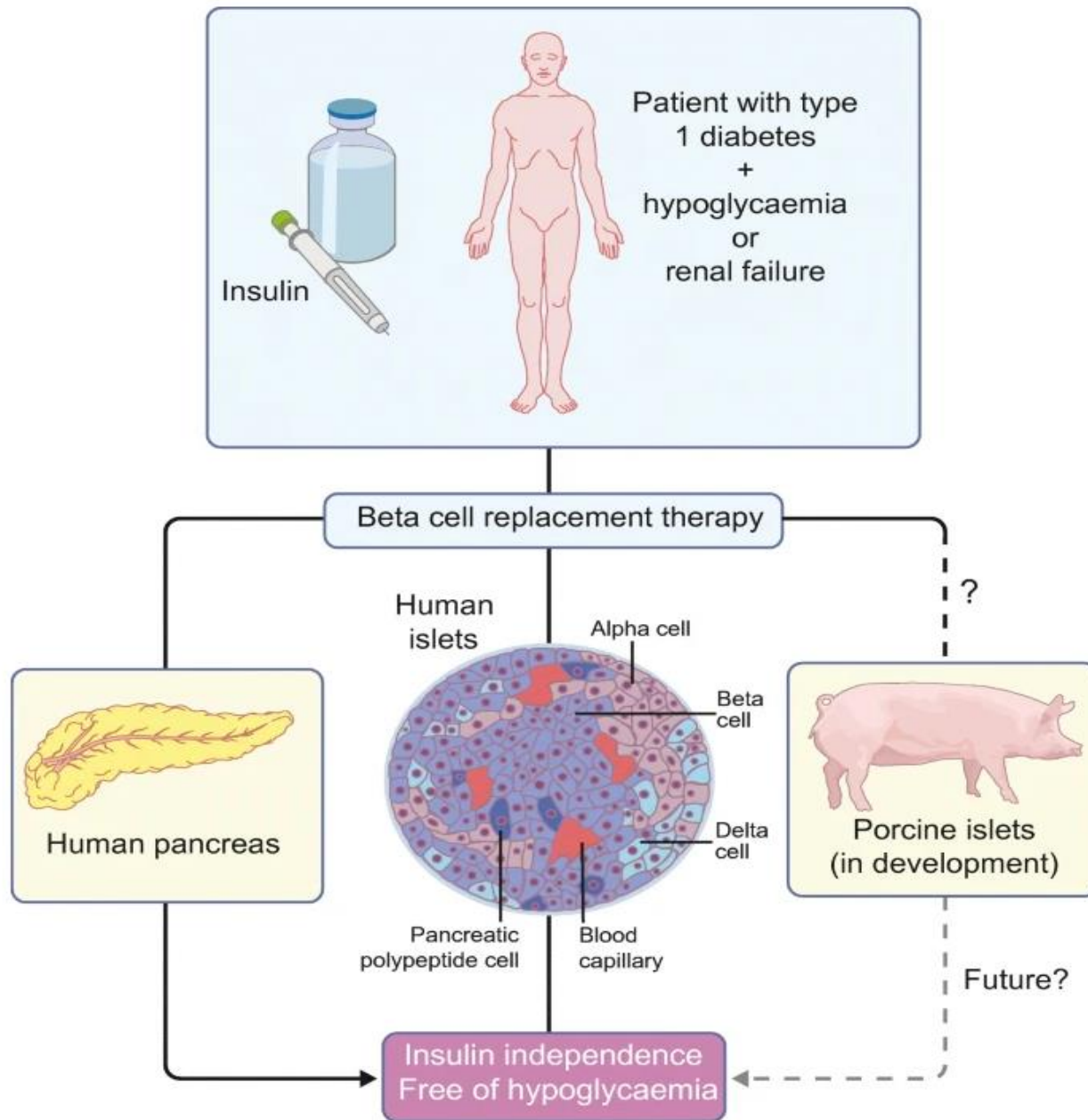


PRZESZCZEPIENIE
TRZUSTKI,
WYSP TRZUSTKOWYCH.



Cukrzyca (Polska 1:200 000)

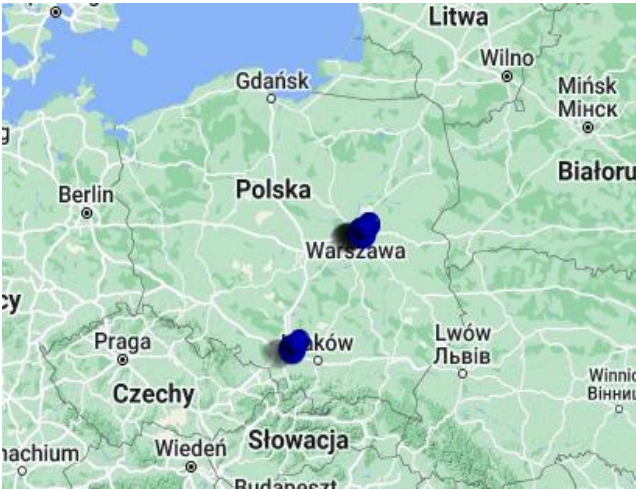
- 5 x częściej choroby oczu – (*niedowidzenie, utrata wzroku*)
- 17 x częściej choroby nerek
- 5 x częściej mikro-i makroangiopatia (*stopa cukrzycowa*)
- 2 x częściej choroby układu krążenia

Powikłania rozwijają się u 30-50% chorych z cukrzycą trwającą 20 lat

Przeszczepienie trzustki

Pierwsze udane przeszczepienie trzustki:

R.Lillehei and W. Kelly 1968 USA
J. Szmidt 1988 Polska



Statystyka przeszczepiania narządów od zmarłych dawców w miesiącach 2024 r.

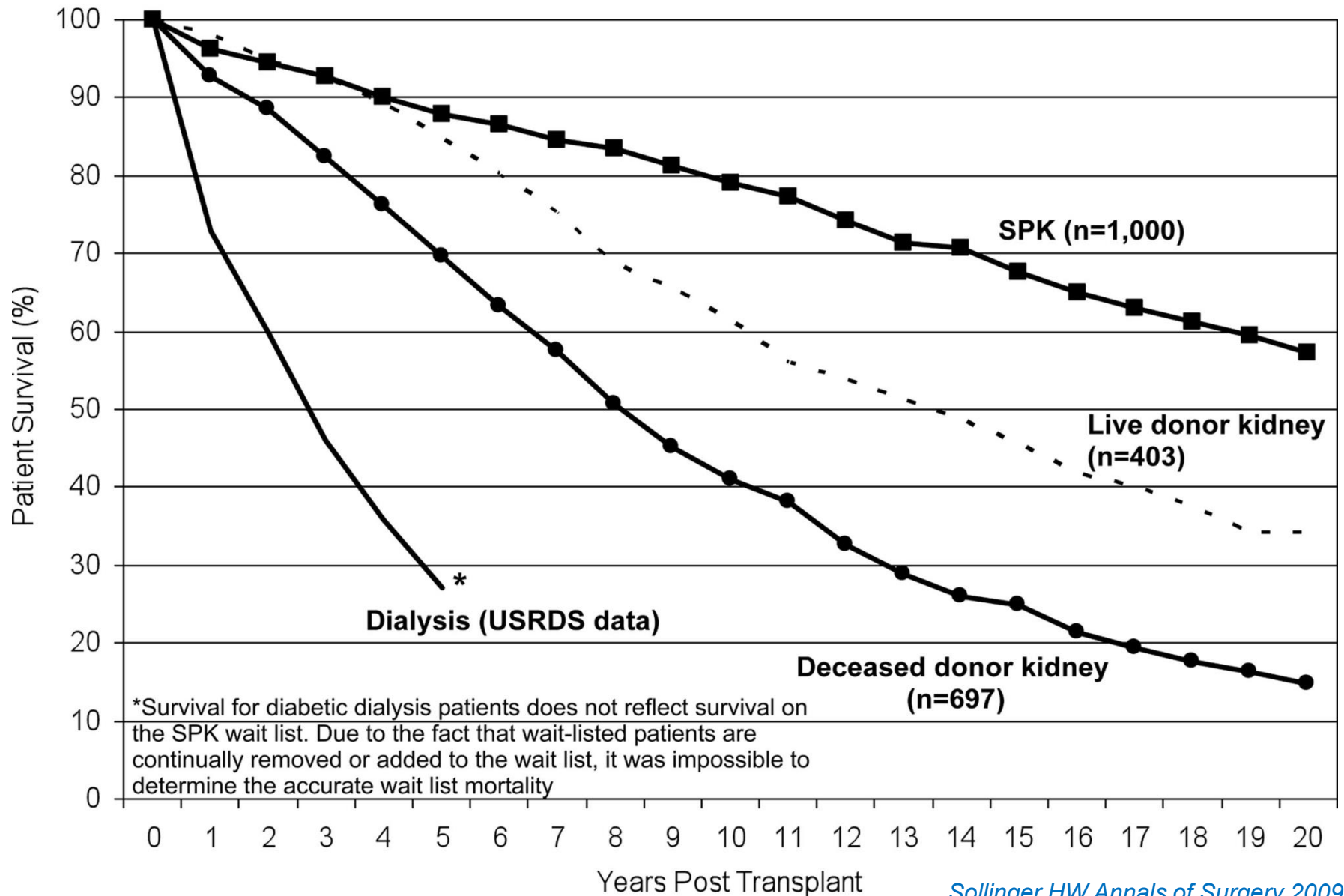
Liczba przeszczepień:

	Nerka	Nerka+ Trzustka	Nerka+ Serce	Nerka+ Wątroba	Nerka+ Płuca	Trzustka	Wątroba	Serce	Płuco	Razem
Styczeń	84	3	-	-	-	1	47	17	14	166
Luty	74	4	-	-	-	1	35	16	11	141
Marzec	96	2	1	1	1	6	53	23	11	194
Kwiecień	113	4	-	-	-	-	69	17	14	217
Maj	80	3	-	2			42	14	10	151
Czerwiec	90	2	-	-	-	1	40	12	7	152
Lipiec	96	4	-	-	-	-	54	12	11	177
Sierpień	113	2	-	1	-	-	66	27	17	226
Wrzesień	91	2	-	-	-	-	51	15	11	170
Październik										
Listopad										
Grudzień										
Razem:	837	26	1	4	1	9	457	153	106	1594

Table 1. Worldwide Development of Pancreas Transplantation Between 2010 to 2014 and 2015 to 2019

	No. of Tx 2010-2014	No. of Tx 2015-2019	% Change
North America (Anglo-American) (Canada, United States)	5578	5369	-4
South America (Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Cuba, Mexico, Peru, Uruguay)	1153	1136	-1
Europe (Austria, Belgium, Belarus, Croatia Czech Republic, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Russia, Slovenia, Spain, Swiss, United Kingdom)	4402	3923	-11
Oceania (Australia, New Zealand)	188	280	+49
Middle East (Israel, Lebanon, Saudi Arabia, Kuwait, Iran, Turkey)	260	245	-6
East Asia (Japan, South Korea, Taiwan)	394	533	+35
Africa (South Africa)	53	28	-47

Patient Survival, Type 1 Diabetics SPK vs. LD vs. DD vs. HD



SPKTx – *simultaneous pancreas-kidney transplant* – jednoczasowe przeszczepienie nerki i trzustki (80-90%)

PAK – *pancreas after kidney*

przeszczepienie trzustki po przeszczepieniu nerki

PTA – *pancreas transplant alone* przeszczepienie samej trzustki

WSKAZANIA DO PRZESZCZEPIENIA TRZUSTKI

SPKTx – cukrzyca typu 1 + PCHN w stadium 5 ($\text{GFR} < 20\text{ml/min}$)
lub rzadziej cukrzyca typu 2 leczona insuliną ≥ 5 lat + postępujące wtórne do
cukrzycy zmiany narządowe w tym PChN w stadium 5, C- peptyd $\leq 2\text{ ng/mL}$, BMI
poniżej 30 kg/m^2 , oraz zapotrzebowanie na insulinę nie przekraczające 1 j/kg

PAK – cukrzyca typu 1 po udanym przeszczepieniu nerki ($\text{eGFR min} > 55\text{ml/min}$)

PTA – cukrzyca typu 1 z prawidłową czynnością nerek ($\text{eGFR min} > 60\text{ml/min}$),
towarzyszacymi częstymi, ostrymi, groźnymi dla życia powikłaniami
metabolicznymi (ciężkie neuroglikopenie, kwasice ketonowe wymagające
hospitalizacji)

OCENA I KWALIFIKACJA BIORCY TRZUSTKI

- wiek biologiczny

- 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.

- Przeciwwskazaniem do PTX jest dodatni cross-match.

Ogólne przeciwwskazania do zabiegu PTX nie różnią się istotnie od przeciwwskazań do przeszczepienia innych narządów.

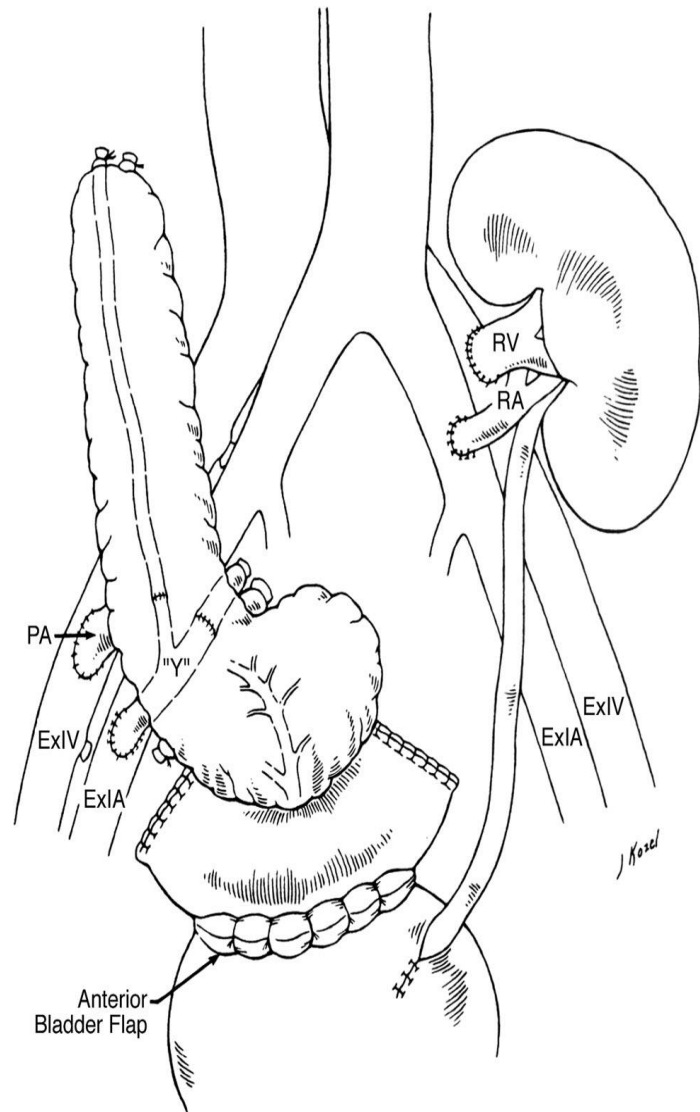
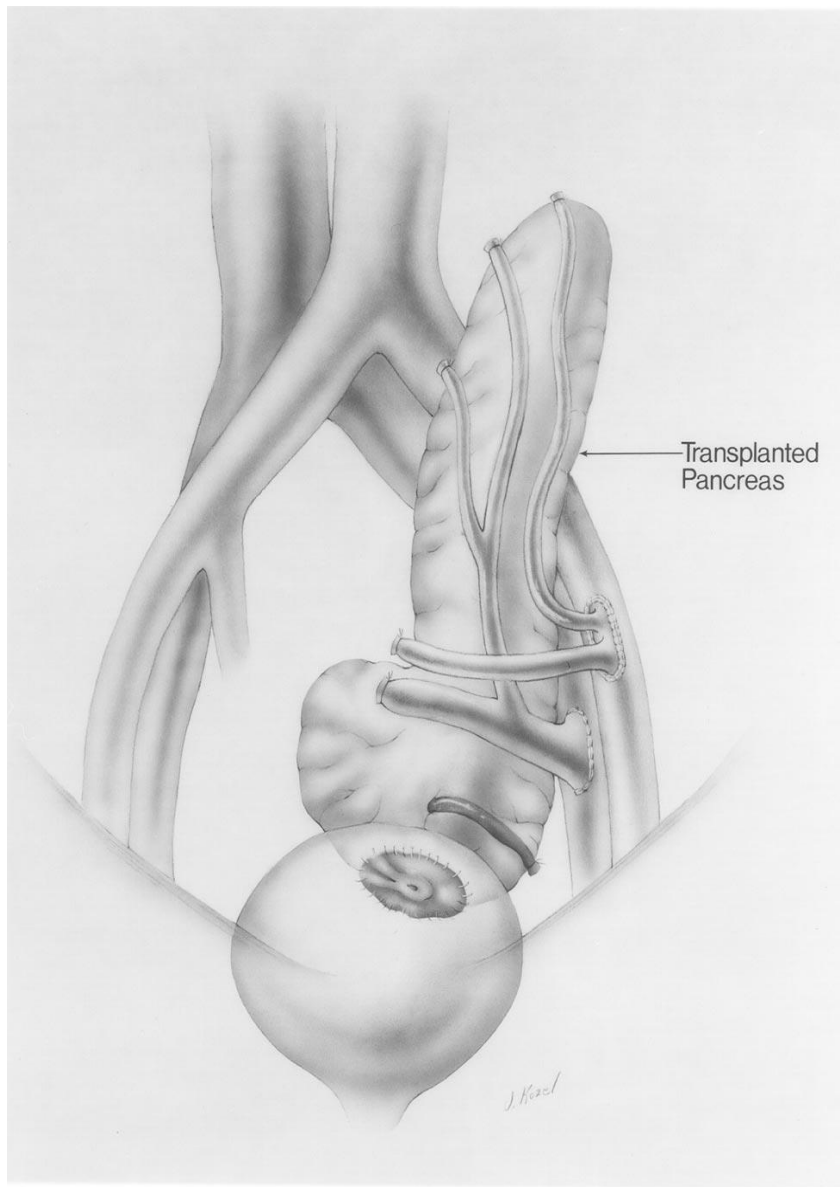
OCENA I KWALIFIKACJA DAWCY TRZUSTKI

Cecha dawcy	1 punkt	2 punkty	3 punkty	4 punkty	6 punktów
Wiek (lata)	-	<30	-	30-40	>40
BMI (kg/m ²)	-	<20	-	20-25	>25
Czas pobytu w OIT (dni)	<3	3-7	>7	-	-
Przebyte ZK (min)	Nie	Tak (<5)	Tak (≥5)	-	-
Stężenie sodu (mmol/l)	<155	155-160	>160	-	-
Aktywność (A) amylazy	A:<130	A:130-390	A:>390	-	-
lub lipazy (L) (U/l)	L:<160	L:160-480	L:>480		
Dawka (nor)adrenaliny (N)	N:Nie	N:<0,05	N:≥0,05	-	-
lub dobuta-/dopaminy (D) (γ)	D:Nie	D:<10	D:≥10		

Każdy dawca z P-PASS (*preprocurement pancreas suitability score*) < 17 pkt. jest traktowany jako potencjalny dawca trzustki

Przeszczepienie trzustki - cele

- przywrócenie kontroli glikemii regulowanej przez sekrecję endogennej insuliny
- zahamowanie progresji powikłań cukrzycy
- poprawa jakości życia



Techniki odprowadzenia soku trzustkowego do pęcherza moczowego .
Zespolenie trzustkowo-dwunastniczo-pęcherzowe .

- możliwość łatwego monitorowania stężenia amylaz jako wykładnika ostrego odrzucania
- ale
- zwiększone ryzyko infekcji
 - duże ryzyko powikłań urologicznych takich jak stany zapalne, krwimocz
 - konieczność dłuższego utrzymania cewnika Foley'a ze względu na konieczność zagojenia się zespolenia
 - konieczność podawania wodorowęglanów i nawodnienia związana z kwasicą i odwodnieniem (utrata wodorowęglanów z sokiem trzustkowym)

Powikłania urologiczne:

Zakażenie układu moczowego

Krwimocz

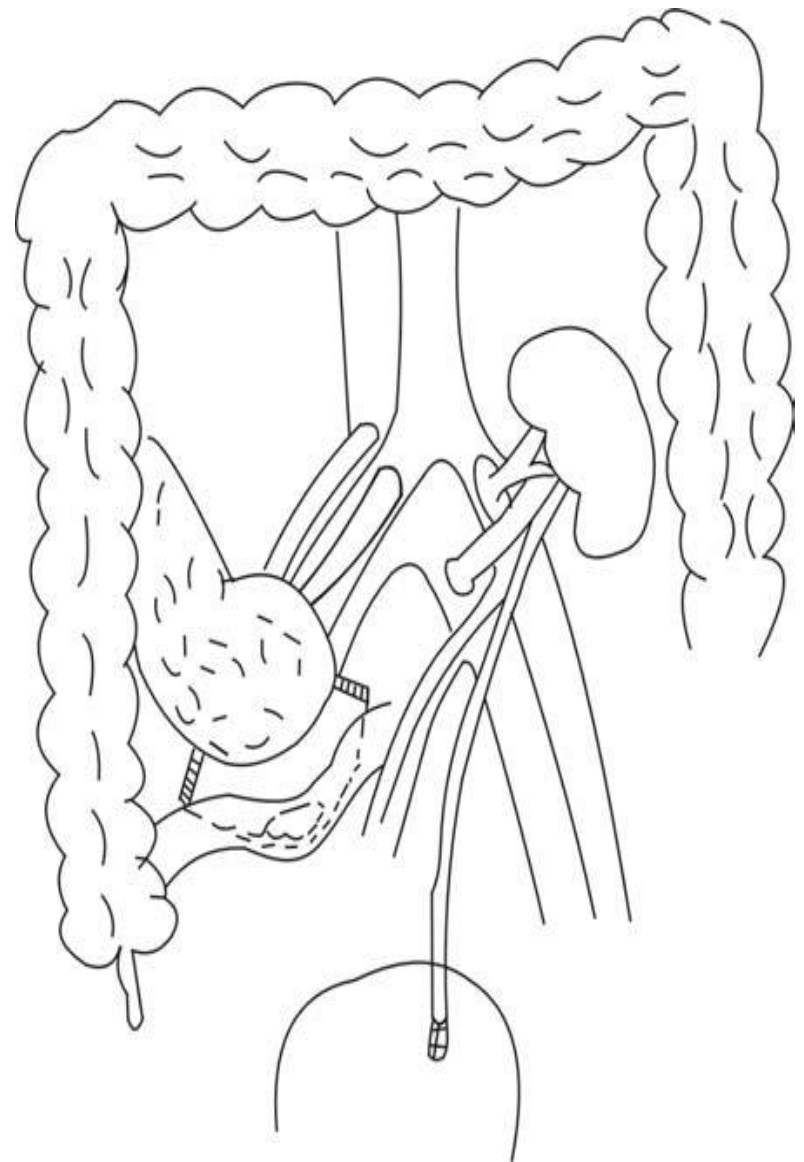
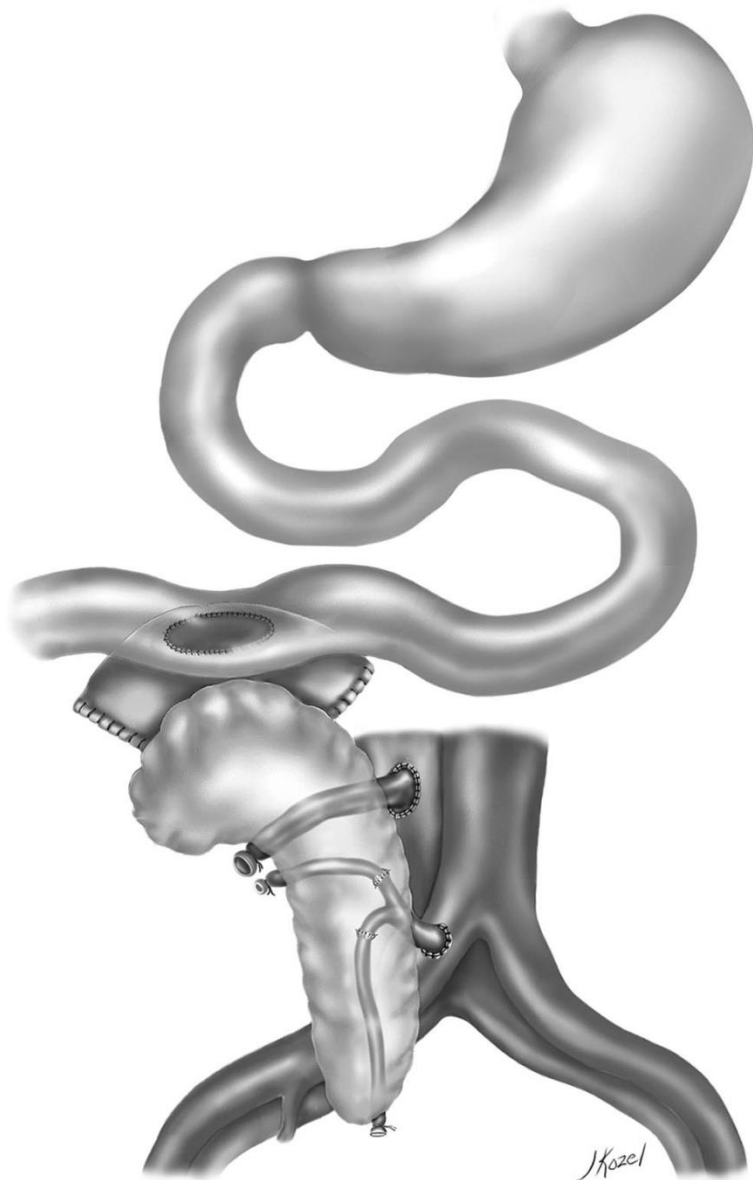
Przetoka pomiędzy segmentem dwunastnicy a pęcherzem

Zwężenie cewki moczowej

Rozerwanie cewki moczowej

Zwężenie moczowodu

Przetoka moczowodowa



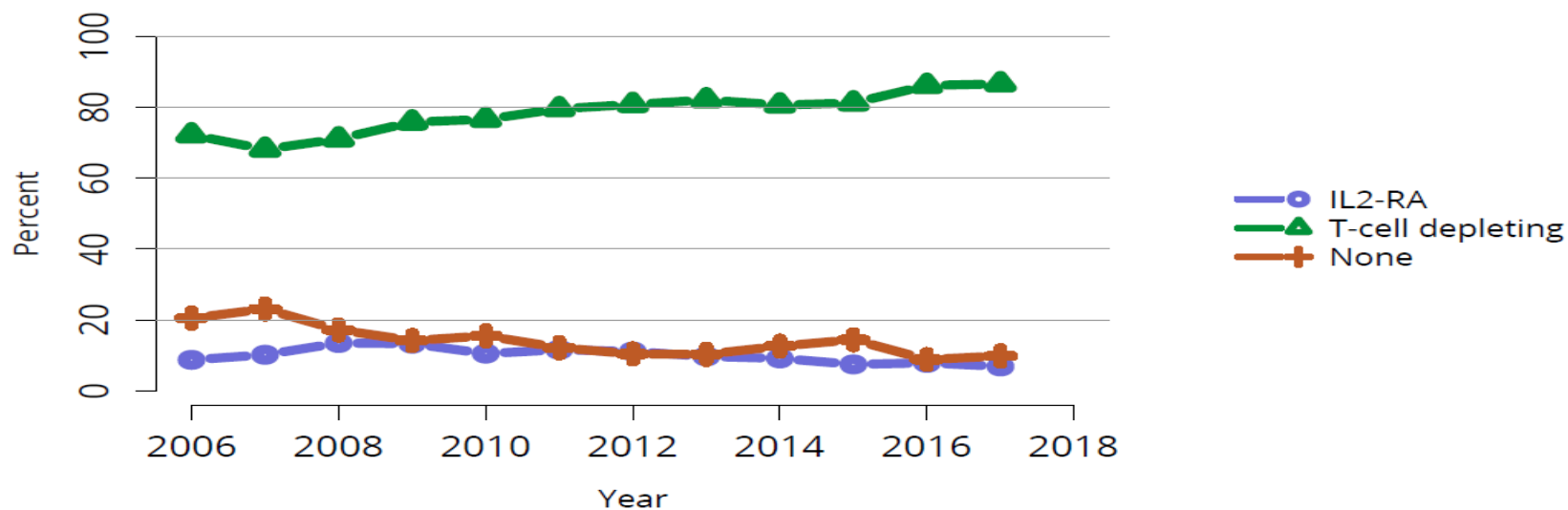
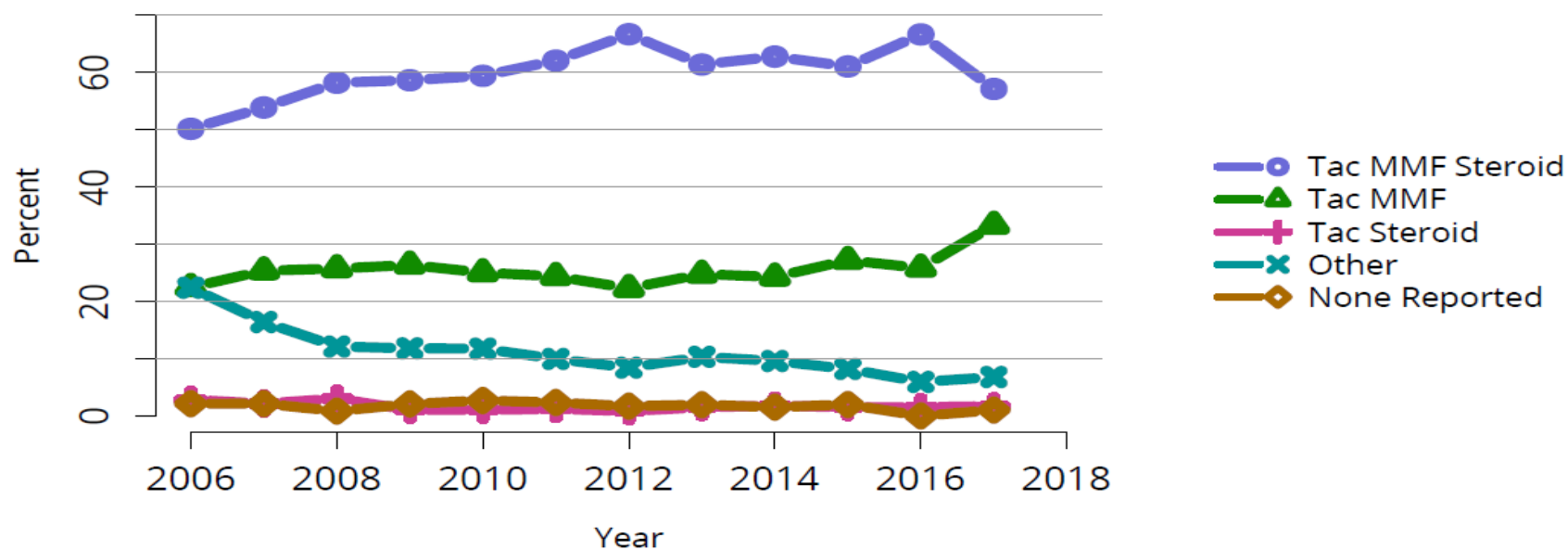
Technika jelitowego odprowadzenia soku trzustkowego. Segment dwunastnicy dawcy jest zespalany sposobem bok do boku jelita czczego lub dystalnie do jelita krętego. Odpływ krwi z trzustki odbywa się poprzez żyłę wrotną zespoloną z żyłą główną dolną lub żyłą biodrową do krążenia systemowego.

mniejsze ryzyko kwasicy metabolicznej i odwodnienia
możliwość szybkiego usunięcia cewnika Foley'a
możliwość wykonania żylnego zespolenia wrotnego

ale

zwiększone ryzyko infekcji okołoperacyjnych w okolicy trzustki
przeciek soku trzustkowego trudny do rozpoznania

LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE



WCZESNE POWIKŁANIA

Przetoka trzustkowa po pęcherzowym odprowadzeniu soku trzustkowego

Przetoka trzustkowa po pierwotnym jelitowym odprowadzeniu soku trzustkowego

Zakrzepica naczyń trzustkowych (8-10%)

Zakrzepica naczyń nerki

Przetoka moczowodowa/zwężenie

Ropień w jamie brzusznej

Zapalenie otrzewnej i zbiornik płynu

Zakażenie rany/rozejście się rany

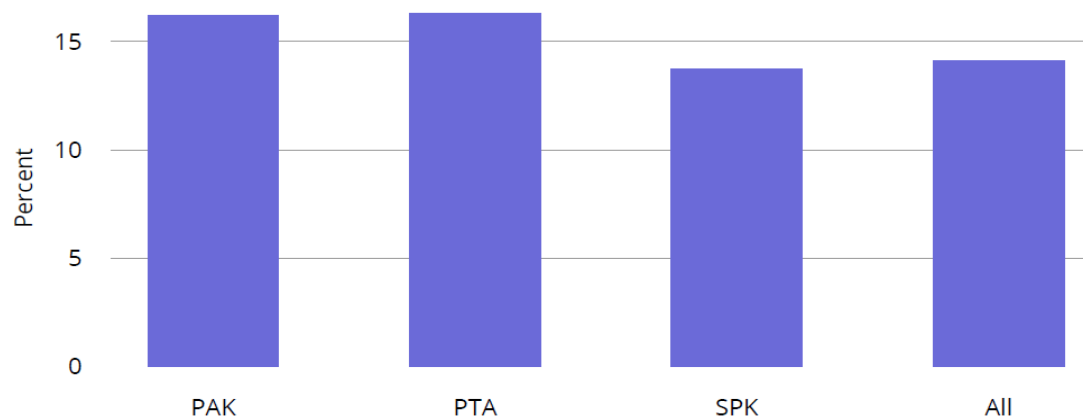
ODRZUCANIE TRZUSTKI

Asynchroniczne odrzucanie nerki i trzustki ok.30%

Objawy biochemiczne w postaci hiperglikemii i spadku stężenia C-peptydu stanowią odzwierciedlenie zaawansowanego procesu immunologicznego.

złotym standardem rozpoznawania ostrego odrzucania trzustki jest biopsja

- przezskórna pod kontrolą USG lub TK,
- endoskopowa (biopsja dwunastnicy dawcy lub biopsja przezdwnastnicza trzustki),
- laparoskopowa lub drogą laparotomii.



ODLEGŁE POWIKŁANIA PO PRZESZCZEPIENIU TRZUSTKI

zgon biorcy z przyczyn sercowo-naczyniowych (główna przyczyna późnej utraty przeszczepionej trzustki)

przewlekłe odrzucanie

powikłania nowotworowe

powikłania infekcyjne

nawrót cukrzycy typu 1 (1,3 – 4,6%) – związany z aktywacją limfocytów T i wytwarzaniem przeciwciał przeciw antygenom wysp Langerhansa: przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD65), fosfatazom tyrozyny (IA-2), transporterowi cynku 8 (ZnT8)

Analysis of Rejection, Infection and Surgical Outcomes in Type I versus Type II Diabetic Recipients after Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation

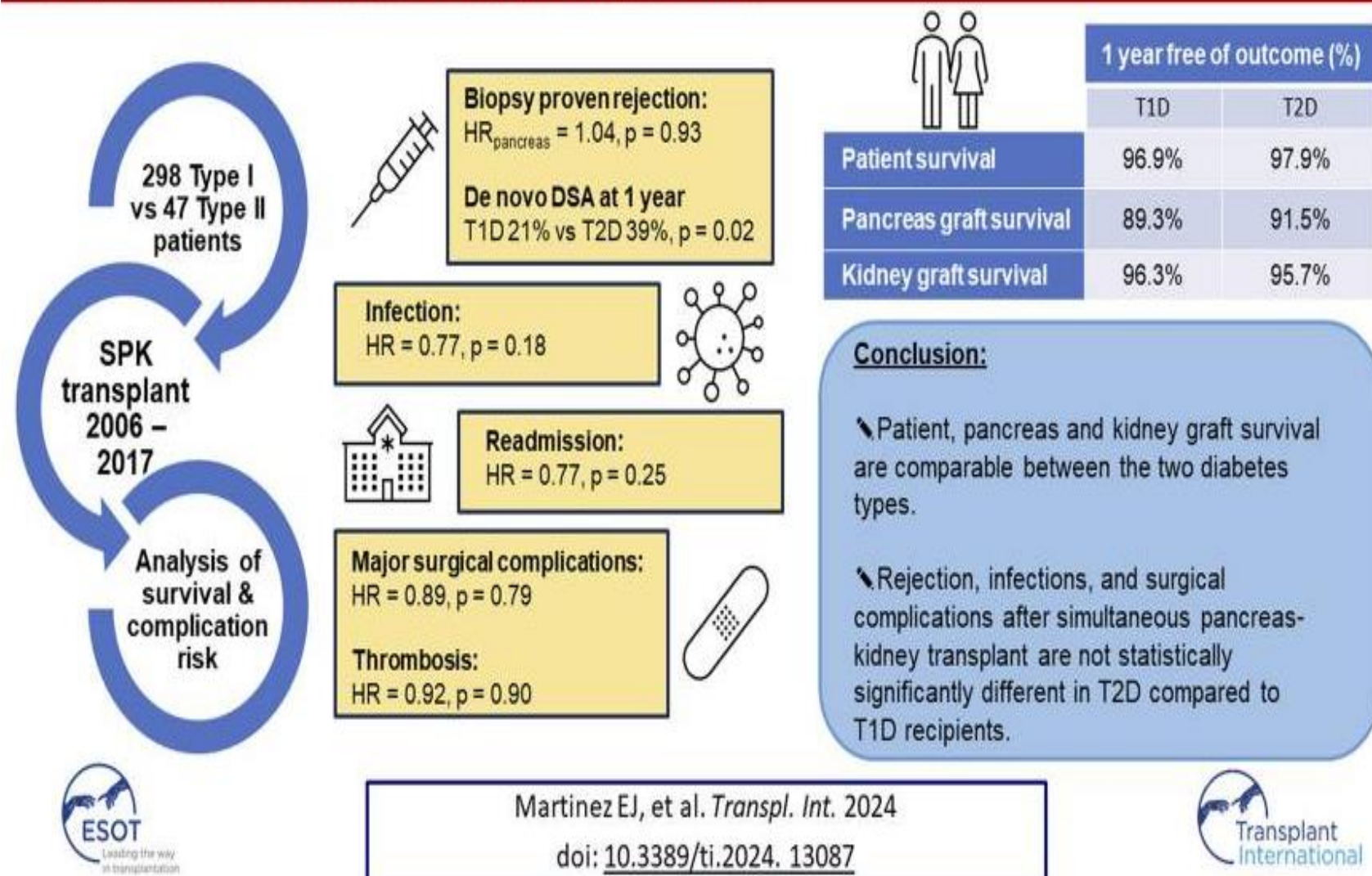


TABELA 4. WYNIKI PRZESZCZEPIANIA NEREK Z TRZUSTKĄ W LATACH 1988 – 2018 - WSZYSTKIE OŚRODKI

Badany okres	Liczba biorców objętych obserwacją		Liczba i % zbadanych biorców (kompletność)		Przeżycie biorcy (Liczba i %)		Przeżycie obu przeszczepów (Liczba i %)		Przeżycie przeszczepu nerki (Liczba i %)		Przeżycie przeszczepu trzustki (Liczba i %)	
	1988-2007	2008-2018	1988-2007	2008-2018	1988-2007	2008-2018	1988-2007	2008-2018	1988-2007	2008-2018	1988-2007	2008-2018
3 mies.	201	292	201	291	171	267	132	228	166	248	134	237
			100%	99%	85%	92%	66%	78%	83%	85%	67%	81%
12 mies.	201	273	201	273	157	244	120	197	146	223	121	207
			100%	100%	78%	89%	60%	72%	73%	82%	60%	76%
5 lat	201	155	201	155	146	118	95	87	128	101	104	94
			100%	100%	73%	76%	47%	56%	64%	65%	52%	61%
10 lat	201	-	201	-	124	-	75	-	102	-	83	-
			100%	-	62%	-	37%	-	51%	-	41%	-
15 lat	104	-	104	-	47	-	27	-	35	-	31	-
			100%	-	45%	-	26%	-	34%	-	30%	-
20 lat	44	-	44	-	8	-	4	-	4	-	4	-
			100%	-	18%	-	9%	-	9%	-	9%	-

TABELA 5. WYNIKI PRZESZCZEPIANIA TRZUSTKI W LATACH 2004 – 2018 – WSZYSTKIE OŚRODKI

Badany okres	Liczba biorców objętych obserwacją	Liczba i % zbadanych biorców (kompletność)	Przeżycie biorcy (Liczba i %)	Przeżycie przeszczepu (Liczba i %)
3 mies.	56	56	54	50
		100%	96%	89%
12 mies.	55	55	53	47
		100%	96%	85%
5 lat	16	16	15	12
		100%	93%	75%

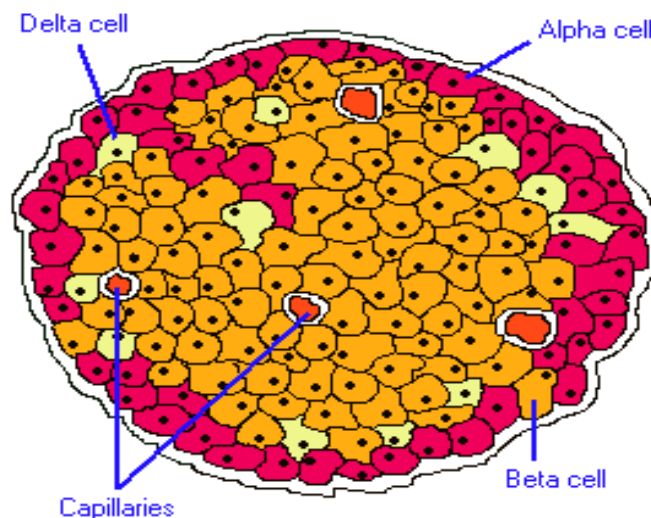
Przeszczepienie wysp trzustkowych

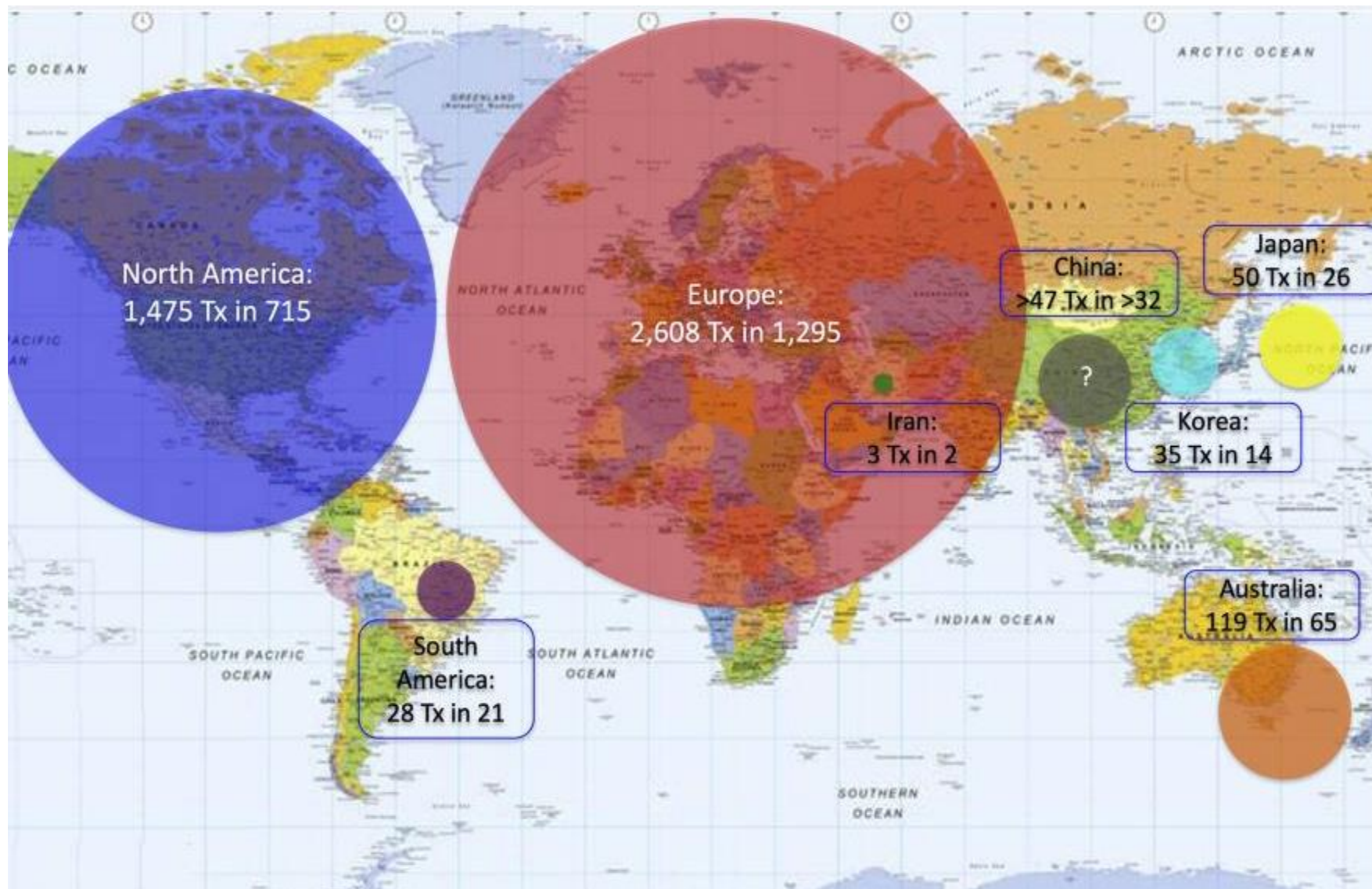
1869 – pierwsza identyfikacja wysp trzustkowych przez niemieckiego patologa P.Langerhansa.

1965 - pierwsza izolacja wysp trzustkowych z trzustki świnki morskiej przez polskiego histologa S Moskalewskiego

1974 - pierwsze przeszczepienie izolowanych wysp allogenicznym trzustki (Sutherland D, Najarian J).

1990 - opracowanie powtarzalnej metody izolacji wysp trzustkowych (C. Ricordi)







WSKAZANIA DO PRZESZCZEPIENIA WYSP TRZUSTKOWYCH

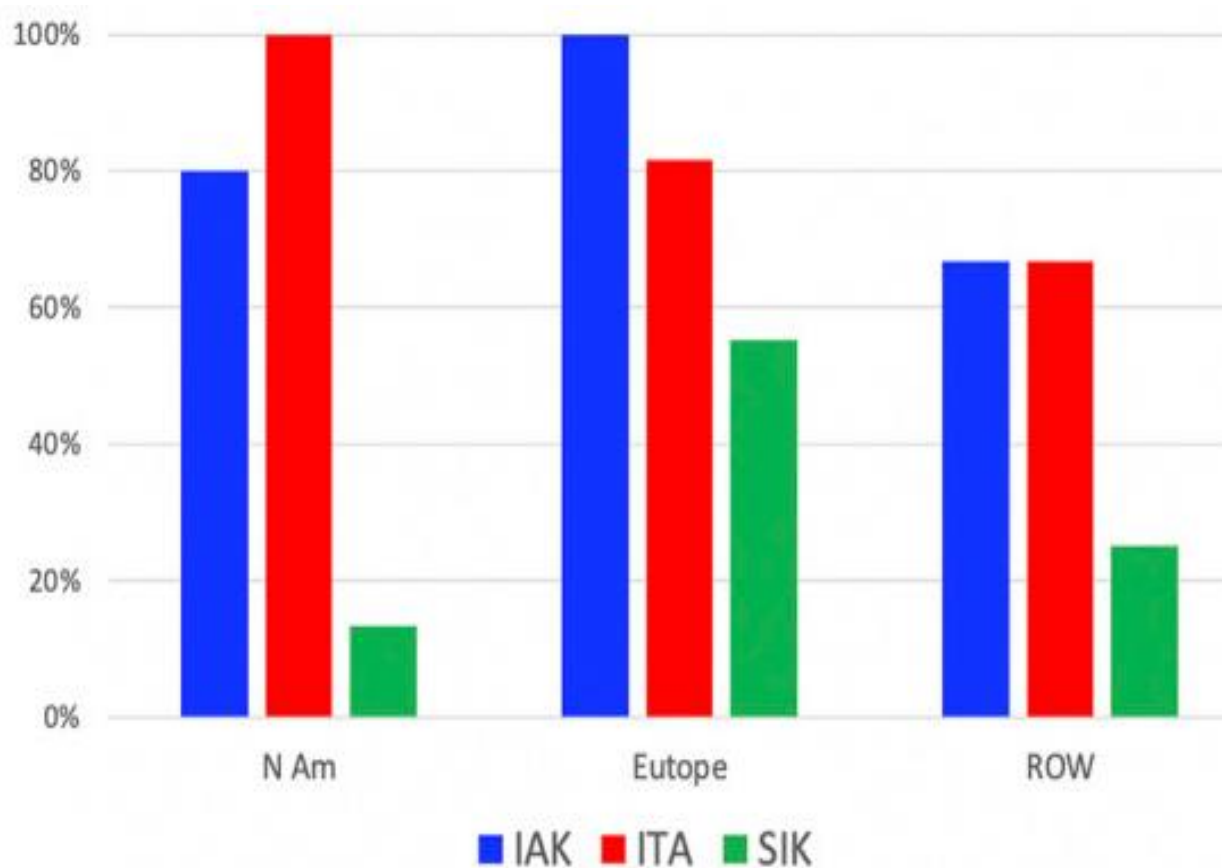
- Cukrzyca typu 1, przynajmniej 5 lat trwania z ≥ 1 towarzyszącym powikłaniem:
 - epizody hipoglikemii ($<65\text{mg/dl}$) bez objawów poprzedzających lub z objawami niedocukrzenia centralnego układu nerwowego LUB
 - labilność metaboliczna rozumiana jako przynajmniej dwa epizody ciężkiej hipoglikemii lub przynajmniej dwie hospitalizacje z powodu kwasicy ketonowej w ciągu roku LUB
 - hemoglobina glikowana (HbA1c) powyżej 7% mimo prowadzenia intensywnej insulinoterapii
 - C-peptyd podstawowy i po stymulacji ($< 0,1\text{nmol/ml}$)
- Przewlekłe zapalenie trzustki z zespołem bólowym nie poddającym się leczeniu przeciwbólowemu, wyniszczenie.

PRZECIWWSKAZANIA DO PRZESZCZEPIENIA WYSP TRZUSTKOWYCH

- Stan po transplantacji innego niż nerka narządu
- Ciężkie, współistniejące schorzenia układu sercowo-naczyniowego: zawał serca przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy; niewydolność serca z frakcją wyrzutową poniżej 30%
- Klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min
- Niestabilna lub nieleczona proliferacyjna retinopatia cukrzycowa
- Marskość wątroby
- Pozytywny *cross-match*

Ogólne przeciwwskazania do zabiegu przeszczepienia wysp nie różnią się istotnie od przeciwwskazań do przeszczepienia innych narządów

ITA, islet transplant alone; przeszczepienie samych wysp trzustkowych
SIKTx, simultaneous islet kidney transplantation, przeszczepienie wysp trzustkowych wraz z przeszczepieniem nerki
IAK, islet after kidney transplantation przeszczepienie wysp trzustkowych po przeszczepieniu nerki



OCENA I KWALIFIKACJA BIORCY WYSP TRZUSTKOWYCH

-Wiek: 25-50 lat

-BMI <28

-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.

-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.

Przeszczepienie wysp trzustkowych - cele

- stabilizacja glikemii lub poprawa kontroli glikemii
- redukcja epizodów hipoglikemii
- zahamowanie progresji powikłań cukrzycy
- poprawa jakości życia
- utrzymywanie HbA1c < 7%, C-peptyd na czczo > 0,3 ng/ml.

Izolacja wysp trzustkowych

Retrieval
Organ
preservation



Cleaning
Duct cannulation
Enzyme injection



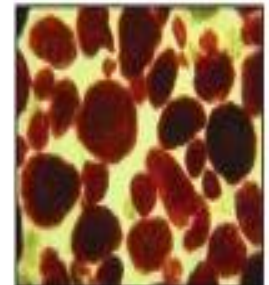
Enzymatic
digestion
Mechanical
digestion



Filtration
Cobe run



Plating
Quality control
- viability
- count
- sterility



Z miliona wysp, które przeciętnie znajdują się w trzustce, zwykle udaje się wyizolować około 300–500 tys. IEQ. (ekwiwalentów wyspowych)
50-70% traconych w procesie oczyszczania,
Pełna insulinoniezależność = co najmniej 5000 IEQ/kg mc.

Przeszczepienie wysepek trzustkowych



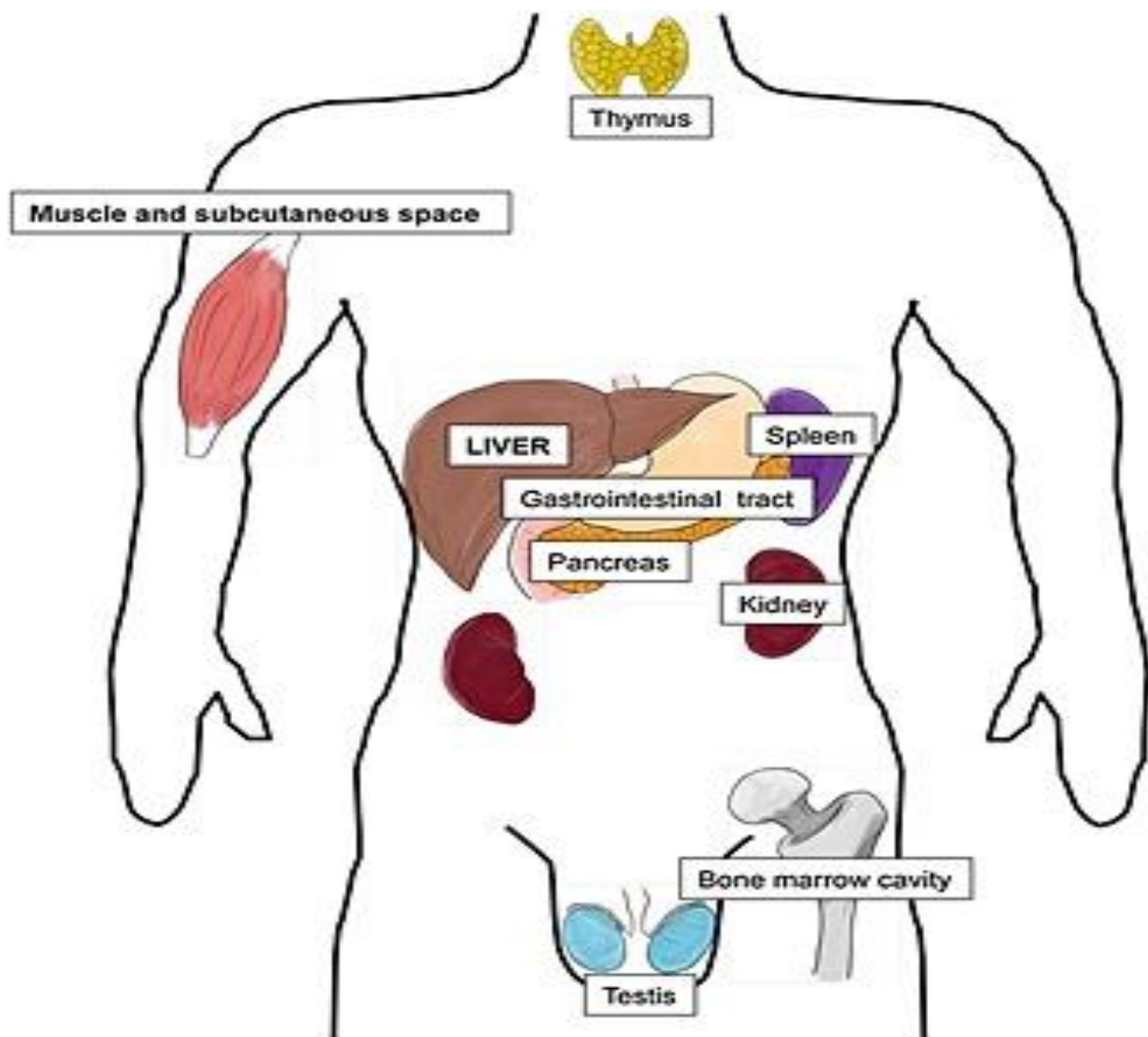
Infuzja wysepek trzustkowych zawieszonych w płynie zawierającym ludzkie albuminy i heparynę do żyły wrotnej chorego.

Cewnik do żyły wrotnej wprowadza się przezskórnie i przezwątrobowo w znieczuleniu miejscowym pod kontrolą ultrasonografii i fluoroskopii lub w trakcie minilaparotomii w znieczuleniu ogólnym przez gałęzie żył okężniczych.



Po przetoczeniu wysp trzustkowych do układu wrotnego wątroby wysepki wędrują do wątroby, gdzie osiadają, wbudowują się w tkankę wątroby i podejmują funkcję endokrynną.

- Bezpośrednio po transplantacji dochodzi do gwałtownej aktywacji krzepnięcia i komplementu z agregacją płytek na powierzchni wysp i następowym naciekiem limfocytów [*instant blood mediated inflammatory reaction (IBMIR)*]., reakcja może doprowadzić do uszkodzenia znacznej ilości wysp — nawet do 50%



LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE

Protokół z Edmonton:
leczenie indukcyjne z zastosowaniem przeciwciał
+ mTORi + takrolimus

POWIKŁANIA

Zakrzepica żyły wrotnej (3%) –ryzyko proporcjonalne do ilości podanych wysp

Uszkodzenie narządów jamy brzusznej

Krwawienie

Zakażenia komórek wysp trzustkowych

Hipoglikemia

Nieuzyskanie insulinoniezależności lub jej utrata w przebiegu procesów immunologicznych; przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD) oraz przeciwwyspowych (ICA), z możliwą dominacją mechanizmu cytotoksyczności komórkowej lub odrzucanie w mechanizmie zarówno komórkowym, jak i humoralnym.

	Przeszczepienie trzustki	Przeszczepienie wysp trzustkowych
insulinoniezależność	70%/5lat	25-50% /5lat
przeżycie przeszczepu (C-peptyd > 0.3 ng/mL, bez ostrych neuroglikopenii)	70%/5lat	70%/5lat
powikłania	Ryzyko powikłań pooperacyjnych wczesnych i odległych	Bardzo niskie ryzyko powikłań
rokowanie w zależności od metody transplantacji	SPKTx > PTA = PAK	ITA = IAK = SIKTx

39. letnia kobieta z wywiadem cukrzycy typu 1 od 26 lat.

SNN w przebiegu cukrzycowej choroby nerek

CADO, na liście oczekujących na transplantację ok. 2 lat

Epizody neuroglukopenii > 2 x w m-cu, HbA1c 10–12%, mimo prowadzenia leczenia z wykorzystaniem pompy insulinowej.

Inne rozpoznania: wtórna nadczynność przytarczyc, nadciśnienie tętnicze, hyperlipidemia, bez czynników ryzyka zakrzepicy.

W wyniku koronarografii stwierdzono rozsiane zmiany miażdżycowe we wszystkich naczyniach, hemodynamicznie nieistotne

? LDkTx

? DDkTx

? SPkTx

? PAK

? PTA

? ITA

? SIKTx

? IAK

39. letnia kobieta z wywiadem cukrzycy typu 1 od 26 lat.
SNN w przebiegu cukrzycowej choroby nerek
CADO, na liście oczekujących na transplantację ok. 2 lat
Epizody neuroglikopenii > 2 x w m-cu, HbA1c 10–12%, mimo prowadzenia leczenia
z wykorzystaniem pompy insulinowej.

Inne rozpoznania: wtórna nadczynność przytarczyc, nadciśnienie tętnicze,
hyperlipidemia, bez czynników ryzyka zakrzepicy.
W wyniku koronarografii stwierdzono rozsiane zmiany miażdżycowe we wszystkich
naczyniach, hemodynamicznie nieistotne

SPKTx

43.letni mężczyzna chorujący na cukrzycę typu 1 od 5 roku życia
SNN w przebiegu cukrzycowej choroby nerek
HD, na liście oczekujących na transplantację od 5 lat
Kilka razy w miesiącu epizody neuroglikopenii z nieświadomością hipoglikemii.

Inne rozpoznania: Stan po implantacji trzech stentów do prawej tętnicy wieńcowej z powodu istotnego hemodynamicznie zwężenia, rozsiane zmiany miażdżycowe we wszystkich naczyniach wieńcowych. Zaawansowana miażdżyca tętnic kończyn dolnych. Stan po implantacji po jednym stencie do tętnic w obrębie lewego i prawego uda. Stan po leczeniu operacyjnym zaćmy lewego oka oraz obustronnej retinopatii cukrzycowej.

- ? LDKTx
- ? DDKTx
- ? SPKTx
- ? PAK
- ? PTA
- ? ITA
- ? SIKTx
- ? IAK

43.letni mężczyzna chorujący na cukrzycę typu 1 od 5 roku życia
SNN w przebiegu cukrzycowej choroby nerek
HD, na liście oczekujących na transplantację od 5 lat
Kilka razy w miesiącu epizody neuroglikopenii z nieświadomością hipoglikemii.

Inne rozpoznania: Stan po implantacji trzech stentów do prawej tętnicy wieńcowej z powodu istotnego hemodynamicznie zwężenia, rozsiane zmiany miażdżycowe we wszystkich naczyniach wieńcowych. Zaawansowana miażdżycza tętnic kończyn dolnych. Stan po implantacji po jednym stencie do tętnic w obrębie lewego i prawego uda. Stan po leczeniu operacyjnym zaćmy lewego oka oraz obustronnej retinopatii cukrzycowej.

IAK/SIKTx