

Jacek Ziaja

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Wybrane aspekty przeszczepiania trzustki u chorych na cukrzycę typu 1

na podstawie prac z 14. Kongresu Europejskiego Towarzystwa Przeszczepiania Narządów w Paryżu w 2009 roku

Selected aspects of pancreas transplantation in patients with type I diabetes mellitus

based on reports from the 14th Congress of the European Society for Organ Transplantation in Paris in 2009

STRESZCZENIE

Chociaż liczba wykonanych na świecie zabiegów przeszczepienia trzustki u chorych z powikłaniami cukrzycy typu 1 przekroczyła 28 000, trudności związane z tego typu przeszczepem pozostają wyzwaniem dla współczesnej medycyny transplantacyjnej. Stały niedobór narządów wymusza na zespołach transplantacyjnych przeszczepianie trzustek od dawców wcześniej nieakceptowanych. Biorcy w starszym wieku z cukrzycą trwającą wiele lat, kwalifikowani do przeszczepu trzustki, wymagają bardziej wnikliwej diagnostyki przedoperacyjnej. Ze względu na bezobjawowy przebieg większości epizodów odrzucania trzustki oraz niską specyficzność wskaźników laboratoryjnych tego procesu, w celu oceny zmian w przeszczepionym narządzie coraz częściej wykonuje się jego biopsję. Wystąpienie infekcji wewnątrz jamy brzusznej po przeszczepieniu trzustki stanowi ciągle poważne zagrożenie dla pacjenta poddanego transplantacji. Gorsze wyniki leczenia uzyskiwane u chorych, którzy utracili przeszczep trzustki, stanowią podstawę do rozważenia wykonania kolejnego przeszczepienia trzustki. Z kolei stały postęp w dziedzinie immunosupresji pozwala na stosowanie pro-

tokółów leczenia dostosowanych do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Celem niniejszej pracy jest prezentacja zagadnień związanych z przeszczepem narządowym trzustki, prezentowanych podczas 14. Kongresu Europejskiego Towarzystwa Przeszczepiania Narządów w Paryżu w 2009 roku. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 5: 202–208)

Słowa kluczowe: przeszczepianie trzustki, cukrzyca typu 1, przeszczepienie samej trzustki, jednoczesne przeszczepienie trzustki i nerki, przeszczepienie trzustki po przeszczepieniu nerki

ABSTRACT

Although the number of pancreas transplantations performed worldwide in patients with type I diabetes mellitus complications exceeded 28,000, difficulties related to this organ transplantation remain a challenge for modern transplantation medicine. Constant organs shortage forces transplant teams to transplant pancreata previously not accepted. Older recipients with long lasting diabetes mellitus referred to transplantation require more careful pre-operative diagnostics. Due to asymptomatic course of the majority of pancreas rejection episodes and low specificity of laboratory markers of this process, in order to estimate lesions in transplanted organ biopsy is performed more and more often. Intraabdominal infections that develop after pancreas transplantation are still severe hazard to transplanted patient. Worse results observed in patients who lost pancreatic graft are the reason of considering re-transplantation of the pancreas. On the other hand

Adres do korespondencji: dr n. med. Jacek Ziaja
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej
i Transplantacyjnej SUM w Katowicach
ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice
tel.: 603 680 860, faks: (032) 255 50 52
e-mail: ziajek@mp.pl

Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 5: 202–208
Copyright © 2009 Via Medica

Nadesłano: 30.10.2009 Przyjęto do druku: 18.11.2009

constant progress in the field of immunosuppression allows for application of treatment protocols adjusted to individual requirements of the patient. The aim of the paper is to present problems related to solid pancreas transplantation presented at the 14. Congress of the European Society for Organ Transplantation in Paris in 2009. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 5: 202–208)

Key words: pancreas transplantation, type I diabetes mellitus, pancreas transplantation alone, simultaneous pancreas and kidney transplantation, pancreas after kidney transplantation

Wstęp

Leczenie chorych z powikłaniami cukrzycy typu 1 (IDDM, *insulin-dependent diabetes mellitus*) przeszczepieniem trzustki pozostaje jednym z wyzwań współczesnej medycyny transplantacyjnej. Problemy związane z przeszczepieniem samej trzustki (PTA, *pancreas transplantation alone*), jednoczesnym przeszczepieniem trzustki i nerki (SPK, *simultaneous pancreas and kidney transplantation*) lub przeszczepieniem trzustki po wcześniejszym przeszczepieniu nerki (PAK, *pancreas after kidney transplantation*) były tematem kilku sesji podczas 14. Kongresu Europejskiego Towarzystwa Przeszczepiania Narządów, który odbył się w dniach 30 sierpnia – 2 września 2009 roku w Paryżu.

Mimo ogromnych nadziei związanych z przeszczepianiem wysp trzustkowych, biorąc pod uwagę odległe wyniki leczenia, obecnie przeszczepienie narządowe pozostaje lepszym rozwiązaniem terapeutycznym dla chorych z powikłaniami IDDM. Podczas wspomnianego kongresu Berney (Genewa, Szwajcaria) zwrócił uwagę, że chociaż niezależność od egzogennej insuliny po roku od przeszczepienia trzustki i wysp trzustkowych jest porównywalna (odpowiednio 85% i 75% chorych), to po 5 latach od transplantacji 70% chorych z przeszczepem narządowym nie wymaga stosowania egzogennej insuliny w porównaniu z jedynie 15% poddanych przeszczepieniu wysp trzustkowych. Przypominał, że do przeszczepienia wysp konieczne jest ich wyizolowanie z trzustek pobranych od 1–4 dawców, co w pewnym stopniu ogranicza możliwość wykonania tego rodzaju transplantacji. Mimo że liczba wykonanych na świecie zabiegów przeszczepienia wysp przekroczyła już 1500, to jest ona znacznie niższa od liczby rutynowo wykonywanych przeszczepień trzustki (ponad 28 000 operacji). Przeszczep narządowy trzustki

pozostaje metodą z wyboru w przypadku chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (CRF, *chronic renal failure*) w przebiegu IDDM (w połączeniu z przeszczepieniem nerki), natomiast u pacjentów bez niewydolności nerek można rozważyć przeszczepienie wysp trzustkowych.

Celem niniejszej pracy jest prezentacja zagadnień związanych z przeszczepem narządowym trzustki, prezentowanych podczas omawianego kongresu.

Wybór dawcy trzustki

Stały niedobór narządów do przeszczepienia wymusza na zespołach transplantacyjnych przeszczepianie trzustek od dawców wcześniej nieakceptowanych. Forgacs i wsp. (Manchester, UK) porównali wyniki przeszczepienia trzustki od 25 dawców w wieku poniżej 18 lat i od 25 dawców powyżej 45. roku życia z rezultatami przeszczepiania trzustek pobranych od dawców w wieku 18–45 lat. Materiał stanowiło 166 chorych poddanych w większości SPK (128 biorców), ale również PAK i PTA. Roczne przeżycia biorców i trzustek wynosiły 100% i 84% w przypadku narządów uzyskanych od dawców poniżej 18 lat, w porównaniu z 89% i 76% od dawców w wieku 18–45 lat oraz 88% i 68% od dawców powyżej 45. roku życia. Odsetek epizodów zakrzepicy przeszczepu trzustki, infekcji rany operacyjnej, konieczności drenażu zbiorników płynu oraz infekcji wewnątrzbrzusznych był niższy w grupie biorców otrzymujących narząd od dawcy w wieku poniżej 18 lat w porównaniu z pozostałymi dwoma grupami. Autorzy wnioskują, że przeszczepienie trzustek od dawców pediatrycznych wiąże się z lepszymi wynikami w porównaniu z trzustkami dawców starszych.

Analizę wyników przeszczepiania trzustki od dawców pediatrycznych przedstawili również Santagostino i wsp. (Mediolan, Włochy). W grupie 13 chorych, którzy otrzymali narząd od dawców w wieku 12–17 lat, z masą ciała wynoszącą 42–75 kg [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 18–23 kg/m²], roczne przeżycie chorych wynosiło 92%, a przeszczepów trzustki — 57%. Przyczyną utraty trzustki u 3 osób była zakrzepica przeszczepionego narządu. Rok po przeszczepie średnie stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) wynosiło 4,9% (norma: 4,6–5,4%), stężenie glukozy w osoczu krwi na czczo — 82 mg/dl, stężenie insuliny — 9,1 mJ./ml. W 2. godzinie doustnego testu obciążenia glukozą stężenie glukozy w osoczu krwi wynosiło średnio 88 mg/dl, a insuliny — 42 mJ./ml. Zdaniem autorów wyniki te dowodzą, że trzustki uzyskane od dawców pediatrycznych mogą przywrócić prawidłową kontrolę metabolizmu glukozy u chorych z IDDM.

Kwestię dawców przeszczepu narządowego trzustki poruszył w swoim wykładzie Berney (Genewa, Szwajcaria). Przypominał on punktową skalę zaproponowaną przez Komitet Doradczy Eurotransplantu do spraw Trzustki, służącą do oceny zmarłego dawcy narządów pod względem możliwości pobrania trzustki. Skala ta opiera się na takich parametrach, jak wiek dawcy, BMI, czas pobytu na oddziale intensywnej terapii, wystąpienie i czas trwania zatrzymania krążenia, stężenie sodu w osoczu krwi, stężenie amylazy lub lipazy w osoczu krwi oraz konieczność stosowania i dawka amin presyjnych. Minimalna liczba punktów, którą można przyznać potencjalnemu zmarłemu dawcy narządów, to 9, maksymalna — 27. W zacytowanej pracy Vinkersa i wsp. [1] roczne przeżycie przeszczepów trzustki u chorych poddanych SPK wynosiło 82% w przypadku narządów uzyskanych od dawców, którym przyznano maksymalnie 16 punktów, w porównaniu z 64% w przypadku dawców z 17 lub więcej punktami. Według kryteriów zaproponowanych przez Risa i wsp. [2] przeszczepienie narządowe trzustki można wykonać, jeśli wiek dawcy nie przekracza 45 lat, masa ciała — 80 kg, BMI — 25 kg/m², stężenie amylazy w osoczu krwi — 150 j./l, czas pobytu na oddziale intensywnej terapii — 3 dni, nie doszło do spadku średniego ciśnienia tętniczego poniżej 60 mm Hg, stężenie glukozy w osoczu krwi nie przekraczało 200 mg/dl oraz nie nastąpiło zatrzymanie krążenia, a wywiad w kierunku cukrzycy i nadużywania alkoholu był negatywny. W proponowanym przez Berneya algorytmie kwalifikacji trzustek do przeszczepu narządowego należy uwzględniać dawców w wieku poniżej 45 lat i z BMI poniżej 27 kg/m². Zauważył on jednak, że mimo zwiększonego ryzyka wczesnych niepowodzeń po przeszczepieniu narządu od dawcy powyżej 45. roku życia lub otyłego [3] dawcy w wieku do 50 lat i z BMI do 30 kg/m² mogą być dawcami przeszczepu narządowego trzustki [4]. Na podstawie danych z piśmiennictwa [5] potwierdził on również bardzo dobre wyniki przeszczepienia trzustki od dawców w wieku poniżej 18 lat.

Biorca przeszczepu trzustki

Kolejnym problemem omawianym w trakcie obrad zjazdu była właściwa kwalifikacja chorych do przeszczepienia trzustki. W tym wypadku istotna jest między innymi kwestia przeszczepiania trzustki u chorych z wysokim stężeniem peptydu C. Uważa się, że obwodowa oporność na insulinę u tych pacjentów może nadmiernie stymulować przeszczepione wyspy trzustkowe, prowadząc do wyczerpania

komórkowego i przyspieszonej niewydolności przeszczepu z przyczyn nieimmunologicznych.

Vistoli i wsp. (Piza, Włochy) zaprezentowali wyniki przeszczepienia trzustki u 20 chorych z wysokim stężeniem peptydu C (> 1 ng/ml) spośród 289 pacjentów poddanych przeszczepowi w ich ośrodku. W analizowanej grupie średni czas trwania cukrzycy, dzienne zapotrzebowanie na insulinę oraz BMI nie różniły się od chorych z niskim stężeniem peptydu C. Pacjenci z wysokim stężeniem peptydu C zapadali na cukrzycę w starszym wieku (23 v. 14 lat u chorych z grupy kontrolnej) i byli starsi w chwili wykonania przeszczepienia (44 v. 29 lat). W analizowanej grupie odsetek chorych z opóźnioną czynnością przeszczepu nerki i trzustki, wymagających relaparotomii, z powikłaniami chirurgicznymi, epizodami odrzucania, infekcji i zakrzepicy niepowodzącej utraty przeszczepu był porównywalny do obserwowanego u pacjentów z niskim stężeniem peptydu C. W grupie chorych z wysokim stężeniem peptydu C nie zaobserwowano zakrzepicy przeszczepu trzustki w porównaniu z 3,7% u pozostałych pacjentów. Roczne przeżycie chorych, przeszczepów nerki i trzustki w grupie osób z wysokim stężeniem peptydu C wynosiło odpowiednio 95%, 100% i 90% i było porównywalne z wynikami uzyskanymi u chorych z niskim stężeniem peptydu C — odpowiednio 95%, 90% i 85%. Również wyniki 5-letniej obserwacji były zbliżone i wynosiły odpowiednio 95%, 92% i 79% oraz 93%, 84% i 77%. Autorzy wnioskują, że chorzy z wysokim stężeniem peptydu C, niskim BMI, umiarkowaną opornością na insulinę i dużym zapotrzebowaniem na ten hormon mogą być odpowiednimi kandydatami do przeszczepienia trzustki, ale przed transplantacją powinni być poddani szczególnie wnikliwej diagnostyce.

Na wciąż otwarte pytanie, czy należy przeszczepiać trzustkę starszym chorym, próbowali odpowiedzieć Vistoli i wsp. (Piza, Włochy). Przeanalizowali oni dane 27 biorców trzustki w wieku powyżej 50 lat spośród 288 chorych poddanych przeszczepowi w ośrodku macierzystym. We wstępie autorzy podkreślili znaczenie wnikliwej diagnostyki układu sercowo-naczyniowego u chorych z CRF w przebiegu IDDM, która powinna obejmować EKG, UKG, UKG po obciążeniu dobutaminą lub scyntyografię oraz USG dopplerowską tętnic szyjnych i naczyń biodrowych. Dodatkowo u chorych dializowanych lub z cukrzycą trwającą powyżej 25 lat należy wykonać koronarografię. Autorzy zwrócili uwagę, że spośród 284 chorych kwalifikowanych do SPK tylko 199 (70%) zakwalifikowano do przeszczepu. Ponadto u 30% osób zakwalifikowanych występowała bezobjawowa cho-

roba naczyń wieńcowych. W grupie biorców w wieku powyżej 50 lat autorzy wykazali jedynie dłuższy czas trwania cukrzycy w porównaniu z młodszymi biorcami. Podczas obserwacji omawianych chorych po przeszczepieniu nie stwierdzono zwiększonego odsetka zgonów po operacji, epizodów zakrzepicy przeszczepu trzustki, ostrego odrzucania, infekcji, odsetka koniecznych relaparotomii czy opóźnionej funkcji przeszczepu trzustki i nerki w porównaniu z biorcami poniżej 50. roku życia. Roczne przeżycia biorców, przeszczepu trzustki i nerki wynosiły odpowiednio 96%, 92%, 93% w grupie chorych powyżej 50. roku życia oraz 95%, 84% i 91% w grupie pacjentów w wieku poniżej 50 lat. W obserwacji odległej przeżycia wynosiły odpowiednio 96%, 87% i 93% oraz 92%, 76% i 84%. Autorzy wnioskują, że u wyselekcjonowanych chorych powyżej 50. roku życia przeszczepienie trzustki jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia.

Spośród czynników wpływających na odległe przeżycie biorców po SPK należy uwzględnić również czas oczekiwania na przeszczep. Zdaniem Jansena i wsp. (Edynburg, UK) ryzyko wystąpienia niewydolności przeszczepu trzustki jest większe, gdy biorca oczekiwał na przeszczep dłużej niż 230 dni. Ta obserwacja oparta na 108 przypadkach SPK może sugerować, że chorzy z wymagającą dializ CRF w przebiegu IDDM powinni być możliwie szybko kwalifikowani do przeszczepienia i umieszczani na pilnej liście biorców.

Immunosupresja po przeszczepieniu trzustki

Standardowa immunosupresja po przeszczepieniu trzustki jest oparta na takrolimusie, mykofenolanie mofetylu i steroidach. Schenker i wsp. (Bochum i Dusseldorf, Niemcy) przedstawili pierwsze doniesienia na temat zastosowania Advagrafu, czyli takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu u chorych po SPK. Advagraf włączono w 1. dobie pooperacyjnej u 20 biorców SPK z zaotrzewnowym położeniem trzustki, dwunastniczym drenażem soku trzustkowego i wrotnym odprowadzeniem krwi żyłnej. Początkowe stężenie leku utrzymywane na poziomie 10–15 ng/ml po 2 miesiącach zmniejszono do 8–12 ng/ml. W omawianej grupie w obserwacji 13-miesięcznej średnie stężenie glukozy na czczo wynosiło 101 mg/dl, HbA_{1c} — 5,2%, a klirens kreatyniny — 78 ml/min. Ostre odrzucanie zaobserwowano u 35% biorców. Advagraf był lekiem dobrze tolerowanym u chorych po SPK — tylko w 1 przypadku konieczne było odstawienie go z powodu objawów psychotycznych. W celu uzyskania właściwego stężenia leku w osoczu krwi w 2. i 3. tygodniu po przeszczepieniu niezbędne było znaczne zwiększenie

szeregow dawek Advagrafu, co może być konsekwencją gastroparezy oraz zmian mocznicowych i cukrzycowych w błonie śluzowej jelit.

W Stanach Zjednoczonych 80% chorych podanych SPK jest poddawanych terapii indukcyjnej, z czego 51% stanowią przeciwciała poliklonalne (ATG, *anti-thymocyte globulin*), a 15% — monoklonalne (alemtuzumab). Stratta i wsp. (Winston Salem, Stany Zjednoczone) w prospektywnym, randomizowanym badaniu porównali zastosowanie alemtuzumabu (1,5 mg/kg, 3–7 dawek, pierwsza podana tuż przed reperfuzją) i króliczej ATG (30 mg podane przed reperfuzją) w indukcji immunosupresji przed SPK. Przeżycie chorych po 3 latach w grupach leczonych alemtuzumabem i ATG było podobne i wynosiło odpowiednio 93% i 89%, przeszczepu trzustki — 82% i 78%, a przeszczepu nerki — 89% i 83%. Odsetki zakrzepicy przeszczepu trzustki, opóźnionej funkcji przeszczepu nerki, stężenie kreatyniny po roku, HbA_{1c} i peptydu C były jednakowe w obu grupach, podobnie jak odsetki epizodów ostrego odrzucania, infekcji, reoperacji i konieczności kolejnej hospitalizacji. U chorych otrzymujących alemtuzumab nie obserwowano infekcji wirusem cytomegalii (CMV), która wystąpiła u 28% chorych otrzymujących ATG. Z kolei pacjentom leczonym alemtuzumabem trzeba było przetoczyć znaczną ilość krwi z powodu powikłań krwotocznych. Autorzy wnioskują, że uwzględniając przeżycia chorych i przeszczepów, działanie obu leków jest podobne, zaś główną korzyścią ze stosowania alemtuzumabu jest niższy odsetek infekcji CMV w okresie pooperacyjnym.

W czasie wykładu poświęconego toksyczności leków immunosupresyjnych po przeszczepieniu trzustki Secchi (Mediolan, Włochy) poruszył kwestię wpływu tych leków na czynność przeszczepionej trzustki. Analizując wyniki badania Euro SPK 001, zwrócił on uwagę na brak negatywnego wpływu takrolimusu w porównaniu z cyklosporyną A na metabolizm glukozy w 3-letniej obserwacji chorych po SPK. Takrolimus nie wpływa na stężenie HbA_{1c} po przeszczepieniu trzustki, jednak bardziej czułe badania wykazują spadek masy czynnych komórek beta oraz wrażliwości na insulinę w grupie chorych po SPK w porównaniu z biorcami samej nerki bez cukrzycy i zdrową grupą kontrolną. Sugeruje to, że lek ten upośledza jedynie marginalnie czynność przeszczepu trzustki, utrzymując jej funkcję metaboliczną. Na podstawie pracy Havrdovej i wsp. [6] Secchi stwierdził, że rapamycyna w porównaniu z mykofenolanem mofetylu u chorych po SPK nie wpływa na stężenie HbA_{1c} i wynik dożylnego testu obciążenia

glukozą oraz poprawia wrażliwość tkanek na insulinę. We wnioskach końcowych zauważył, że pewnego stopnia toksyczność w zakresie wysp trzustkowych jest obserwowana po podaniu każdego z leków immunosupresyjnych.

Biopsja przeszczepu trzustki

Większość epizodów odrzucania trzustki jest bezobjawowa, a specyficzność wskaźników laboratoryjnych tego procesu — niska. Jedną z możliwości oceny zmian w obrębie przeszczepionej trzustki jest badanie mikroskopowe materiału uzyskanego poprzez biopsję tego narządu. Boggi i wsp. (Piza, Włochy) przeanalizowali wyniki 45 biopsji wykonanych u 33 biorców trzustki pod kontrolą USG (87% biopsji) lub tomografii komputerowej (13%) przy użyciu automatycznej igły 16G. Wskazaniem do wykonania biopsji było podwyższone stężenie amylazy, lipazy lub glukozy w osoczu krwi. Większość biopsji (91%) wykonano u chorych z przeszczepem trzustki położonym pozaotrzewnowo. Materiał wystarczający do postawienia diagnozy uzyskano w 91% biopsji. Tylko w 1 przypadku doszło do powstania przetoki trzustkowej wymagającej leczenia drenażem przezskórnym. Na podstawie uzyskanego materiału w 60% przypadków rozpoznano ostre odrzucanie. Zdaniem autorów biopsja przeszczepu trzustki jest zabiegiem bezpiecznym i dostarcza w ogromnej większości przypadków wartościowego materiału diagnostycznego. Wczesną biopsję powinno się uwzględniać w przypadku nieprawidłowości klinicznych i laboratoryjnych, co pozwoliłoby na wczesne rozpoznanie odrzucania trzustki i uniknięcie progresji do zmian nieodwracalnych.

Analizę wyników 75 biopsji przezskórnych przeszczepu trzustki przeprowadzili również Oender i wsp. (Berlin, Niemcy). Zabiegi wykonywano pod kontrolą tomografii komputerowej przy użyciu igły 20G średnio 69 dni po przeszczepie. W 28% przypadków rozpoznano cechy odrzucania, w 40% — brak tego typu cech, zaś w 32% materiał był nie diagnostyczny. Autorzy nie podali, czy wykonanie biopsji wiązało się z powikłaniami i jakie było położenie przeszczepu trzustki. Dane uzyskane na podstawie pobranego materiału miały znaczący wpływ na dalsze decyzje terapeutyczne, to znaczy włączenie leczenia przeciwozdrzuceniowego lub zmniejszenie dawki inhibitora kalcyneuryny.

Infekcje po przeszczepieniu trzustki

Infekcje wewnątrzbrzuszne są poważnym powikłaniem po przeszczepieniu trzustki i stanowią duże zagrożenie dla życia chorego. Arjona i wsp.

(Kordoba, Hiszpania) na podstawie 98 zabiegów SPK podjęli próbę odpowiedzi na pytanie, czy rodzaj dializy przed operacją przeszczepienia trzustki wpływa na częstość i nasilenie infekcji wewnątrzbrzusznych. Grupy chorych poddanych przed operacją hemodializie albo dializie otrzewnowej nie różniły się pod względem wieku, czasu trwania cukrzycy i dializoterapii, wieku dawców, czasu zimnego niedokrwienia oraz metody odprowadzenia soku trzustkowego. Obserwowany brak znamienych różnic w odsetku infekcji wewnątrzbrzusznych między grupami sugeruje, że decyzja o wyborze metody dializoterapii powinna uwzględniać indywidualne potrzeby chorego, nie zaś planowaną operację przeszczepienia trzustki. W celu wykonania omawianej analizy autorzy zaproponowali podział infekcji wewnątrzbrzusznych po SPK w zależności od nasilenia zmian i koniecznego leczenia:

- stopień 1 — zbiornik płynowy do 3 cm skutecznie leczony antybiotykoterapią lub przetoką skutecznie leczona zachowawczo;
- stopień 2 — zbiornik płynu skutecznie leczony nakłuciem lub przetoką leczoną przezskórnym zaklejeniem;
- stopień 3 — zbiornik płynowy wymagający leczenia chirurgicznego lub przetoka/rozejście się rany wymagające leczenia większego niż drenaż;
- stopień 4 — infekcja wymagająca usunięcia przeszczepu trzustki;
- stopień 5 — infekcja prowadząca do zgonu chorego.

W trzech doniesieniach poświęconych czynnikom etiologicznym infekcji po SPK Kawecki i wsp. (Warszawa) wykazali, że główną przyczyną zakażeń ran operacyjnych są Gram-dodatnie gronkowce i enterokoki z obecnością szczepów wysokooodpornych. Ich obecność może wynikać z powszechnego zastosowania w profilaktyce antybiotykowej leków działających na bakterie Gram-ujemne. Gram-dodatnie enterokoki są również najczęstszą przyczyną bakteriemii po SPK. Podobnie enterokoki stanowiły większość szczepów Gram-dodatnich izolowanych z moczu. Znaczny odsetek tych szczepów był antybiotykooporny.

Konsekwencje utraty przeszczepu trzustki lub nerki

Jednym z celów przeszczepienia trzustki jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i w konsekwencji przedłużenie życia chorego z IDDM. Grochowicki i wsp. (Warszawa) na podstawie 62 SPK wykonanych w ośrodku macierzystym ocenili wpływ utraty przeszczepu trzustki lub nerki na odległe przeżycie chorych. Analizo-

wano dane 33 pacjentów z czynnymi dwoma przeszczepionymi narządami, 19 z czynnym przeszczepem nerki oraz 10, którzy utracili oba przeszczepy. Przeżycie 3-, 5-, 10- i 15-letnie dla biorców z czynnymi dwoma przeszczepionymi narządami wynosiło odpowiednio 100%, 100%, 87% i 58%, dla chorych z zachowaną jedynie czynnością nerki — 100%, 100%, 83% i 41%, a dla pacjentów, którzy utracili oba przeszczepy — 80%, 58%, 43% i 0%. Średni czas od utraty przeszczepu trzustki do zgonu chorego w przypadku czynnej nerki przeszczepionej wynosił 104 miesiące, w przypadku braku jej czynności — 75 miesięcy. Średni czas od utraty przeszczepu nerki do śmierci chorego wynosił jedynie 49 miesięcy. Przyczyną śmierci w grupach pacjentów z zachowaną czynnością przeszczepionej nerki były powikłania sercowo-naczyniowe w połowie przypadków, natomiast w grupie chorych, którzy utracili oba przeszczepy — we wszystkich przypadkach. We wnioskach autorzy podkreślają, że czynny przeszczep nerki jest czynnikiem zmniejszającym ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u omawianych pacjentów.

Podobne wyniki przedstawili Sammartino i wsp. (Londyn, UK), którzy na podstawie analizy 164 kolejnych SPK wykazali, że u chorych, którzy utracili przeszczep nerki, 5-letnie przeżycie wynosiło jedynie 50% w porównaniu ze znamienne dłuższym 97-procentowym przeżyciem osób z zachowaną czynnością przeszczepu nerki. Pięcioletnie przeżycie chorych, którzy utracili przeszczep trzustki, wynosiło 70% w porównaniu z 96-procentowym przeżyciem pacjentów z czynnym przeszczepem tego narządu. Utrata obu narządów znamienne pogarszała szansę przeżycia pacjentów w obserwacji odległej.

Na podstawie analizy 52 chorych poddanych SPK Serrato i wsp. (Paryż, Francja) wykazali, że utrata przeszczepu trzustki niekorzystnie wpływa na czynność przeszczepu nerki. Rok po zabiegu przeszczepienia w grupie chorych z czynnym przeszczepem trzustki stężenie kreatyniny wynosiło 102 μM , a filtracja kłębuszkowa (GFR, *glomerular filtration rate*) — 83 ml/min/1,73 m² w porównaniu z 140 μM i 65 ml/min/1,73 m² u chorych, którzy utracili przeszczep trzustki. Autorzy zaobserwowali również wyższy odsetek epizodów ostrego odrzucania wśród chorych, którzy utracili przeszczep trzustki (25% v. 15% w grupie z zachowaną czynnością tego narządu).

Heap i wsp. (Manchester, UK) poddali ocenie wpływ przeszczepu trzustki na czynność nerek własnych lub przeszczepionych wcześniej. Analiza była oparta na 36 przeszczepieniach wykonanych u 31 cho-

rych. Zdaniem autorów czynność nerek po przeszczepieniu trzustki nie pogarsza się — rok po przeszczepieniu trzustki spadek GFR o ponad 20% stwierdzono jedynie u 2 chorych po PAK i u 1 pacjenta po PTA z niską początkową GFR. Ponadto, utrata przeszczepu trzustki jest prawdopodobnie niekorzystna dla czynności własnych nerek — obserwowano spadek GFR u 2 chorych, u których doszło do pogorszenia się czynności przeszczepionej trzustki.

Retransplantacja trzustki

Gorsze wyniki leczenia uzyskiwane u chorych, którzy po SPK utracili przeszczep trzustki, jak również niepowodzenie PAK lub PTA stanowią podstawę do rozważenia kolejnego zabiegu przeszczepienia trzustki.

Biebl i wsp. (Innsbruck, Austria) przedstawili wyniki 42 retransplantacji trzustki, które stanowiły 9,4% wszystkich przeszczepień trzustki wykonanych w ośrodku macierzystym. Średni czas, jaki upłynął od pierwszego przeszczepienia, wynosił 5,5 roku. Większość pierwszych przeszczepionych trzustek (72%) została usunięta w okresie poprzedzającym retransplantację, pozostałe — podczas powtórnego przeszczepienia (19%). Podczas retransplantacji zespolenie tętnicze wykonano do prawej tętnicy biodrowej wspólnej, a żyłne — do żyły głównej dolnej. Średni czas do osiągnięcia pełnej czynności endokrynnej wynosił 7 dni. W okresie po operacji u 13% chorych zaobserwowano zapalenie przeszczepu trzustki, u 33% — ostre odrzucanie, a u 28% — infekcje wewnątrzbrzuszne. Trzydzieści pięć procent chorych wymagało reoperacji z powodu krwawienia, 13% — wczesnego usunięcia przeszczepu trzustki z powodu zakrzepicy, odrzucania lub infekcji. Pięcioletnie przeżycie w grupie pacjentów po retransplantacji trzustki było zbliżone do grupy chorych po pierwszym przeszczepie, natomiast przeżycie przeszczepu trzustkowego — znamienne niższe.

Analizę wyników retransplantacji trzustki podjęli również Malde i wsp. (Manchester, UK). Osiem tego typu przeszczepień stanowiło 4,7% wszystkich zabiegów przeszczepienia trzustki wykonanych w ośrodku macierzystym. Przyczyną utraty narządu po SPK, PAK i PTA były zarówno zakrzepica, jak i ostre odrzucanie. Wszyscy chorzy po retransplantacji żyli rok po przeszczepie, w porównaniu z 71% i 81% po PTA i SPK. Roczne przeżycie przeszczepów trzustki po retransplantacji oraz po PTA i SPK wynosiło odpowiednio 62%, 71% i 81%, zaś odsetki zakrzepicy przeszczepu trzustki — 25%, 14% i 11%.

Problem retransplantacji trzustki poruszyli też Tripepi i wsp. (Mediolan, Włochy). Przedstawili oni

wyniki leczenia 16 chorych, którzy po SPK utracili jeden lub oba przeszczepy. Spośród 2 chorych poddanych powtórnie SPK 1 biorca zmarł z powodu zatoru tętnicy płucnej, zaś 3 spośród 9 osób poddanych retransplantacji trzustki utraciło narząd z powodu odrzucania. Czynność wszystkich 5 powtórnie przeszczepionych nerek była prawidłowa.

Inne problemy przeszczepiania trzustki

Mimo faktu, że od pierwszego przeszczepienia trzustki upłynęło ponad 30 lat, nie opracowano jednego, powszechnie stosowanego sposobu umieszczenia przeszczepu trzustki w jamie brzusznej. Boggi i wsp. (Piza, Włochy) zaprezentowali stosowaną w ich ośrodku metodę z umieszczeniem przeszczepu trzustki w przestrzeni zaotrzewnowej za okrężnicą wstępującą. U 2/3 chorych operowanych tą techniką zastosowano wrotny drenaż krwi żyłnej, u 1/3 — systemowy. W grupach pacjentów z drenażem wrotnym i systemowym odsetek utraty przeszczepu w ciągu pierwszych 3 miesięcy po transplantacji był równy (8,7%), podobnie jak odsetek epizodów zakrzepicy przeszczepu (3,7%). Roczne przeżycie chorych i trzustek w grupie z drenażem wrotnym wynosiło 95% i 87%, systemowym — 97% i 83%, a przeżycie 5-letnie — odpowiednio 95% i 80% oraz 97% i 79%. Zdaniem autorów uzyskane wyniki dowodzą skuteczności i bezpieczeństwa tej metody operacyjnej.

Jednym z powikłań długotrwałej cukrzycy jest gastropareza cukrzycowa, czyli przewlekłe opóźnione opróżnianie żołądka przy braku obecności przeszkody mechanicznej. Maglione i wsp. (Innsbruck, Austria) przedstawili wyniki leczenia 6 chorych z utrzymującą się ciężką gastroparezą po zakończonym powodzeniem przeszczepieniu trzustki przy użyciu wstrzyknięcia toksyny botulinowej w okolicę odźwiernikową żołądka. U wszystkich pacjentów objawy subiektywne potwierdzono przed zabiegiem za pomocą badania RTG lub scyntygrafii. W subiektywnej ocenie chorych nasilenie objawów klinicznych po ostrzyknięciu uległo poprawie, podobnie jak jakość ich życia. U 2 osób konieczne było ponowne wykonanie zabiegu. Zdaniem autorów powyższą metodę powinno się rozważyć u biorców przeszczepu trzustki z upośledzonym opróżnianiem żołądka, u których farmakoterapia jest nieskuteczna.

Jahromi i wsp. (Londyn, UK) na podstawie analizy 14 152 chorych zgłoszonych do *United Network*

of Organ Sharing ocenili częstość występowania nowotworów złośliwych po SPK. Nowotwór złośliwy wystąpił u 691 chorych (4,9%). Odsetek nowotworów złośliwych w grupie SPK był najwyższy w 1991 roku (przekraczał 10%) i od tego czasu maleje, spadając w 2006 roku poniżej 2%. Najczęstszym nowotworem po SPK był rak skóry, który stanowił 37,1% wszystkich nowotworów. U 23% omawianych chorych nowotwór wystąpił do 3 lat po przeszczepie, u 25,5% — 3–6 lat po przeszczepie, a u 51,5% — powyżej 6 lat po przeszczepie. Czynniki ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej był wiek biorców powyżej 65 lat, rasa biała, wcześniejsza choroba nowotworowa, jak również zastosowanie cyklosporyny A, OKT3, steroidów, azatiopryny i ATG. Czynniki zmniejszającymi ryzyko wystąpienia nowotworu było pochodzenie afrykańskie, karaibskie lub iberyjskie, oraz zastosowanie sirolimusu, mykofenolanu mofetylu i takrolimusu. Zdaniem autorów spadek zapadalności na nowotwory złośliwe po SPK może wynikać z lepszego wykrywania nowotworów przed przeszczepieniem, wykrywania i leczenia infekcji wirusowych, nowych protokołów immunosupresyjnych oraz wiedzy i stylu życia chorych wymagających terapii przy zastosowaniu przeszczepienia narządu.

PIŚMIENNICTWO

1. Vinkers M.T., Rahmel A.O., Slot M.C., Smits J.M., Schareck W.D. Influence of a donor quality score on pancreas transplant survival in the Eurotransplant area. *Transplant Proc.* 2008; 40: 3606–3608.
2. Ris F., Toso C., Veith F.U., Majno P., Morel P., Oberholzer J. Are criteria for islet and pancreas donors sufficiently different to minimize competition? *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 763–766.
3. Krieger N.R., Odorico J.S., Heisey D.M. i wsp. Underutilization of pancreas donors. *Transplantation* 2003; 75: 1271–1276.
4. Stegall M.D., Dean P.G., Sung R. i wsp. The rationale for the new deceased donor pancreas allocation schema. *Transplantation* 2007; 83: 1156–1161.
5. Fernandez L.A., Turgeon N.A., Odorico J.S. i wsp. Superior long-term results of simultaneous pancreas-kidney transplantation from pediatric donors. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 2093–2101.
6. Havrdova T., Saudek F., Boucek P. i wsp. Metabolic effect of sirolimus versus mycophenolate mofetil on pancreatic graft function in the early posttransplant period. *Transplant Proc.* 2005; 37: 3544–3545.
7. Abstracts for the 14th Congress of the European Society for Organ Transplantation. *Transplant International* 2009; 22: Supplement 2.