

Przeszczepienie trzustki

Pancreas transplantation

Ewa Nowacka-Cieciura, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Przeszczepienie trzustki (PTX) pozwala zapewnić pacjentowi z cukrzycą trwałą normoglikemię. Najczęstszym typem zabiegu jest jednoczesne przeszczepienie trzustki z nerką (SPK), wykonywane u chorych wymagających leczenia nerkozastępczego (eGFR < 20 ml/min) i wiążące się z radykalną poprawą przeżycia. Trzustka może być przeszczepiona choremu z zachowaną funkcją nerek własnych (PTA) lub nerki przeszczepionej (PAK), o ile szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) jest większy niż 60 ml/min. Po udanym PTX obserwuje się poprawę jakości życia, ustąpienie neuroglikopenii, zahamowanie postępu powikłań naczyniowych cukrzycy. W artykule omówiono zasady kwalifikacji kandydatów do PTX oraz opieki potransplantacyjnej u biorcy trzustki.

Słowa kluczowe: przeszczepienie trzustki, biopsja trzustki, odrzucanie

Przedrukowano za zgodą z: Forum Nefrologiczne 2018; 11 (3): 171–177

Wstęp

Cukrzyca dotyka około 9% populacji i prowadzi do niewydolności nerek, ślepoty, amputacji kończyn. Liczba chorych z cukrzycą typu 1 wynosi w Polsce około 200 tys., a zachorowalność stale rośnie. Mniej niż połowa pacjentów z cukrzycą osiąga zadane docelowe stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) [1]. U chorych leczonych insuliną przeszczepienie trzustki (PTX, *pancreas transplantation*) jest jak do tej pory jedynym trwałym sposobem zapewnienia normoglikemii pacjentowi z cukrzycą. Wyeliminowanie wahań glikemii i konieczności przyjmowania insuliny stanowi kolosalną pozytywną zmianę jakości życia [2], poprawiając jednocześnie przebieg choroby i rokowanie [3].

Rodzaje zabiegu przeszczepienia trzustki

W większości (80–90%) przypadków na świecie i w Polsce przeszczepia się trzustkę razem z nerką pochodzącą od tego samego dawcy (SPK, *simultaneous pancreas kidney*)

pacjentowi wymagającemu leczenia nerkozastępczego ze schyłkową niewydolnością nerek – z szacunkowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) poniżej 15–20 ml/min. Dializoterapia nie jest optymalną formą leczenia schyłkowej niewydolności nerek, zwłaszcza w cukrzycy. Śmiertelność chorych z cukrzycą typu 1 w czasie pierwszych 5 lat dializ wynosi 33% [3]. Zabieg SPK, który leczy jednocześnie dwie choroby, znacząco poprawia rokowanie. Według danych UNOS (*United Network for Organ Sharing*) względne 5-letnie ryzyko zgonu po SPK w porównaniu z ryzykiem u chorych dializowanych wynosi 0,4, a po przeszczepieniu samej nerki – 0,75 [3]. Pacjentowi ze schyłkową niewydolnością nerek i cukrzycą typu 1 można przeszczepić samą nerkę. Jeśli jest to przeszczep od dawcy żywego (LRD, *living related donor*), to 10-letnie przeżycie biorcy jest porównywalne z biorcą, który otrzymał SPK [3]. Po tym czasie rokowanie po SPK staje się lepsze wskutek pozytywnego wpływu długotrwałej normoglikemii. Dziesięcioletnie przeżycie nerki po SPK wynosi 66%, a po przeszczepieniu samej nerki od dawcy zmarłego – 47% [3].

Trzustkę można też przeszczepić w sposób izolowany (PTA, *pancreas transplant alone*) lub po wcześniejszym przeszczepieniu nerki od innego dawcy, często wykorzystując tym samym możliwość przeszczepienia od dawcy żywego (PAK, *pancreas after kidney*). Do zabiegów typu PTA i często PAK kwalifikowani są chorzy na zagrażające życiu ostre powikłania cukrzycy (ciężkie neuroglikopenie wymagające pomocy innych osób, kwasice ketonowe wymagające hospitalizacji), u których wyczerpano dostępne możliwości intensywnego leczenia zachowawczego [3]. Do PTA kwalifikuje się chorych z dobrą funkcją nerek, wartość eGFR powinna wynosić co najmniej 60 ml/min; podobnie kandydat do PAK powinien mieć dobrą czynność przeszczepionej nerki [3]. Wynika to z faktu, że nefrotoksyczne działanie takrolimusu może spowodować gwałtowne pogorszenie funkcji nerki w przypadku ich wyjściowo ograniczonych rezerw (obniżony wyjściowo eGFR). Pacjent kwalifikowany do PAK powinien być przygotowany fizycznie i psychicznie do kolejnego zabiegu operacyjnego.

Kwalifikacja do przeszczepienia trzustki

Przeszczepienie trzustki w porównaniu z przeszczepieniem samej nerki jest rozległym zabiegiem w jamie brzusznej, obarczonym większą liczbą powikłań. Dlatego kandydaci do PTX są generalnie młodszy i mają mniej chorób współistniejących. Podstawowym kryterium kwalifikacji jest wykluczenie istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych, choroby naczyń mózgowych oraz tętnic kończyn dolnych. U większości chorych dializowanych, z długoletnią (> 25 lat) cukrzycą i innymi czynnikami ryzyka, wykonuje się koronarografię. U chorych niewymagających dializ, z cukrzycą trwającą mniej niż 25 lat, bez innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w pierwszej kolejności wykonuje się badania wysiłkowe nieinwazyjne, a koronarografię – w przypadku dodatnich lub wątpliwych wyników. Celem ustalenia obecności zwapnień w naczyniach biodrowych przeprowadza się angiografię tomografii komputerowej (angio-TK) bez kontrastu.

Podstawowym kryterium jest wiek biologiczny biorcy, co oznacza, że przyjęta górna granica wieku około 50 lat może być przekroczona.

Kwalifikacja do PTX jest decyzją zespołu specjalistów: diabetologa, nefrologa, chirurga transplantologa, i opiera się na indywidualnej ocenie sytuacji klinicznej pacjenta, aktualizowanej w okresie oczekiwania na przeszczepienie. Leczenie cukrzycy za pomocą PTA lub PAK powinno być podejmowane po wyczerpaniu wszystkich dostępnych metod nieinwazyjnej poprawy kontroli glikemii, mając na uwadze ryzyko dużego zabiegu operacyjnego i rozpoczęcia lub intensyfikacji immunosupresji, ewentualne powikłania nefrologiczne oraz immunizację chorego obcymi antygenami zgodności tkankowej – ludzkimi antygenami leukocytarnymi (HLA, *human leukocyte antigens*). Chorym z większym

ryzykiem zabiegu operacyjnego można zaproponować przeszczepienie wysp trzustkowych (IT, *ilets transplantation*) [4]. Może ono być także wykonywane jednocześnie z nerką (SIK, *simultaneus ilets kidney*) lub po nerce (IAK, *ilets after kidney*).

Przeszczepienie trzustki może dotyczyć także chorych z cukrzycą typu 2, choć większość z nich ma przeciwwskazania do tego typu zabiegu. Odsetek przeszczepień typu SPK u chorych z cukrzycą typu 2 wynosi w Stanach Zjednoczonych 8%; typu PAK – 5%; typu PTA – 1% [5]. Według Margreiter i wsp. [6] w cukrzycy typu 2 przeżycie chorych po SPK jest lepsze niż po przeszczepieniu samej nerki. Zasadą kwalifikacji do PTX w cukrzycy typu 2 jest wykluczenie insulinooporności celem uniknięcia cukrzycy potransplantacyjnej. Zatem indeks masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 30 kg/m², stężenie peptydu C powyżej 2 ng/ml oraz zapotrzebowanie na insulinę przekraczające 1 j/kg są przeciwwskazaniami do PTX, choć należy pamiętać, że chory dializowany otrzewnowo z wykorzystaniem płynów z glukozą może mieć w rzeczywistości mniejsze zapotrzebowanie na insulinę. Peptyd C z kolei jest fałszywie wysoki w gastropatii cukrzycowej.

Przeciwwskazaniami do PTX są dodatni *cross-match* i aktywny nikotynizm. Ogólne przeciwwskazania do zabiegu PTX nie różnią się istotnie od przeciwwskazań do przeszczepienia innych narządów.

Technika zabiegu

Trzustkę przeszczepia się heterotopowo. Przed przeszczepieniem należy zrekonstruować unaczynienie trzustki, zespalając tętnicę krezkową górną i tętnicę śledzionową z Y-graftem z tętnicy biodrowej dawcy. Odpływ krwi z trzustki odbywa się poprzez żyłę wrotną zespoloną z żyłą główną dolną lub żyłą biodrową do krążenia systemowego. Zespolenie wrotno-wrotne skutkuje większą częstością zakrzepicy i nie ma przewagi metabolicznej nad zespoleniem wrotno-systemowym [1]. Tętnica biodrowa wspólna dawcy jest zespalana do boku tętnicy biodrowej zewnętrznej biorcy, a sok trzustkowy – odprowadzany przez zespolenie dwunastnicy dawcy najczęściej z jelitem cienkim biorcy. Rzadko wykonuje się zespolenie dwunastniczo-dwunastnicze lub dwunastniczo-pęcherzowe. W związku z powikłaniami zespolenia z pęcherzem połowa chorych wymaga konwersji zespolenia do jelitowego, co powoduje, że ten typ zespolenia wykonywany jest obecnie rzadko [1].

Leczenie immunosupresyjne

Standardowe leczenie immunosupresyjne obejmuje obecnie indukcję thymoglobuliną, takrolimus, mykofenolan mofetilu i glikokortykosteroidy. W indukcji stosuje się także zamiast thymoglobuliny alemtuzumab lub basiliksimab [5, 7]. Zastosowanie thymoglobuliny w porównaniu z basilik-

simabem zmniejsza szansę odrzucania trzustki [7], co ma duże uzasadnienie w kontekście trudności z rozpoznaniem odrzucania tego narządu. Obecnie większość ośrodków przeszczepiających trzustkę stosuje w indukcji przeciwciała powodujące deplecję limfocytów [5]. Według raportu Kandaswamy i wsp. w 2016 roku 84,8% biorców trzustki otrzymało w indukcji thymoglobulinę lub alemtuzumab [8]. Silna indukcja jest szczególnie istotna w PTA i PAK [7]. Inhibitory mTOR są stosowane rzadko; około 9–10% biorców otrzymuje je 1. roku po PTX [8]. W części przypadków postępowanie to ma na celu wzmocnienie leczenia podtrzymującego u młodych, skłonnych do odrzucania chorych po PTA; sirolimus lub everolimus jest wówczas dodawany do Pred + Takro + MPA [9].

Powikłania

Głównymi przyczynami niepowodzeń leczenia są zakażenia, w tym oportunistyczne, i powikłania sercowo-naczyniowe [7]. Najczęstszą nieimmunologiczną przyczyną utraty przeszczepu trzustki jest zakrzepica naczyń trzustkowych, która zdarza się w około 8–10% przypadków, dlatego chory otrzymuje heparynę drobnocząsteczkową i kwas acetylosalicylowy po transplantacji [7]. Kwas acetylosalicylowy podawany jest, dopóki funkcjonuje przeszczepiona trzustka. Inne powikłania to: krwawienie, zapalenie przeszczepionej trzustki, przeciek soku trzustkowego, przetoka trzustkowo-jelitowa, posocznica. Jak w każdym przypadku po transplantacji może wystąpić choroba limfoproliferacyjna (PTLD, *posttransplant lymphoproliferative disease*). U biorców PTA seronegatywnych pod względem wirusa Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) zdarza się ona w 5,6% przypadków (dla porównania u 3% biorców po SPK i 2% po PAK) [8].

Odrzucanie

Na odległe losy przeszczepionej trzustki wpływają problemy natury immunologicznej: odrzucanie i nawrót cukrzycy typu 1. Ostre odrzucanie w czasie 1. roku po PTX występuje u około 20% biorców trzustki [10]. W odległym czasie po przeszczepieniu chorzy tracą trzustkę wskutek przewlekłego odrzucania. Ostre odrzucanie trzustki może się objawiać hiperamylazemią i hiperlipazemią, ale według doniesień Troxell i wsp. [11] objaw ten nie występował w ośmiu na 21 przypadków ostrego odrzucania trzustki. Ponadto stężenie amylazy rośnie w zapaleniu i uszkodzeniu trzustki, jest to więc objaw niespecyficzny. Pomocne w różnicowaniu są wówczas TK lub ultrasonografia (USG) oraz rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*).

W nielicznych już przypadkach zespoła trzustki z pęcherzem moczowym łatwym do stwierdzenia i wczesnym objawem ostrego odrzucania jest spadek stężenia amylazy w moczu. Hiperglikemia pojawia się późno, gdy doszło już do nieodwracalnej niewydolności trzustki [5]. Wobec

braku nieinwazyjnych biomarkerów uszkodzenia trzustki jej biopsja pozostaje złotym standardem rozpoznawania ostrego odrzucania trzustki [12]. Jest ona jednak zabiegiem dużo trudniejszym technicznie niż biopsja nerki lub wątroby przeszczepionej i obarczonym większym ryzykiem powikłań. Biopsję trzustki można przeprowadzać metodą przezskórną pod kontrolą USG [13] lub TK [14], endoskopową (biopsja dwunastnicy dawcy lub biopsja przeddwunastnicza trzustki), a także laparoskopową lub drogą laparotomii. Zespolenie trzustki z dwunastnicą biorcy (dwunastniczo-dwunastnicze) umożliwia wykonanie biopsji przeddwunastniczej trzustki metodą endoskopową pod kontrolą USG (EUS), na przykład w wypadku braku warunków technicznych do wykonania biopsji przezskórnej [15]. Diagnostyczność najczęściej wykonywanych biopsji przezskórnych wynosi około 90%; jest nieco mniejsza w ośrodkach rozpoczynających programowo wykonywanie biopsji [14]. Częstość powikłań wynosi 1–2% [13, 14]. Najczęściej zdarzają się krwawienia i zapalenie trzustki. Ośrodki wykonujące rutynowo biopsje trzustki podkreślają niewystępowanie utrat przeszczepów związanych z biopsją [13, 14]. W celu ograniczenia inwazyjności zabiegu proponuje się wykonywanie biopsji dwunastnicy dawcy, która może być dostępna za pomocą metod endoskopowych w przypadku zespolenia dwunastniczo-dwunastniczego lub proksymalnego dwunastniczo-jelitowego oraz w zespoleniu dwunastniczo-pęcherzowym. Ostatnie doniesienia [12] podważają przydatność biopsji dwunastnicy dawcy w diagnostyce odrzucania trzustki ze względu na niski stopień korelacji między obrazem ostrego odrzucania dwunastnicy i trzustki. Wydaje się, że jedynie prawidłowy obraz dwunastnicy dawcy wyklucza ostre odrzucanie komórkowe trzustki przeszczepionej [12].

U chorych po SPK przydatny może być wynik biopsji nerki przeszczepionej, choć według Troxell i wsp. na 16 pacjentów z ostrym odrzucaniem trzustki biopsja nerki przeszczepionej wykazała odrzucanie w 10 (62%) przypadkach [11]. Wyniki nowszych badań pokazują częstsze współistnienie odrzucania humoralnego obu narządów, a rozbieżność obrazu biopsyjnego – w przypadku odrzucania komórkowego [12]. Brakuje badań, oceniających wpływ biopsji trzustki na przeżycie pacjenta i przeszczepu. Według Becker i wsp. biopsja trzustki ze wskazań powoduje zmianę leczenia immunosupresyjnego u 73% pacjentów [14].

Według zaktualizowanej w 2015 roku banfijskiej klasyfikacji patomorfologii trzustki przeszczepionej wyróżnia się następujące patologie: odrzucanie ostre komórkowe (TCMR, *T cell-mediated rejection*), odrzucanie ostre/aktywne humoralne (ABMR, *antibody-mediated rejection*), przewlekłe aktywne ABMR, odrzucanie mieszane (TCMR + ABMR), przewlekłą arteriopatię, przewlekłe włóknienie przeszczepu, patologię wysepek (nawrót autoimmunologicznej cukrzycy typu 1, depozyty amyloidu, uszkodzenie wysepek związane z inhibitorem kalcyneuryny) i inne (CMV, PTLD) [12]. Rozpoznanie odrzucania humoralnego jest

oparte na stwierdzeniu: 1) wykładników ostrego uszkodzenia tkankowego, w tym zapalenia naczyń mikrokrojenia; 2) złogów frakcji C4d w kapilarach międzygronkowych (*interacinar*); 3) krążących przeciwciał przeciw antygenom dawcy (DSA, *donor specific antibodies*) [12]. Pojawienie się DSA po transplantacji jest czynnikiem obciążającym rokowniczo [16]. Dotyczy około 20–30% chorych po PTX [16, 17]. Niekorzystne znaczenie DSA potwierdzają doniesienia Becker i wsp. [14], oparte na analizie wyników 22 biopsji trzustki ze wskazań u 17 pacjentów po SPK. We wszystkich przypadkach stwierdzenia DSA po transplantacji (6 przypadków *de novo* i 1 utrzymujący się przewlekłe) występowało ostre odrzucanie trzustki ($n = 4$) lub nerki przeszczepionej ($n = 3$) [14]. Wiadomo jednak, że obecność DSA nie oznacza ich patogenności [17]. Wiele danych przemawia za tym, że DSA *de novo* – czyli nieobecne przed transplantacją [18] oraz wiążące składową C1q dopełniacza [19], a także o wysokim stężeniu, czego miarą jest MFI (*mean fluorescence intensity*) – mają związek z odrzucaniem humoralnym [14, 17].

Uważa się, że *de novo* DSA powstają wskutek indywidualnych niezgodności między dawcą a biorcą, związanych z epitopami HLA, od których zależy pośrednia odpowiedź limfocytów T na alloantigen, a więc immunogenność dawcy wobec biorcy. Na podstawie algorytmu służącego określeniu ilości niezgodności (PIRCHE-II, *Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes presented by recipient HLA class II*) ustalono, że liczba niezgodności związanych z epitopami HLA koreluje z występowaniem *de novo* DSA u biorców trzustki [17]. Dodatkowe możliwości diagnostyczne, związane z biopsją trzustki, stwarza biologia molekularna, w której – na podstawie konstelacji mRNA, specyficznych dla DSA (DSAST, *DSA-specific transcripts*), stwierdzane w tkance trzustki – próbuje się, wzorem patologii nerki przeszczepionej, wnioskować o odrzucaniu humoralnym [12].

Sposoby leczenia ostrego odrzucania trzustki komórkowego, humoralnego i mieszanego są podobne jak w przypadku nerki [5]. Warto podkreślić, że mała, zanikowa trzustka w badaniach obrazowych z towarzyszącą hiperglikemią nie jest wskazaniem do inwazyjnej diagnostyki ani intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego [5].

Nawrót cukrzycy typu 1

Po wielu latach posiadania czynnego przeszczepu pomimo stosowanej immunosupresji może dojść do nawrotu cukrzycy typu 1, co wiąże się z aktywacją limfocytów T i wytwarzaniem przeciwciał przeciw antygenom wysp Langerhansa: przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD65), fosfatazom tyrozyny (IA-2), transporterowi cynku 8 (ZnT8). Jak wykazały wyniki badań z ośrodka w Miami, opartych na obserwacji 200 biorców trzustki, zjawisko to może odpowiadać za 5–6% przypadków późnych hiperglikemii po PTX z nagłym spadkiem stężenia peptydu C przy

braku objawów odrzucania [20]. Pojawieniu się przeciwciał towarzyszą w biopsji trzustki utrata komórek beta oraz zapalenie wysepek trzustkowych, co może na wiele lat wyprzedzać hiperglikemię [20, 21]. Dłuższe obserwacje u 223 biorców donoszą o częstszych nawrotach: 7,6% w czasie około 6-letniej obserwacji [21]. Nawrotowi mogą sprzyjać: brak indukcji w początkowym leczeniu immunosupresyjnym po PTX, HLA DR3/4 u biorcy i wspólne antygeny HLA DR u biorcy i dawcy, szczególnie HLA DR3, a także liczba przeciwciał i konwersja w ich zakresie [21]. Największe znaczenie prognostyczne wydają się mieć autoprzeciwciała anti-ZnT8 [20, 21].

Korzyści i zagrożenia nefrologiczne

Podstawowym ogniwem patogenetycznym powikłań cukrzycy jest hiperglikemia. Uzyskanie długotrwałej normoglikemii zapobiega mikro- i makroangiopatii cukrzycowej, hamuje jej postęp, a nawet odwraca niektóre zmiany morfologiczne i kliniczne. Przeszczepienie trzustki powoduje regresję zmian histopatologicznych charakterystycznych dla nefropatii cukrzycowej nerek własnych we wczesnych jej stadiach [22], zmniejsza białkomocz, a także zapobiega rozwojowi nefropatii cukrzycowej w przeszczepionej nerce zarówno w przypadku SPK, jak i w PAK [1].

Badania histopatologiczne nerek własnych wykazały zmniejszenie grubości błony podstawnej kłębuszków i cewek nerkowych i zmniejszenie objętości mezangium w warunkach utrzymującej się 10 lat normoglikemii [22]. Przyszłość nefrologiczna chorego po PTX zależy jednak nie tylko od rozwoju nefropatii cukrzycowej, lecz także od nefrotoksycznego działania takrolimusu. Zgodnie z doniesieniami Singh i wsp., opartymi na rejestrach SRTR (*Scientific Registry of Transplant Recipients*), spośród 1597 biorców samej trzustki (PTA) 207 rozwinęło schyłkową niewydolność nerek, co wiązało się z trzykrotnie większym ryzykiem zgonu w porównaniu z chorymi z zachowaną funkcją nerek [23]. Dlatego tak ważne jest, aby przestrzegać zasady kwalifikacji biorców do PTA i PAK pod warunkiem optymalnej funkcji nerek/nerki przed transplantacją (eGFR > 60 ml/min) [3]. W razie pogorszenia eGFR po PTA możliwym postępowaniem jest konwersja z takrolimusu na belatacept [24].

Wpływ przeszczepienia trzustki na retinopatię cukrzycową i inne powikłania cukrzycy

Przeszczepienie trzustki stabilizuje lub poprawia przebieg istniejącej retinopatii cukrzycowej – w przypadku zarówno PTA w porównaniu do chorych z cukrzycą typu 1, jak i SPK w porównaniu do chorych z KTX [3]. Według Kim i wsp. [25] u czterech na pięć chorych po PTX retinopatia cukrzycowa jest stabilna. Pogorszenie zdarza się najczęściej w 1. roku po transplantacji; czynnikami ryzyka

są PTA oraz leczenie fotokoagulacją laserową w ciągu roku poprzedzającego transplantację [25].

W małych grupach chorych wykazano, że przeszczepienie trzustki poprawia dolegliwości w zakresie neuropatii cukrzycowej, zarówno autonomicznej, jak i obwodowej czuciowo-ruchowej [3], zmniejsza też ryzyko zawału, udaru i amputacji kończyn w porównaniu z samym przeszczepieniem nerki u chorych z cukrzycą [3]. Nie wykazano mniejszej progresji zmian w naczyniach wieńcowych u biorców po SPK w porównaniu z biorcami samej nerki od dawcy żywego [3]. Z kolei na podstawie ośmioletniej obserwacji USG 93 chorych po PTA stwierdzono poprawę parametrów morfologicznych, jak też funkcji, w tym rozkurczowej, lewej komory w porównaniu z okresem sprzed przeszczepienia [3].

Przeżycie pacjenta i przeszczepu

Od czasu pierwszego przeszczepienia trzustki na świecie (1966 r.) i w Polsce (1988 r.) wraz z ewolucją technik operacyjnych i jakości opieki potransplantacyjnej, w tym leczenia immunosupresyjnego, oraz ścisłą selekcją dawców i biorców zmalała liczba powikłań chirurgicznych [5]. Obecnie czas półtrwania trzustki przeszczepionej u biorcy po SPK wynosi 14 lat [5]. Według danych *United Network for Organ Sharing* (UNOS) oraz *International Pancreas Transplant Registry* (IPTR) roczne przeżycie pacjenta po transplantacji trzustki wynosi 96% [7]. W Stanach Zjedno-

czonych przeżycie 5-letnie pacjenta po SPK wynosi 93%, po PAK – 91%, po PTA – 78%, a 5-letnie przeżycie przeszczepu trzustki wynosi odpowiednio: 73%, 65%, 53% [3]. Podobne dane podaje rejestr IPTR: 5-letnie przeżycie biorcy trzustki przeszczepionej w latach 2009–2011 wynosi 89,2–91% [8]. Wyniki osiągnięte w Europie są porównywalne [3].

W Polsce jest kilka ośrodków przeszczepiających trzustkę. W latach 1996–2016 wykonano 441 przeszczepów nerki i trzustki [26]. Wyniki przeszczepiania znacząco się poprawiają: roczne przeżycie pacjenta w latach 1988–2006 wynosiło 77%, a w latach 2007–2016 – 90%; roczne przeżycie trzustki przeszczepionej – odpowiednio 59% i 75%. Należy oczekiwać dalszej poprawy wyników przeszczepiania wraz z doskonaleniem metod diagnostyki i leczenia chorych po transplantacjach.

Liczba przeszczepień trzustki jest ograniczona ścisłymi wymaganiami wobec dawcy (dyskwalifikowani są starsi wiekiem i otyli), a także nowymi coraz doskonalszymi metodami leczenia cukrzycy za pomocą przeszczepienia wysp trzustkowych lub podawania insuliny egzogennej przez automatyczne urządzenia infuzyjne. O ile nie ma wątpliwości co do pozytywnego wpływu przeszczepienia SPK na przeżycie chorych, o tyle ocena wpływu PTX na losy chorych z zachowaną funkcją nerek w porównaniu z oczekującymi na ten zabieg pozostaje i pozostanie przedmiotem badań w kontekście rozwoju nowych metod insulinoterapii [27].

Abstract

Pancreas transplantation (PTX) provides durable euglycaemia in patients with diabetes. The most frequent simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPK) is indicated in patients with end-stage renal disease (eGFR < 20 ml/min) and is connected with survival benefit. PTX may be offered for patients with good native (PTA) or transplant (PAK) renal function (eGFR > 60 ml/min). Improvement in life quality, recovery from neuroglycopenia episodes, prevention of diabetic microvascular complications progression are observed after successful PTX. Qualification of PTX candidates and the rules of posttransplant management are discussed.

Key words: pancreas transplantation, pancreas biopsy, rejection

Piśmiennictwo

1. Kerr H.R., Hatipoglu B., Krishnamurthi V. Pancreas transplant for diabetes mellitus. *Cleveland Cl. J. Med.* 2015; 82: 738–744.
2. Scalea J.R., Pettinato L., Fiscella B. i wsp. Successful pancreas transplantation alone is associated with excellent self-identified health score and glucose control: A retrospective study from a high-volume center in the United States. *Clin. Transplant.* 2018; 32 (2): doi: 10.1111/ctr.13177.
3. Dean P.G., Kukla A., Stegall M.D., Kudva Y.C. Pancreas transplantation. *BMJ* 2017; 357: j1321.
4. Gołębiwska J., Witkowski P., Dębska-Ślizień A. Przeszczepianie wysp trzustkowych. *Forum Nefrol.* 2018; 11: 24–32.
5. Redfield R.R., Scalea J.R., Odorico J.S. Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2015; 20: 94–102.
6. Margreiter C., Resch T., Oberhuber R. i wsp. Combined pancreas-kidney transplantation for patients with end-stage nephropathy caused by type-2 diabetes mellitus. *Transplantation* 2013; 95: 1030–1036.

7. Gruessner A.C., Gruessner R.W.G. Pancreas Transplantation of US and Non-US Cases from 2005 to 2014 as Reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *RDS* 2016; 37 (13); 1.
8. Kandaswamy R., Stock P.G., Gustafson S.K. i wsp. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Pancreas.
9. Porubsky M., Gruessner A.C., Rana A., Jie T., Gruessner R.W.G. Excellent Outcomes Can Be Achieved in Young Pancreas Transplant Alone Recipients by Addition of Sirolimus to Maintenance Immunosuppression Regimen. *Transpl. Proc.* 2014; 46: 1932–1935.
10. Niederhaus S.V., Levenson G.E., Lorentzen D.F. i wsp. Acute cellular and antibody-mediated rejection of the pancreas allograft: Incidence, risk factors and outcomes. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 2945–2955.
11. Troxell M.L., Koslin D.B., Norman D., Rayhill S., Mittalhenkle A. Pancreas allograft rejection: Analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies. *Transplantation* 2010; 90: 75–84.
12. Loupy A., Haas M., Solez K. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am. J. Transplant.* 2017; 17: 28–41.
13. Klassen D.K., Weir M.R., Cangro C.B. i wsp. Pancreas allograft biopsy: Safety of percutaneous biopsy – Results of a large experience. *Clin. Transplant.* 2002; 73: 553–555.
14. Becker L.E., Hallscheidt P., Schaefer S.M. i wsp. A Single-center Experience on the Value of Pancreas Graft Biopsies and HLA Antibody Monitoring After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant. Proc.* 2015; 47: 2504–2512.
15. Serwanska-Swiatek M., Degowska M., Patena K. i wsp. Endoscopic ultrasound-guided biopsy of the pancreas in simultaneous pancreas kidney transplant recipient: Case report. *Transplantation* 2014; 98 (5): e42–43.
16. Cantarovich D., de Amicis S., Akl A. i wsp. Posttransplant donor-specific anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am. J. Transpl.* 2011; 11: 2737–2746.
17. Chaigne B., Geneugelijk K., Bedat B. i wsp. Immunogenicity of anti-HLA Antibodies in Pancreas and Islet Transplantation. *Cell Transplant.* 2016; 25: 2041–2050.
18. Pelletier R.P., Rajab A.A., Diez A. i wsp. Early immunosuppression treatment correlates with later de novo donor-specific antibody development after kidney and pancreas transplantation. *Clin. Transplant.* 2015; 29: 1119–1127.
19. Bailly E., Anglicheau D., Blanco G. i wsp. Prognostic Value of the Persistence of C1q-Binding Anti-HLA Antibodies in Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2018; 102: 688–698.
20. Burke G.W., Chen L.J., Ciancio G., Pugliese A. Biomarkers in Pancreas Transplantation. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2016; 21: 412–418.
21. Vendrame F., Hopfner Y.-Y., Diamantopoulos S. i wsp. Risk Factors for Type 1 Diabetes Recurrence in Immunosuppressed Recipients of Simultaneous Pancreas – Kidney Transplants. *Am. J. Transpl.* 2016; 16: 235–245.
22. Fioretto P., Steffes M.W., Sutherland D.E., Goetz F.C., Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 69–75.
23. Singh S.K., Kim S.J., Smail N. Outcomes of Recipients With Pancreas Transplant Alone Who Develop End-Stage Renal Disease. *Am. J. Transplant* 2016; 16: 535–540.
24. Mujtaba M.A., Sharfuddin A.A., Taber T. i wsp. Conversion from tacrolimus to belatacept to prevent the progression of chronic kidney disease in pancreas transplantation: Case report of two patients. *Am. J. Transpl.* 2014; 14: 2657–2661.
25. Kim Y.J., Shin S., Han D.J. Long-term Effects of Pancreas Transplantation on Diabetic Retinopathy and Incidence and Predictive Risk Factors for Early Worsening. *Transplantation* 2018; 102 (1): e30–38.
26. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2017; 1 (25): 50.
27. Skyler J.S. Hope vs hype: where are we in type 1 diabetes? *Diabetologia* 2018; 61: 509–516.