al. Effect of age and previous autologous transplantation on nonrelapse mortality and survival in patients treated with reduced-intensity conditioning and allografting for advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:6690-8.
4. Goerner M, Gooley T, Flowers ME, Sullivan KM, Kiem HP, Sanders JE, et al. Morbidity and mortality of chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings for patients with aplastic or refractory anemias. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:47-56.
5. Jacobsohn DA, Margolis J, Doherty J, Anders V, Vogelsang GB. Weight loss and malnutrition in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:231-6.
6. Roberts S, Thompson J. Graft-vs-host disease: nutrition therapy in a challenging condition. *Nutr Clin Pract* 2005;20:440-50.
7. Carpenter HA, Talley NJ. The importance of clinicopathological correlation in the diagnosis of inflammatory conditions of the colon: histological patterns with clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2000;95:878-96.
8. Papadopoulou A, Lloyd DR, Williams MD, Darbyshire PJ, Booth IW. Gastrointestinal and nutritional sequelae of bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1996;75:208-13.
9. Zauner C, Rabitsch W, Schneeweiss B, Schiefermeier M, Greinix HT, Keil F, et al. Energy and substrate metabolism in patients with chronic extensive graft-versus-host disease. *Transplantation* 2001;71:524-8.
10. Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr* 1984;40:168-82.
11. Wierdsma NJ, Peters JH, Mulder CJ, Van Bokhorst-Van der Schueren MA, Van Bodegraven AA. S28 Energy and macronutrient absorption in healthy caucasian adults following a western diet. *Clinical Nutrition week 2007 abstracts, JPEN J Parenter Enteral Nut* 2007;31:S54-5.
12. Imataki O, Nakatani S, Hasegawa T, Kondo M, Ichihashi K, Araki M, et al. Nutritional support for patients suffering from intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2006;81:747-52.
13. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004;20:843-8.

Ontvangen 16 november 2007, geaccepteerd 8 februari 2008.

## Correspondentieadres

Mw. B.S. van der Meij MSc, diëtist-onderzoeker  
Mw. drs. L.I.S. Haakman, coassistent  
Mw. J.A.E. Langius BSc, diëtist-onderzoeker

VU medisch centrum  
Sectie Diëtetiek en voedingswetenschappen  
De Boelelaan 1117  
1081 HV Amsterdam  
E-mailadres: b.vandermeij@vumc.nl

Dhr. drs. O.J. Visser, internist-hematoloog

Afdeling Hematologie

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.