

# Unaczynione przeszczepy trzustki

Vascularized pancreas transplantation

Aleksandra Rymarz<sup>1</sup>, Marek Durlik<sup>2,3</sup>, Andrzej Rydzewski<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantacyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

<sup>3</sup>Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Transplantacyjnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa

<sup>4</sup>Instytut Kształcenia Medycznego, Zakład Pielęgniarstwa Społecznego, Akademia Świętokrzyska, Kielce

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (4): 184–191

**Słowa kluczowe:** jednoczesny przeszczep nerki i trzustki, przeszczep nerki po trzustce, przeszczep samej trzustki, cukrzyca, powikłania.

**Key words:** simultaneous pancreas-kidney transplantation, pancreas after kidney transplantation, pancreas transplant alone, diabetes mellitus, complications.

---

Adres do korespondencji: Aleksandra Rymarz, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel. +48 22 508 12 00, faks +48 22 508 12 18, e-mail: ola@rymarz.pl

## Streszczenie

Przeszczep trzustki jest jedyną terapią cukrzycy, zapewniającą pełną insulinową terapię zastępczą i przywracającą fizjologiczną homeostazę glukozy. Dzięki nowym lekom immunosupresyjnym i rozwojowi technik chirurgicznych w ostatnich latach notuje się istotną poprawę przeżycia długoterminowego zarówno pacjentów, jak i przeszczepów trzustki. Przedstawiona praca opisuje rodzaje przeszczepów trzustki, techniki operacyjne, wskazania i kwalifikację biorcy, kryteria doboru dawcy, powikłania infekcyjne i techniczne, współczesną terapię immunosupresyjną, wyniki krótko- i długoterminowe, korzyści dla pacjenta wynikające z tej procedury.

## Abstract

Pancreas transplantation is the only treatment of diabetes mellitus providing complete insulin-replacement therapy and restoring physiologic glucose homeostasis. Newer immunosuppressive agents and the development of surgical techniques have resulted in the improvement of long-term graft and patient survival rates which have been noted in recent years. This review article describes the types of pancreatic transplantation, surgical options, indications and recipient evaluation, donor criteria, infectious and technical complications, contemporary immunosuppressive treatment, short- and long-term results and patient benefits.

## Wstęp

W ciągu ostatnich kilku dekad obserwuje się stały wzrost zapadalności na cukrzycę typu 1. Według WHO na tę postać cukrzycy cierpi 1,3 mln Europejczyków i 1,4 mln obywateli USA [1].

W Polsce od połowy lat 90. XX w. zapadalność wynosi ponad 9 na 100 tys. osób na rok.

Chociaż śmiertelność z powodu cukrzycy typu 1 zmniejszyła się w ostatnich latach, to jednak nadal jest 2–4 razy wyższa niż w dobranej pod względem wieku populacji osób zdrowych. Intensywna insulinoterapia nie zapewnia stałej normoglikemii oraz nie zapobiega występowaniu powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Wymagając wielokrotnych iniekcji insuliny, balansuje na granicy hipoglikemii. Przeszczep trzustki jest

opcją terapeutyczną przywracającą fizjologiczny rytm sekrecji insuliny i zapewniającą stałą normoglikemię, a co za tym idzie, zapobiegającą wystąpieniu powikłań cukrzycy. Dobrze funkcjonujący graft trzustkowy zapobiega rozwojowi powikłań mikroangiopatycznych, czyli rozwojowi np. nefropatii cukrzycowej, oraz może zmniejszyć nasilenie istniejących powikłań (np. polineuropatii obwodowej i wegetatywnej) [2–4].

Obok tych niepodważalnych korzyści przeszczep trzustki powoduje ryzyko związane z zabiegiem operacyjnym oraz konieczność stosowania leków immunosupresyjnych. Czy więc korzyści przewyższają ryzyko? Na to pytanie odpowiedzą wyniki odległe tego typu przeszczepów. Od czasu pierwszego przeszczepu trzustki dokonanego w 1966 r. w University of Minnesota wy-

niki przeżycia pacjentów oraz graftu uległy znacznej poprawie. W latach 1988–1989 roczne przeżycie przeszczepionej trzustki wynosiło 75%, podczas gdy w latach 2002–2003 85% dla jednoczesnego przeszczepu trzustki i nerki, 55–78% dla przeszczepu trzustki po nerce i 45–77% dla przeszczepu samej trzustki. Roczne przeżycie pacjentów we wszystkich rodzajach przeszczepów trzustki wynosi obecnie ponad 95% [5]. Do końca 2004 r. wykonano ponad 23 tys. przeszczepów trzustki, z czego ponad 17 tys. w Stanach Zjednoczonych i prawie 6 tys. w pozostałych krajach. Tak znaczna poprawa wyników jest związana ze zmniejszeniem liczby powikłań chirurgicznych dzięki polepszeniu techniki chirurgicznej oraz ze zmniejszeniem częstości ostrego odrzucania związanym z wprowadzeniem nowych leków immunosupresyjnych [5].

### Rodzaje przeszczepów trzustki i wskazania

Przeszczep nerki poprawia przeżycie długoterminowe i poprawia jakość życia pacjentów z nefropatią cukrzycową (wymagającą leczenia nerkozastępczego) w porównaniu z leczonymi dializoterapią.

Pacjent z cukrzycą typu 1 i niewydolnością nerek może być poddany:

- jednoczesnemu przeszczepowi trzustki i nerki (SPK – *simultaneous pancreas-kidney*),
- przeszczepowi nerki, a następnie przeszczepowi trzustki (PAK – *pancreas after kidney*),
- przeszczepowi samej nerki (KTA – *kidney transplant alone*) od dawcy żywego lub zmarłego.

Pacjenci z cukrzycą typu 1 bez nefropatii cukrzycowej przy wartości filtracji kłębuszkowej (GFR – *glomerular filtration rate*) powyżej 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mogą otrzymać przeszczep samej trzustki (PTA – *pancreas transplant alone*).

Jednoczesny przeszczep trzustki i nerki powinien być proponowany pacjentom z nefropatią cukrzycową, gdy GFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (<40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w USA) [6]. Jest to najczęściej wykonywany typ przeszczepów trzustki jednocześnie cechujący się najlepszymi wynikami przeżycia graftu. Jego wadą w porównaniu z PAK jest dłuższy czas oczekiwania na przeszczep, dłuższy czas zabiegu operacyjnego i, jak donoszą niektórzy autorzy, większe ryzyko powikłań chirurgicznych [7].

Transplantacja trzustki po nerce (PAK) może być dokonana u biorców z dobrze funkcjonującym, wykonanym wcześniej przeszczepem nerki (GFR >40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dla pacjentów otrzymujących inhibitory kalcyneuryny i >55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dla pacjentów nieotrzymujących inhibitorów kalcyneuryny). Może być to przeszczep zarówno od dawcy zmarłego, jak i żywego. W tym ostatnim przypadku czas oczekiwania zwykle jest krótszy i jedno-

ześnie obserwuje się dodatkowe korzyści, takie jak dłuższe przeżycie przeszczepionej nerki, możliwość wykonania zabiegu wyprzedzającego dializoterapię, jak również zwiększa się pula dostępnych narządów. W przypadku PAK pacjent otrzymuje dwa narządy od dwóch różnych dawców, co implikuje konieczność odpowiedniego doboru w zakresie HLA pomiędzy biorcą, dawcą nerki i dawcą trzustki [8]. Pewną innowacją PAK stosowaną w niektórych ośrodkach jest przeszczep nerki od dawcy żywego i przeszczep trzustki od dawcy zmarłego podczas tego samego zabiegu operacyjnego. Jest to procedura bardziej skomplikowana organizacyjnie, wymagająca stałej dostępności dawcy nerki, ale dająca korzyść w postaci jednego zabiegu operacyjnego i jednego okresu początkowej, silnej immunosupresji [8, 9].

Przeszczepy samej trzustki (PTA) wykonywane są najrzadziej. Kwalifikowani są do nich pacjenci z powikłaniami insulinoterapii, takimi jak liczne epizody hipo- i hiperglikemii, kwasicy ketonowej, ze złym wyrównaniem cukrzycy, z dwoma lub więcej wczesnymi powikłaniami cukrzycy z wyjątkiem nefropatii cukrzycowej.

Oprócz klasycznego wskazania, jakim jest cukrzyca typu 1, pojawia się coraz więcej doniesień o przeszczepach trzustki u pacjentów z cukrzycą typu 2. Wydaje się, że długoterminowe wyniki tego typu zabiegów nie odbiegają od obserwowanych u pacjentów z cukrzycą typu 1 [10, 11].

Inne rzadkie wskazania do przeszczepów trzustki to stan po całkowitej pankreatektomii, usunięcie przeszczepionej trzustki z powodów technicznych po wcześniejszym SPK (retransplantacja), alergia na insulinę, oporność na podskórną insulinę.

Wskazania i przeciwwskazania do poszczególnych typów przeszczepów przedstawiono w tab. I.

### Kryteria doboru dawcy

Kryteria kwalifikacji potencjalnego dawcy do pobrania trzustki są bardziej restrykcyjne w porównaniu z kryteriami kwalifikacyjnymi do pobrania innych narządów jamy brzusznej. W 2002 r. wątrobę pobrano od 80% dawców, podczas gdy trzustkę tylko od 24% dawców. Ograniczenia doboru dawcy dotyczą: wieku (idealnie 10–45 lat), masy ciała (idealnie 30–80 kg). Wiek powyżej 45 lat wiąże się z gorszymi wynikami. Pacjenci niestabilni hemodynamicznie, wymagający dużych dawek leków wazopresyjnych są dyskwalifikowani. Należy jednak wspomnieć, że retrospektywne badanie wykazało, że wyniki przeszczepiania trzustki od dawców spełniających tradycyjne kryteria w porównaniu z kryteriami rozszerzonymi (tzn. dzieci powyżej 4. roku życia, dawcy z hiperamylazemią ponad 75% powyżej górnej granicy normy, z masą ciała

**Tabela I.** Wskazania i przeciwwskazania do przeszczepienia trzustki**Table I.** Indications and contraindications for pancreas transplantation

Wskazania do SPK	Wskazania do PAK	Wskazania do PTA	Przeciwwskazania
DM typ 1 (C-peptyd <0,6 ng/ml) z zaawansowaną nefropatią (GFR <20/min/1,73 m <sup>2</sup> )	DM typ 1 dobra czynność nerki przeszczepionej (GFR >40/min/1,73 m <sup>2</sup> )	DM typ 1 + duże ryzyko hipoglikemii szybko postępująca DM typ 2 z powikłaniami GFR >80/min/1,73 m <sup>2</sup> , brak proteinurii	choroba nowotworowa choroba sercowo-naczyniowa przewlekłe aktywne zapalenie wątroby lub marskość BMI >40 choroby psychiatryczne wiek >60 lat (>50 w niektórych ośrodkach) alkoholizm i nadużywanie leków nikotynizm

**Tabela II.** Kryteria doboru dawcy do transplantacji trzustki**Table II.** Cadaveric pancreas donor criteria

- bez wywiadu cukrzycy typu 1, 2, cukrzycy ciężarnych
- wiek 4–55 (idealnie 10–40 lat)
- masa ciała 30–100 kg (idealnie 30–80 kg)
- stabilność hemodynamiczna
- brak infekcji i chorób zakaźnych
- brak choroby nowotworowej
- bez przebytego urazu dwunastnicy i trzustki
- brak chorób trzustki, włączając w to włóknienie, przewlekłe zapalenie, guz, znaczne stłuszczenie

**Tabela III.** Zalety i wady drenażu jelitowego i pęcherzowego przy transplantacji trzustki**Table III.** Advantages and disadvantages of enteric and bladder drainage in pancreas transplantation

	Drenaż jelitowy	Drenaż pęcherzowy
<b>zalety</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mniejsze ryzyko kwasicy metabolicznej i odwodnienia</li> <li>• możliwość szybkiego usunięcia cewnika Foley'a</li> <li>• możliwość wykonania żylnego zespolenia wrotnego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• możliwość łatwego monitorowania stężenia amylaz w moczu jako wykładnika ostrego odrzucania</li> </ul>
<b>wady</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększone ryzyko infekcji okotooperacyjnych w okolicy przeszczepionej trzustki</li> <li>• przeciek soku trzustkowego trudny do rozpoznania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• duże ryzyko powikłań urologicznych takich jak stany zapalne, krwimocz wymagające zamiany zespolenia na jelitowe</li> <li>• większe ryzyko zakażeń układu moczowego</li> <li>• konieczność dłuższego utrzymania cewnika Foley'a ze względu na konieczność zagojenia się zespolenia</li> <li>• konieczność podawania wodorowęglanów i nawodnienia związana z kwasicą i odwodnieniem (duża utrata wodorowęglanów z sokiem trzustkowym)</li> </ul>

powyżej 90 kg) nie różnią się w obu grupach [12]. Ostatecznej kwalifikacji dokonuje chirurg na podstawie oględzin trzustki podczas procedury pobrania (tab. II).

Dążenia do zwiększenia puli dawców trzustki skłoniły niektóre ośrodki do podjęcia prób pobierania części trzustki od żywych dawców. Przykładowo, Gruessner i wsp. [13] wykonali serię 20 jednoczesnych przeszczepów nerki i trzustki od dawców żywych. Zanotowali oni u biorców 3 przypadki upośledzonej tolerancji węglowodanów,

4 splenektomie, 1 torbiel rzekomą, 1 ropień wewnątrzbrzuszny, 2 zbiorniki płynowe okotrzustkowe, 2 dawców wymagało reoperacji. Roczne przeżycie przeszczepionej trzustki wynosiło 78%, a nerki 100%. Trzy trzustki zostały usunięte z powodu zakrzepicy, jedna z powodu odrzucania i jedna z powodu powikłań technicznych. Wyniki te sugerują, że zabiegi tego typu są możliwe do wykonania, jednak szersze ich zastosowanie wymaga zmniejszenia ryzyka dotyczącego dawcy i biorcy.

## Technika chirurgiczna

Trzustka przeszczepiana jest wraz z fragmentem dwunastnicy. Odpływ soku trzustkowego zapewnia się przez zespolenie pętli dwunastnicy z pęcherzem moczowym (BD – *bladder drainage*) lub z pętlą jelita (ED – *enteric drainage*). W przypadku SPK trzustka przeszczepiana jest zazwyczaj do prawego dołu biodrowego, a nerka po stronie przeciwnej.

Ze względu na to, że trzustka jest pobierana wraz z wątrobą, a część naczyń jest wspólna dla obu tych narządów, konieczna jest rekonstrukcja naczyniowa. Wykonuje się ją na bocznym stole, w hipotermii. Gałąź naczyniowa zespalana jest z tętnicą biodrową wspólną lub zewnętrzną biorcy, a żyła wrotna graftu z żyłą biodrową wspólną lub główną dolną biorcy (zespolenie systemowe). Takie połączenie sprawia, że część wytwarzanej przez przeszczepioną trzustkę insuliny omija wątrobę, nie jest inaktywowana i powoduje obwodową hiperinsulinemię. Bardziej fizjologiczne, ale jednocześnie trudniejsze technicznie jest zespolenie z żyłą wrotną biorcy. W USA taki typ zespolenia wykonywany jest w 20% przypadków SPK, 23% PAK i 35% PTA [5].

Segment dwunastnicy dawcy może być zespolony z dnem pęcherza moczowego (drenaż pęcherzowy) lub

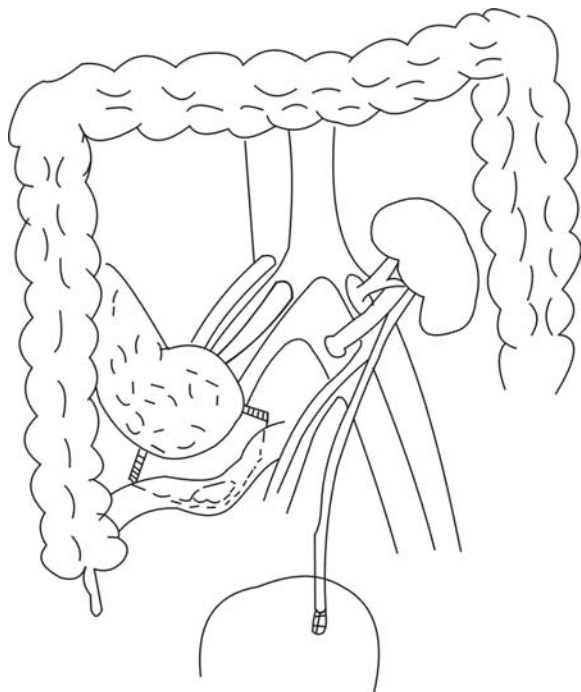
z fragmentem jelita czczego lub dystalnym odcinkiem jelita krętego (bok do boku) (ryc. 1., 2.). Nie ma zgodności co do wyższości jednego zespolenia na drugim, chociaż obecnie w ok. 2/3 zabiegów stosuje się zespolenie jelitowe. W tab. III przedstawiono zalety i wady obu technik.

Według danych UNOS (*United Network for Organ Sharing*) i IPTR (*International Pancreas Transplant Registry*) na koniec 2004 r. [5] wybór techniki chirurgicznej nie miał wpływu na przeżycie przeszczepionej trzustki. Przeżycie przeszczepionej nerki było wyższe w grupie z drenażem jelitowym, ale różnica nie była istotna statystycznie. Odsetek pacjentów wymagających konwersji zespolenia pęcherzowego na jelitowe wynosił 9% po roku i 17% po 3 latach [5].

## Leczenie immunosupresyjne

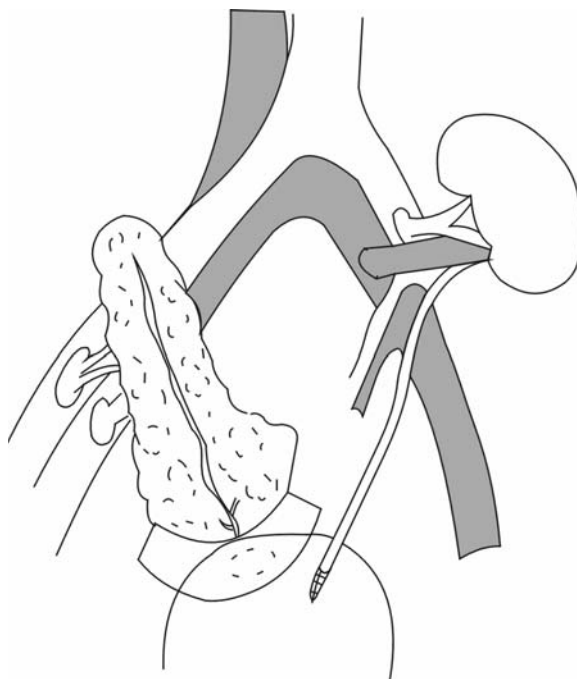
Wprowadzenie nowych leków immunosupresyjnych, takich jak takrolimus (Tac) oraz preparatów kwasu mykofenolowego (mykofenolan mofetylu – MMF; mykofenolan sodu – EC-MPS) przyczyniło się znacznie do poprawy wyników przeszczepiania trzustki. Schematy zawierające te leki otrzymuje ponad 2/3 pacjentów [5].

Preferowanym obecnie schematem leczenia immunosupresyjnego jest terapia czterolekowa, w skład której wchodzi najczęściej: lek używany do indukcji, Tac



**Ryc. 1.** Przeszczep trzustki i nerki – drenaż jelitowy

**Fig. 1.** Pancreas-kidney transplantation – enteric drainage



**Ryc. 2.** Przeszczep trzustki i nerki – drenaż pęcherzowy

**Fig. 2.** Pancreas-kidney transplantation – bladder drainage

lub cyklosporyna, MMF i glikokortykosteroidy. Do indukcji używane są najczęściej: poliklonalne przeciwciała antytymocytarne lub antylimfocytarne, przeciwciała przeciwko receptorowi dla IL-2 (anty-CD 25, bazyliksymab lub daklizumab). Nowym, obiecującym lekiem stosowanym do indukcji jest alemtzumab (Campath-1H – przeciwciało anty-CD 52). Niektóre ośrodki, które stosują schematy oparte na tym leku wraz z MMF i Tac (bez steroidów), podają, że odsetek ostrych odrzuceń wynosi tylko 8% [16]. Trzeba jednak wziąć pod uwagę, że okres obserwacji jest krótki i konieczne są obserwacje długoterminowe, by jednoznacznie określić miejsce tego leku w terapii pacjentów po przeszczepie trzustki.

Wprowadzenie jednego z wyżej wymienionych preparatów stosowanych do indukcji obniża o 50% ryzyko wystąpienia ostrego odrzucenia [1]. Analiza danych UNOS nie wykazała jednoznacznej przewagi w stosowaniu poszczególnych rodzajów indukcji [1].

W ostatnich latach coraz częściej do przeszczepów trzustki stosowany jest sirolimus (rapamycyna). Nie ma on działania nefrotoksycznego ani diabetogennego. Gautam i wsp. [14] donosi, że terapia oparta na sirolimucie u pacjentów po PAK umożliwia redukcję dawek lub całkowitą eliminację takrolimusu.

Optymalna immunosupresja powinna zapewnić jak najniższe ryzyko ostrego odrzucenia z zachowaniem dobrej czynności graftu i minimalnej nefrotoksyczności. Obecne schematy immunosupresji dążą do zmniejszenia lub eliminacji steroidów, ze względu na ich niekorzystne działania metaboliczne. Działanie diabetogenne tych leków szczególnie niekorzystnie wpływa na czynność trzustki przeszczepionej. Pojawia się coraz więcej doniesień wykazujących, że schematy oparte na indukcji w postaci np. tymoglobuliny, MMF, Tac oraz na sirolimucie pozwalają na eliminację steroidów, dając niski, akceptowalny odsetek epizodów ostrego odrzucenia. Freise i wsp. [15] podają odsetek udowodnionego biopsyjnie ostrego odrzucenia trzustki na poziomie 2,5% oraz nerki 2,5% przy zastosowaniu powyższego schematu immunosupresji (ryc. IV).

## Powikłania

Do najczęstszych powikłań chirurgicznych zalicza się: przecieki lub przetoki w miejscu zespolenia dwunastnicy z jelitem lub pęcherzem, zakażenia rany, zakrzepicę żyły lub tętnicy graftu. Wczesna zakrzepica (w ciągu 48 godz. od zabiegu) jest najczęstszą przyczyną utraty graftu z przyczyn nieimmunologicznych. Objawia się hiperglikemią oraz obniżeniem stężenia amylazy w surowicy i moczu. W diagnostyce ma zastosowanie ultrasonografia dopplerowska oraz tomografia komputerowa. By zapobiec temu powikłaniu, stosuje się heparynę niefrakcjonowaną *i.v.* podczas zabiegu operacyjnego (3000–5000 U), następnie heparynę drobnocząsteczkową oraz leki przeciwplatekcyjne.

Przeciek w obrębie zespolenia pęty dwunastnicy jest częstym powikłaniem występującym w pierwszych 3 mies. po zabiegu. Częściej występuje przy zespoleniach pęcherzowych (15%) niż przy zespoleniach jelitowych (8%) [17]. Objawy sugerujące to powikłanie, to nagły, ostry ból brzucha, gorączka, wzrost stężenia amylazy w surowicy. Przy zespoleniu jelitowym zazwyczaj jest niezbędna pilna interwencja chirurgiczna. W przypadku niewielkiego przecieku w zespoleniu pęcherzowym może wystarczać utrzymanie przez kilka tygodni cewnika Foley'a w pęcherzu moczowym.

Inne powikłania to infekcje oraz ostry lub przewlekły proces odrzucania graftu. Infekcje po przeszczepach trzustki obejmują patogeny wirusowe, bakteryjne i grzybicze, typowe zresztą również dla innych przeszczepów narządowych. Do najczęstszych należą zakażenia rany pooperacyjnej oraz zakażenia układu moczowego. Te drugie są znamienne częstsze w przypadku zespolenia pęcherzowego, wg niektórych autorów występują nawet u 100% pacjentów [18]. Specyfika narządowa obejmuje ponadto ropnie wewnątrztrzustkowe, tworzące się na podłożu martwicy niedokrwiennej lub zapalnej. Objawiają się one gorączką, dolegliwościami bólowymi w obrębie graftu, leukocytozą, co stanowi wskazanie do wykonania pilnej tomografii komputerowej. W lecze-

**Tabela IV.** Przykładowe dawkowanie leków immunosupresyjnych po transplantacji trzustki  
*Table IV.* Typical immunosuppressive regimens for pancreas transplantation

Leczenie indukcyjne	Leczenie podtrzymujące
OKT-3 5 mg <i>i.v.</i> /dobę przez 7–14 dni bazyliksymab 20 mg <i>i.v.</i> przed operacją i w 4. dobie pooperacyjnej daklizumab 1 mg/kg <i>i.v.</i> okołooperacyjnie, potem co 14 dni do 4 dawek tymoglobulina 1,5 mg/kg/dobę przez 7–14 dni	mykofenolan mofetylu 2 g/dobę doustnie takrolimus 0,2–0,3 mg/kg/dobę doustnie cyklosporyna A 10 mg/kg/dobę po doustnie metyloprednizolon 500 mg <i>i.v.</i> podczas operacji oraz przez 3 pierwsze doby, potem prednizon rapamycyna 2–5 mg/dobę

niu stosuje się drenaż otwarty lub przezskórny w osłonie antybiotykowej, a niekiedy usunięcie całego graftu.

Zmiany zapalne w obrębie przeszczepionej trzustki objawiają się przemijającym wzrostem stężenia amylazy w surowicy i nie pozostawiają poważnych następstw klinicznych. Jakkolwiek taki objaw może być również wyrazem ostrego odrzucania lub następstwem przecieku soku trzustkowego. W przypadku zespolenia pęcherzowego ostre zapalenie trzustki jest spowodowane najczęściej cofaniem się moczu do przewodu trzustkowego. Wymaga to zastosowania cewnika i rozważenia celowości konwersji zespolenia na zespolenie jelitowe. W tej sytuacji mogą być czasami skuteczne blokery receptora alfa-1 adrenergicznego, takie jak np. terazosyna.

Powikłania typowe dla zespolenia pęcherzowego przedstawiono w tab. V. [17].

Rozpoznanie ostrego odrzucania przeszczepu trzustkowego może sprawiać trudności. W przypadku jednoczesnego przeszczepu trzustki i nerki czynność nerki oraz monitorowanie stężeń kreatyniny wraz z przezskórną biopsją nerki stanowią podstawę do diagnostyki ostrego odrzucania. W pozostałych typach przeszczepów trzustki problem stanowi brak czułego i specyficznego markera tego procesu. Podczas ostrego odrzucania nacieki limfocytarne występują najpierw w części egzokrynej gruczołu, co manifestuje się klinicznie wzrostem aktywności enzymów trzustkowych w surowicy krwi. Dysfunkcja endokrynną, a co za tym idzie, hiperglikemia i wzrost zapotrzebowania na insulinę, jest objawem późniejszym. Jednocześnie wzrost enzymów trzustkowych może być związany z łagodnym zapaleniem trzustki i jej uszkodzeniem, związanym np. z niedokrwieniem. Leczenie ostrego odrzucania we wczesnej fazie, tzn. zanim wystąpią objawy dysfunkcji wewnątrzwydzielniczej w postaci hiperglikemii, jest skuteczniejsze niż w fazie późniejszej. Zastosowanie agresywnego leczenia ostrego odrzucania powinno być poprzedzone wynikiem badania histopatologicznego biopatu trzustki, który jest zwykle pobierany

na drodze przezskórnej biopsji, pod kontrolą USG lub tomografii komputerowej. Alternatywą może być biopsja laparoskopowa lub otwarta. W przypadku SPK, podejrzewając odrzucanie, można oprzeć się na wynikach biopsji nerki. Trzeba jednak pamiętać, że mimo iż oba narządy pochodzą od tego samego dawcy, proces odrzucania może dotyczyć tylko jednego z nich.

Histologicznie łagodne ostre odrzucanie manifestuje się naciekami zapalnymi złożonymi z limfocytów, zlokalizowanymi w obrębie przegród oraz w obrębie pęcherzyków i może być skutecznie leczone dużymi dawkami steroidów. Odrzucanie o umiarkowanym nasileniu charakteryzuje się istotnym naciekiem zapalnym w obrębie pęcherzyków trzustkowych oraz zapaleniem naczyń. W zaawansowanym ostrym odrzucaniu dotacza się martwica pęcherzyków trzustkowych z ich zapaleniem i martwica nabłonka przewodów trzustkowych. Zaawansowane odrzucanie wymaga leczenia przeciwciałami mono- lub poliklonalnymi oraz stanowi wskazanie do zastąpienia cyklosporyny (jeżeli była stosowana) takrolimusem.

Przewlekłe odrzucanie wpływające na czas funkcjonowania przeszczepu nie jest aż tak dużym problemem, jak w przypadku przeszczepu nerki.

### Postępowanie pooperacyjne

Podczas zabiegu operacyjnego pacjent wymaga stałego wlewu insuliny wraz z podażą płynów, w tym glukozy. Istnieją 2 poglądy na temat insulinoterapii pooperacyjnej. Pierwszy sugeruje całkowite zastąpienie czynności komórek beta insuliną egzogenną (ciągły wlew przez pierwsze 3–4 dni). Takie postępowanie ma na celu uniknięcie stymulacji komórek beta przez hiperglikemię. Podczas zabiegu operacyjnego komórki wysp Langerhansa narażone są na działanie hormonów diabetogennych oraz traumatyczne działanie niedokrwienia. W pierwszych dniach po zabiegu również dawki leków immunosupresyjnych stymulujących insulinooporność (steroidy, takrolimus) są duże.

**Tabela V.** Typowe powikłania dla przeszczepu trzustki z drenażem do pęcherza moczowego wg [17]

**Table V.** Typical complications in bladder-drained pancreas transplants

Powikłanie	Częstość (%)
zakażenia układu moczowego	62,5
krwiomocz	17,7
przeciek w obrębie zespolenia pętli dwunastnicy	15,4
zwężenie cewki moczowej	2,8
uszkodzenie cewki moczowej	2,5
zwężenie moczowodu	1,03
przeciek w obrębie zespolenia pęcherzowo-moczowodowego	0,77

**Tabela VI.** Szybkość wlewu insuliny w zależności od glikemii w okresie pooperacyjnym po transplantacji trzustki

**Table VI.** Blood glucose control by frequent measurements and corresponding insulin requirements

glikemia (mg/dl)	Przeptyw insuliny (stężenie 1 j./ml)
<50	wstrzymać wlew
50–75	zredukować o 50%
75–100	zredukować o 25%
100–150	bez zmian
150–175	zwiększyć przepływ o 2 ml/godz.
175–200	zwiększyć przepływ o 4 ml/godz.
200–225	zwiększyć przepływ o 6 ml/godz.
225–250	zwiększyć przepływ o 8 ml/godz.

**Tabela VII.** Profilaktyka zakażeń po przeszczepieniu trzustki

**Table VII.** Infection prophylaxis after pancreas transplantation

Lek	Czas
Co-trimoksazol	3–6 mies.
flukonazol	3 mies.
gancyklowir lub	3–6 mies.
walgancyklowir	3–6 mies.

Tabela VI przedstawia schemat dostosowania dawkowania insuliny w zależności od glikemii [19]. Wyjściowy przepływ insuliny powinien wynosić 0,2–0,3 j./kg/godz.

Druga metoda postępowania nie przewiduje stałego pooperacyjnego wlewu insuliny ze względu na to, że przeszczepiona trzustka bezpośrednio po reperfuzji zaczyna wydzielać insulinę (oraz C-peptyd), regulując sekrecję w zależności od glikemii. Przez pierwsze doby pooperacyjne pacjent przebywa na oddziale intensywnej opieki medycznej.

W przypadku zespolenia pęcherzowego konieczne jest dodatkowe wyrównanie płynowe, wyrównanie elektrolitów oraz podawanie wodorowęglanów ze względu na utratę ok. 1–2 l soku trzustkowego na dobę. Zaleca się utrzymanie sondy żołądkowej przez 28–72 godz. oraz podawanie leków pobudzających motorykę przewodu pokarmowego, takich jak metoklopramid. Jako profilaktykę zakrzepicy żyłnej i tętniczej podczas rewaskularyzacji stosuje się heparynę (3000–5000 j.), a następnie heparynę drobnocząsteczkową i lek przeciwplatekcyjny. Okołooperacyjna profilak-

tyka antybiotykowa zależy od doświadczeń ośrodka. Najczęściej stosowane są: piperacylina z tazobactamem, amoksylicyna z kwasem klawulanowym, ampicylina, cefotaksym.

Profilaktyka powikłań infekcyjnych najczęściej obejmuje stosowanie leków podanych w tab. VII.

## Korzyści

Unaczyniony przeszczep trzustki jest obecnie jedyną terapią, przywracającą fizjologiczną kontrolę glikemii na czczo i poposiłkową, jednocześnie eliminując ryzyko wystąpienia hipoglikemii [20–22]. Przeżycie pacjentów po jednoczesnym przeszczepie trzustki i nerki jest dłuższe niż po przeszczepie samej nerki [23]. Jedną z najczęstszych przyczyn zgonów pacjentów z cukrzycą i niewydolnością nerek jest choroba wieńcowa. Niektórzy autorzy podają, że u pacjentów po SPK dochodzi do poprawy czynności serca w porównaniu z grupą pacjentów po przeszczepie samej nerki [24, 25]. Po SPK notuje się również redukcję grubości błony wewnętrznej w zmienionych miażdżycowo tętnicach szyjnych [26]. Mimo tych korzyści oraz poprawy profilu lipidowego nie wykazano korzystnego wpływu przeszczepu trzustki na miażdżycę naczyń obwodowych ani na odsetek amputacji w grupie pacjentów po SPK [27–29].

Przeszczep trzustki zapewniający stan normoglikemii zapobiega nawrotowi nefropatii cukrzycowej w przeszczepionej nerce. Ponadto może on odwrócić już istniejące histologiczne zmiany w kłębuszkach nerkowych, charakterystyczne dla tego powikłania [30].

Inną korzyścią jest fakt, że po udanym przeszczepie trzustki obserwuje się poprawę w zakresie polineuropatii obwodowej i wegetatywnej, wyrażającą się korzystnym wpływem na szybkość przewodzenia we włóknach nerwowych i amplitudę potencjałów czynnościowych [4].

Korzystny wpływ na retinopatię wydaje się mniej wyraźny niż przy pozostałych powikłaniach, ale opisywana jest stabilizacja komponentu proliferacyjnego retinopatii po udanym SPK [31].

## Podsumowanie

Obecnie unaczyniony przeszczep trzustki jest jedyną opcją terapeutyczną, zapewniającą normoglikemię bez ryzyka hipoglikemii. Wyniki krótko- i długoterminowe przeżycia pacjentów i greftu uległy istotnej poprawie w ciągu ostatnich lat, przyczyniając się do wzrostu liczby dokonywanych operacji. Optymalizacja leczenia immunosupresyjnego, przez co rozumie się niski odsetek odrzucania z niewielką liczbą powikłań infekcyjnych oraz dalsze ulepszanie technik chirurgicznych, mogą przyczynić się do dalszego postępu w przeszczepianiu trzustki.

## Piśmiennictwo

1. Boog PJ, Ringers J, Paul LC i wsp. Simultaneous kidney-pancreas transplantation: the preferred option for patients with type I diabetes mellitus and approaching end-stage renal disease. *Transplantation Reviews* 2004; 18: 129-38.
2. Hricik DE. Kidney-pancreas transplantation for diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2000; 20: 188-98.
3. La Rocca E, Fiorina P, Astorri E i wsp. Patient survival and cardiovascular events after kidney-pancreas transplantation: comparison with kidney transplantation alone in uremic IDDM patients. *Cell Transplant* 2000; 9: 929-32.
4. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC i wsp. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990; 22: 1031-7.
5. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005; 19: 433-55.
6. Zaman F, Abreo KD, Levine S i wsp. Pancreatic transplantation: evaluation and management. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 127-39.
7. Humar A, Ramcharam T, Kandaswamy R i wsp. Pancreas after kidney transplants. *Am J Surg* 2001; 182: 155-61.
8. Hariharan S, Pirsch JD, Lu CY i wsp. Pancreas after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1109-18.
9. Troppmann C, Gruessner, Gruessner A. The live (vs deceased) donor kidney for simultaneous Tx with a deceased donor pancreas-what difference does it make? *Am J Transplant* 2006 (suppl.): 222 (abstract 464).
10. Nath DS, Gruessner AC, Kandaswamy R i wsp. Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Transplant* 2005; 19: 792-7.
11. Ueda K, Bohannon, Bry W i wsp. Pancreas transplantation in patients with type-I and type-II diabetes mellitus: a comparison. *Am J Transplant* 2006 (suppl.): 224 (abstract 468).
12. Van der Werf WJ, Odorico J, D'Alessandro AM i wsp. Utilization of pediatric donors for pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 610-1.
13. Gruessner RW, Kendall DM, Drangstveit MB i wsp. Simultaneous pancreas-kidney transplantation from live donors. *Ann Surg* 1997; 226: 471-80.
14. Gautam A, Morrissey PE, Gohh R i wsp. Experience with sirolimus for calcineurin minimization/elimination in pancreas-after-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3542-3.
15. Freise CE, Kang SM, Feng S i wsp. Excellent short-term results with steroid-free maintenance immunosuppression in low risk simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Arch Surg* 2003; 138: 1121-5.
16. Thai N, Khan A, Basu A i wsp. Campath-1H induction in pancreas transplantation: FK monotherapy and FK/MMF. *Am J Transplant* 2006 (suppl.): 103 (abstract 111).
17. Pirsch JD, Sollinger HW, Smith C. Kidney and pancreas transplantation in diabetic patients. W: *Handbook of kidney transplantation*. Danovitch GM, (wyd.). Wyd 4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 390-413.
18. Linhares MM, Gonzalez AM, Trivino T i wsp. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: infectious complications and microbiological aspects. *Transplant Proc* 2004; 36: 980-1.
19. Shokouh-Amiri MH, Stratta RJ, Latif KA i wsp. Glucose control during and after pancreatic transplantation. *Diabetes Spectrum* 2002; 15: 49-53.
20. Diem P, Redmon JB, Abid M i wsp. Glucagon, catecholamine and pancreatic polypeptide secretion in type I diabetic recipients of pancreas allografts. *J Clin Invest* 1990; 86: 2008-13.
21. Barrou Z, Seaquist ER, Robertson RP. Pancreas transplantation in diabetic humans normalizes hepatic glucose production during hypoglycemia. *Diabetes* 1994; 43: 661-6.
22. Kendall DM, Rooney DP, Smets YF i wsp. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycaemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 249-57.
23. Douzdjian V, Rice JC, Gugliuzza KK i wsp. Renal allograft and patient outcome after transplantation: pancreas-kidney versus kidney-alone transplants in type 1 diabetic patients versus kidney-alone transplants in nondiabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 106-16.
24. Gaber AO, el-Gebely S, Sugathan P i wsp. Early improvement in cardiac function occurs for pancreas-kidney but not diabetic kidney-alone transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 1105-12.
25. Gaber AO, el-Gebely S, Sugathan P i wsp. Changes in cardiac function of type I diabetics following pancreas-kidney and kidney-alone transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 1322-3.
26. Larsen JL, Ratanasuwan T, Burkman T i wsp. Carotid intima media thickness decreases after pancreas transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 936-40.
27. Sung RS, Althoen M, Howell TA i wsp. Peripheral vascular occlusive disease in renal transplant recipients: Risk factors and impact on kidney allograft survival. *Transplantation* 2000; 70: 1049-54.
28. Morrissey PE, Shaffer D, Monaco AP i wsp. Peripheral vascular disease after kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Arch Surg* 1997; 132: 358-61.
29. Kalker AJ, Pirsch JD, Heisey D i wsp. Foot problems in the diabetic transplant recipient. *Clin Transplant* 1996; 10: 503-10.
30. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE i wsp. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
31. Chow WC, Pai RP i wsp. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13: 356-62.
32. Rerolle JP, Thervet E, Anglicheau D i wsp. Long-term renal allograft outcome after simultaneous kidney and pancreas transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 905-9.
33. Odorico JS, Becker YT, Groshek M i wsp. Improved solitary pancreas transplant graft survival in the modern immunosuppressive era. *Cell Transplant* 2000; 9: 919-27.
34. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004; 4: 2018-26.
35. Stratta RJ, Alloway RR, Lo A i wsp. Does surgical technique influence outcomes after simultaneous kidney-pancreas transplantation? *Transplant Proc* 2004; 36: 1076-7.
36. Arbogast H, Malaise J, Illner WD i wsp. Rejection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (suppl. 2): ii11-17, ii62.
37. Burke GW, Ciancio G, Sollinger HW. Advances in pancreas transplantation. *Transplantation* 2004; 77: S62-67.