

Transplantace pankreatu: současný stav a výhledy do budoucna

František Saudek^{1,2}, Peter Girman^{1,2}, Květoslav Lipár³, Petr Bouček^{1,2}, Radka Kožnarová^{1,2}, Matěj Kočík³

¹Klinika diabetologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. František Saudek, DrSc.

²Centrum diabetologie, přednostka prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

³Klinika transplantací chirurgie IKEM Praha, přednosta doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS

Souhrn

Během posledních 30 let se transplantace pankreatu stala rutinním postupem, který je zvláště vhodný pro pacienty s diabetem 1. typu, kteří současně podstupují transplantaci ledviny. Zlepšuje kvalitu života a v porovnání s transplantací samotné ledviny zlepšuje dlouhodobé přežívání. Poskytuje nezávislost na inzulínu s téměř normální glukózovou tolerancí, uvolnění diety, klid od hypoglykemií a možnost zastavení postupu nebo dokonce regrese mikroangiopatických komplikací. Samostatně se transplantace pankreatu provádí zejména u vybraných pacientů s rekurentními epizodami těžkých hypoglykemií při syndromu porušeného vnímání hypoglykemie nebo jako následný výkon u příjemců s funkčním štěpem ledviny od zemřelého či žijícího dárce. 5leté přežívání funkce štěpu pankreatu činí při kombinované transplantaci, transplantaci samotného pankreatu či transplantaci pankreatu následně po ledvině více než 75, 50 a 62 %. V rozporu se zlepšujícími se výsledky je určitá stagnace počtu výkonů v některých evropských zemích a v USA. Ačkoliv se na tom podílí také horší kvalita dárců, zavádění ostrůvkové transplantace jako méně invazivní procedury a naděje v technologická řešení, hlavní příčina spočívá v nedostatečném povědomí o současné úspěšnosti a menším počtu pacientů na čekací listině. ČR se v oblasti transplantací léčby diabetu tradičně řadí k neaktivnějším zemím. Pro pacienty jsou s ohledem na klinickou potřebu k dispozici různé varianty včetně transplantace Langerhansových ostrůvků.

Klíčová slova: diabetes mellitus – diabetická nefropatie – imunosuprese – transplantace ledviny – transplantace pankreatu

Pancreas transplantation: State of the art and future prospects

Summary

During the past 30 years pancreas transplantation evolved into a routine procedure especially suitable for type 1 diabetic recipients undergoing simultaneously kidney transplantation significantly improving quality of life and life expectancy as compared with kidney only recipients. It provides insulin independence with near-normal glucose control without special dietary restriction, freedom from hypoglycemia and chance for halting or regression of microangiopathic diabetes complications. As a separate procedure, pancreas transplantation is carried out mainly in selected subjects suffering from severe hypoglycemic episodes and impaired hypoglycemia awareness or as a subsequent procedure in type 1 diabetic kidney recipients from both cadaveric or living donors. Five-year insulin independence rate following combined pancreas and kidney, pancreas only and pancreas after kidney procedures currently exceed 75, 50 and 62 %, respectively. Though the outcomes still continue to improve, the rate of pancreas transplants has reached a plateau in several European countries or even declines in the United States. Main reasons for that include fewer referrals from diabetes specialist, decreased donor quality, introduction of islet transplantation as a less invasive procedure but probably most of all probably insufficient information on the latest progress and trends achieved in this area. In the area of transplant therapy of diabetes Czech Republic traditionally ranks to the most active countries providing different transplant options according to individual clinical needs including islet transplantation.

Key words: diabetes mellitus – diabetic nephropathy – immunosuppression – kidney transplantation – pancreas transplantation

Úvod

Jako jedna z možností substituce inzulínu se logicky nabízí transplantace tkáně produkující inzulín. Typicky se jedná o diabetes mellitus 1. typu, který vzniká selektivní, zpravidla autoimunitní destrukcí B buněk Langerhansových ostrůvků. To následně vede k úplné závislosti na farmakologicky podávaném inzulínu, jehož forma podávání se snaží napodobit fyziologickou regulaci glykemie. Podobná situace může také nastat v některých případech diabetu 2. typu, a to dojde-li k úplnému vyčerpání B buněk. V úvahu připadají také některé případy geneticky podmíněného diabetu typu MODY či stavu po pankreatektomii.

I při použití moderních technologických postupů glykemie značně kolísají a dlouhodobá hyperglykemie mívá za následek rozvoj pozdních orgánových komplikací. Těsná metabolická kontrola (které dnes odpovídá doporučená hodnota glykovaného hemoglobinu do 53 mmol/mol) sice prokazatelně zmírňuje mikroangiopatické komplikace a kardiovaskulární [1] i celkovou mortalitu [2,3], ale dosáhnout takto nízkých hodnot se podaří málokdy, a to ještě za cenu zvýšeného rizika závažných hypoglykemií [4].

Fyziologická regulace hladiny krevního cukru je velmi delikátní a kromě inzulínu zahrnuje souhru dalších hormonů a metabolických faktorů, jejichž fungování je při výpadku inzulínu také narušeno. Limitem inzulínové léčby se stává zejména nebezpečí hypoglykemie, jejíž rozpoznávání se v průběhu léčby zhoršuje a symptomy se objevují často až při kriticky nízkých hodnotách. Cílem transplantace pankreatu je proto bezpečně obnovení normálních hodnot glykemie poskytnutím dostatečného množství tkáně produkující inzulín, která je schopna v každý okamžik reagovat na aktuální metabolické požadavky organismu, a to právě bez rizika hypoglykemie.

Na rozdíl od jiných orgánových transplantací tato operace sice nezachraňuje bezprostředně život, ale osvobozuje pacienta od pravidelných injekcí inzulínu, neustálého monitorování glykemií a přizpůsobování diety. Dlouhodobě normalizovaná glykemie dává předpoklad pro zpomalení rozvoje, zastavení či v některých případech i pro regresi mikrovaskulárních komplikací. Týká se to např. retinopatie, neuropatie a nefropatie. Indikace transplantace pankreatu však musí být posuzována s ohledem na možná rizika, která plynou nejen ze samotného chirurgického zákroku, ale také z dlouhodobé imunosupresivní léčby. Úkolem imunosupresivní léčby je zabránit nejen odhojování alogenní tkáně, ale také rekurenci autoimunitního procesu vůči B buňkám.

Výběr pacientů

Transplantace pankreatu se provádějí zejména v **kombinaci s transplantací ledvin**. Diabetická nefropatie je dnes totiž nejčastější příčinou chronické renální insuficience v dospělosti a postihuje v průběhu života asi 20–30 % všech diabetiků 1. typu. Podle Koordinačního střediska transplantací bylo v roce 2013 zařazeno do čekací listiny pro transplantaci ledviny v ČR z celkového počtu 763 osob 13 % diabetiků. V 7 % se jednalo

o diabetiky 1. typu (samostatně či spolu s pankreatem) a v 6 % o diabetiky 2. typu. Není-li z různých důvodů transplantace provedena včas, je díky pokročilým komplikacím a obtížné kompenzaci diabetu přežívání takových pacientů při dialyzační léčbě horší než u většiny ostatních čekatelů a po 48 měsících klesá pod alarmující 40 % [5,6].

Po úspěšné kombinované transplantaci je nejen ukončena dialýza a vyřešena jinak obtížná kontrola diabetu, ale ve srovnání s dialyzační léčbou klesá riziko nitroočního krvácení u pokročilých forem diabetické retinopatie, zlepšují se symptomy autonomní i periferní diabetické neuropatie [7]. Dlouhodobé přežívání je lepší než při transplantaci samotné ledviny od zemřelého a po 5–10 letech je dokonce lepší než po transplantaci ledviny od žijícího dárce [8].

Transplantaci pankreatu je také možné provést **po předchozí úspěšné transplantaci ledviny**, ať již od zemřelého či žijícího dárce. Operace je na rozdíl od předchozí kategorie příjemců zpravidla kratší a provádí se za podmínek dobré funkce ledviny a již zavedené imunosupresivní léčby. Nevýhodou je pak další operační riziko a aditivní nebezpečí rejekce, protože orgány pocházejí od dvou různých osob. Kritickou úlohu však pro diabetického příjemce hraje čekací doba. Ta může být zcela eliminována nebo zkrácena při **transplantaci ledviny od žijícího dárce**, ať již pokrevně příbuzného či nepříbuzného. Preemptivní transplantace (před zahájením dialýzy) od žijícího dárce rozšiřuje celkovou dostupnost transplantace i pro další příjemce v čekací listině, zajišťuje odpovídající kvalitu štěpu, zkracuje dobu studené ischemie a mezi příbuznými zvyšuje antigenní shodu. Pokud je k dispozici žijící dárce a není-li diabetes mimořádně nestabilní, představuje pro většinu diabetiků 1. typu v konečném stadiu nedostatečnosti ledvin optimální řešení. Transplantaci pankreatu od zemřelého dárce je pak možné uskutečnit v pozdějším období.

Transplantace samotného pankreatu nebo v současné době rovněž i transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků by mohly pro léčbu diabetu představovat dobré řešení, protože nově nastolená fyziologická regulace metabolismu glukózy má šanci předejít vzniku pozdních komplikací diabetu. Tak tomu ale v současné době není, a pokud se nepodaří objevit náhradní obnovitelný zdroj tkáně produkující inzulín, ani v dohledné budoucnosti nebude. Počet transplantací je totiž limitován dostupností vhodných pankreatů od zemřelých dárců, pro které navíc platí omezení z hlediska věku, metabolismu a obezity. Podle současných odběrových kritérií se v ČR vyskytne asi 70 vhodných dárců pankreatu pro orgánovou či ostrůvkovou transplantaci.

Izolovaná transplantace pankreatu je proto v současné době vyhrazena zejména pro nemocné s diabetem 1. typu, u kterých prokazatelně selhává léčba inzulínem a je provázena epizodami těžkých hypoglykemií a ketoacidózy spolu s rozvojem mikroangiopatických komplikací, a to navzdory využití dostupných technologických pomůcek a edukace. Rekurentní hypoglykemie

jsou spojeny se značnou morbiditou i mortalitou [9] a mohou být příčinou smrti u 4–10 % případů diabetiků 1. typu [10,11]. Hlavním rizikovým faktorem pro vznik rekurentních těžkých hypoglykemií je syndrom porušeného vnímání hypoglykemie. Dalším rizikovým faktorem je úplná nepřítomnost alespoň zbytkové inzulínové sekrece [12]. To vysvětluje, proč je v léčbě problematických hypoglykemií úspěšná i **transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků**, která nemusí bezprostředně vést k úplné nezávislosti na zevním inzulínu [6,13].

Současné výsledky

Technika transplantace pankreatu se dlouho vyvíjela a vždy se potýkala se způsobem ošetření zevní pankreatické sekrece [14,15]. Selhání funkce do 3 měsíců, zpravidla z technických příčin, se snížilo v USA od roku 2002 během následujících 10 let z 12,4 na 7,6 % [16] a podobně tomu bylo i v IKEM Praha [6], takže dlouhodobé výsledky jsou nyní již obdobné jako u ostatních solidních orgánů, i když dosud trvají určité rozdíly mezi kategoriemi příjemců. Nejčastější příčinou technického selhání zůstávají především trombóza cév štěpu a krvácení. Naopak infekce a únik pankreatické šťávy z anastomózy dvanáctníku štěpu na tenké střevo příjemce jsou již méně častými příčinami [17].

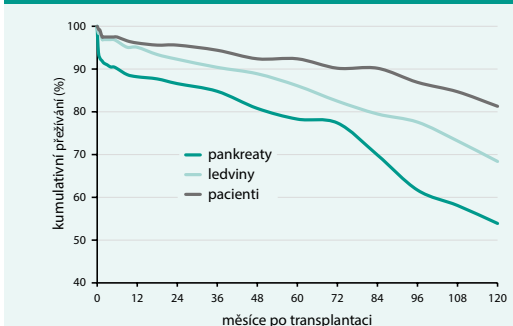
Nejlepší dlouhodobé výsledky jsou hlášeny u skupiny kombinovaných transplantací ledviny a pankreatu. Vysvětlení mohou spočívat ve snížené imunitě u osob v konečném stadiu selhání ledvin a ve snazším způsobu diagnostiky rejekce, a to podle funkce současně transplantované ledviny. Včasná detekce rejekce je totiž obtížná a zvýšená glykemie je často už pozdním zjištěním.

Poločas přežívání štěpů pankreatu (to znamená doba, po kterou lze očekávat zachování nezávislosti na inzulínu u 50 % příjemců) se od začátku 90. let minulého století prodloužil přibližně z 9 na 14 let. Ve skupině samostatné transplantace pankreatu či pankreatu po led-

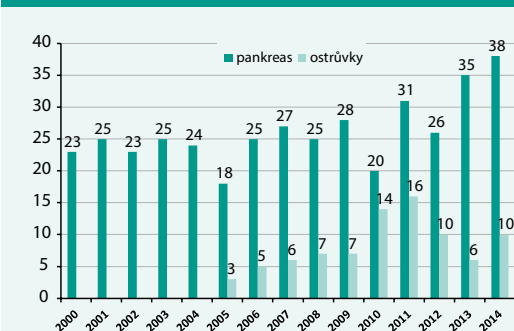
vině vzrostl poločas za tuto dobu z 2 na 9 let [16]. Počty transplantací byly zprvu evidovány v mezinárodním registru, ale v současné době jsou k dispozici pouze data národní. Zatímco v USA počet provedených transplantací trvale stoupal do roku 2004, kdy bylo provedeno asi 1 400 výkonů, celkový počet nyní postupně klesá a v roce 2013 činil 994 (127 samotných transplantací, 760 spolu s ledvinou a 107 po ledvině). Zatímco evropské země v dřívějších letech za USA zaostávaly, v některých nyní dochází k výraznému vzestupu. Tak je tomu např. ve Velké Británii, v níž bylo v roce 2013 provedeno 220 transplantací. V zemích Eurotransplantu dochází podobně jako v USA k určité stagnaci (193 operací v roce 2013). ČR, kde se transplantace pankreatu a ostrůvků provádějí pouze v IKEM, se s ohledem na počet obyvatel řadí v rámci Evropy k neaktivnějším zemím. Celkový počet transplantací pankreatu v dubnu roku 2015 činil 543. Graf počtu výkonů v jednotlivých letech od roku 2002 ukazuje [graf 1](#). V poslední době je evidentní vzestup, který IKEM řadí k neaktivnějším světovým centřům.

Přežívání pacientů, štěpů ledviny a štěpů pankreatu ukazuje [graf 2](#). Pro srovnání uvádíme data z amerického registru UNOS, podle kterých činilo 5leté přeží-

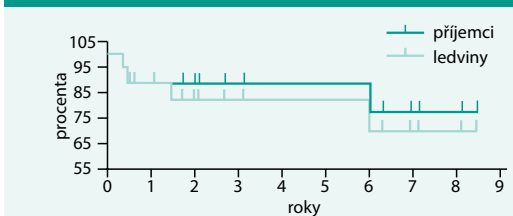
Graf 2. Kumulatívní přežívání pacientů, štěpů pankreatu a štěpů ledviny po první kombinované transplantaci pankreatu a ledviny provedené v IKEM v letech 2002–2013 (n = 238).
Data nejsou cenzorována při úmrtí příjemce



Graf 1. Transplantace pankreatu a ostrůvků v IKEM od roku 2000. Celkem bylo od roku 1983 provedeno 544 transplantací u různých kategorií příjemců. Od roku 2005 se rovněž provádějí transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků.



Graf 3. Přežívání pacientů s diabetem 1. typu po transplantaci ledviny od žijícího dárce v letech 1999–2014 v IKEM (n = 19). Výsledky jsou dobré, ale nejsou lepší než po kombinované transplantaci.



vání funkce štěpů pankreatu transplantovaných v roce 2008 po 5 letech 50,6 % při samostatné transplantaci, 74,3 % při kombinované transplantaci a 62 % ve skupině s transplantací pankreatu u příjemců s funkčním štěpem ledviny. Do 5 let selhalo ve skupině kombinovaných transplantací z jakékoliv příčiny 19,6 % štěpů ledviny [16].

Program transplantací ledviny od žijícího dárce u diabetických příjemců se nyní paralelně rozvíjí s kombinovanými transplantacemi. Současné výsledky v IKEM jsou povzbuzující, nicméně v souladu se zahraničními daty v dlouhodobém měřítku úspěšnost kombinovaných transplantací nepřekonávají (graf 3).

Klesající počty navzdory zlepšujícím se výsledkům

Pozornost si zasluhuje otázka, proč celkové počty transplantací, zejména na amerických pracovištích, nyní už dále nestoupají, a to navzdory zlepšujícím se výsledkům. Chtěli bychom věřit, že moderní postupy léčby diabetu 1. typu dokáží předejít pokročilým komplikacím diabetu nebo jejich vznik posunout do vyšších věkových skupin, což se týká zejména diabetické nefropatie [18]. Objevují se také nové technologie, s jejichž pomocí je alespoň za kontrolovaných podmínek možno udržovat hladiny glykémie ve stanoveném rozmezí [19]. Takové vysvětlení je ale v rozporu s každodenní praxí, kdy se pravidelně setkáváme s nedostatečně kontrolovanými diabetiky, kteří jsou referováni ke zvažování transplantací léčby teprve v době, kdy jsou již léčeni dialýzou, a nebo mají další komplikace, které transplantační léčbu znemožňují. Zvyšuje se také věkový průměr dárců, kteří jsou často obézní anebo měli diabetes, takže odběr pankreatu není vhodný. V některých centrech se také nyní provádějí transplantace izolovaných ostrůvků. Záleží potom na způsobu alokace. Preference kvalitních orgánů od mladších dárců pochopitelně snižuje šanci na úspěch ostrůvkové transplantace, ale na druhé straně snižuje výskyt chirurgických komplikací. Za optimálních podmínek by obě metody neměly mezi sebou kompetovat, ale měly by se doplňovat, aby všechny dostupné orgány byly maximálně využity. Diabetologové a nefrologové by si měli být více vědomi špatné prognózy pacientů s diabetickou nefropatií a měli by lépe identifikovat nemocné s problematickým průběhem diabetu, z nichž někteří by mohli profitovat z izolované transplantace pankreatu nebo ostrůvků. Je tedy zřejmé, že počet vhodných kandidátů transplantace převyšuje nabídku orgánů k transplantaci a při správné a včasné indikaci a také alokaci orgánů by se transplantační program u diabetiků měl spíše rozšiřovat.

Indikace pro diabetiky 2. typu?

U diabetu 2. typu se za základní patofyziologický faktor považuje inzulinová rezistence. Tomu z počátku B buňky čelí zvýšenou sekrecí inzulinu, ale později na to nestačí a mohou se postupně vyčerpat. Podobný

osud by mohl čekat i nově transplantovanou tkáň, a to je důvod, proč se transplantace pankreatu u diabetiků 2. typu obecně považuje za nevhodnou.

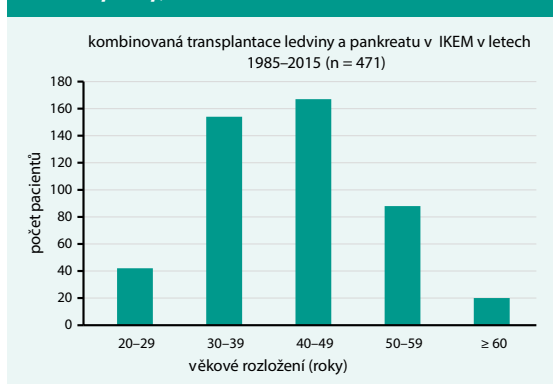
Tomuto paradigmatu však odporují některé praktické zkušenosti. Např. asi 8 % pacientů po kombinované transplantaci bylo klasifikováno diabetem 2. typu, a to jednak podle klinické anamnézy a dále podle positivity C-peptidu před transplantací [16]. Trochu překvapivě jsou dlouhodobé výsledky hodnocené podle přežívání pacientů i štěpů podobné jako při typické diagnóze diabetu 1. typu [16,20].

Klasifikace diabetu s diabetickou nefropatií ve stadiu selhání ledvin může sice být zavádějící a někdy se může jednat i o případy typu MODY [21], nicméně je zřejmé, že existuje podskupina pacientů, kteří splňují tradiční kritéria diabetu 2. typu, nejsou výrazně obézní (BMI do 32 kg/m²) ani rezistentní vůči inzulinu (potřeba asi 0,7–1,0 j inzulinu na 1 kg hmotnosti) a přitom jejich glykemické profily jsou značně labilní [22]. Kombinovaná transplantace pro ně může být stejně přínosná jako pro nemocné s diabetem 1. typu a jejich častějšímu zařazování brání zejména omezený počet vhodných dárců orgánů. Ve prospěch přežívání štěpů pankreatu mluví také nepřítomnost autoimunitního procesu vůči B buňkám ostrůvků.

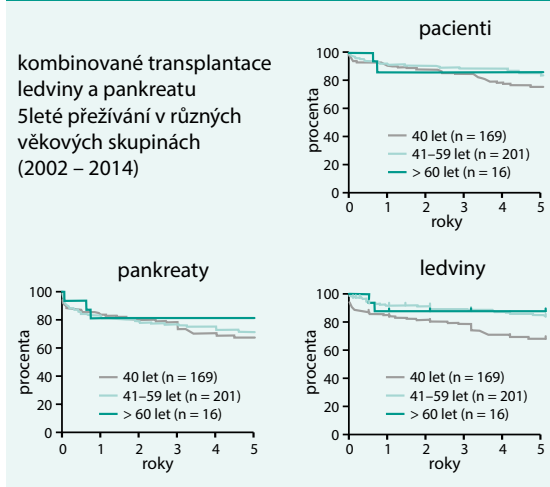
Vyšší věk příjemců

Moderní diabetologická péče sice bohužel zdaleka ještě neeliminuje rychlý rozvoj diabetických komplikací u některých mladých osob s poměrně krátkým trváním diabetu, nicméně incidence nových případů diabetické nefropatie se mírně snižuje a zejména se posouvá do vyšších věkových skupin [23]. Proto se častěji než dříve rozhodujeme o indikaci kombinované nebo i izolované transplantace pankreatu u starších osob, které mohou více trpět vaskulárními komplikacemi. Na rozdíl od řady zahraničních center není v IKEM stanoven pevný věkový limit pro příjemce, čemuž odpovídá i věkový histogram příjemců (graf 4). 5leté přežívání pacientů i obou štěpů bylo ve skupině 16 příjemců sta-

Graf 4. Věkové rozložení příjemců kombinované transplantace pankreatu a ledviny v IKEM (první transplantace, pouze kombinované výkony)



Graf 5. Přežívání pacientů (a) a štěpů ledviny (b) a pankreatu (c) u příjemců v různých věkových kategoriích v IKEM



rých 60 a více let stejně dobré jako ve skupině mladších osob (graf 5). Podobné výsledky vypluly i z rozboru rozsáhlé americké databáze, která zahrnovala 280 příjemců starších 60 let. V této skupině se sice nelišilo přežívání samotných štěpů, pokud byla data cenzorována při úmrtí, ale z pochopitelných důvodů bylo častější úmrtí příjemců s funkčním štěpem pankreatu [24]. Normalizace glykemií a zejména eliminace hypoglykemických epizod výrazně zlepšuje kvalitu života starších příjemců. Indikace by se tedy měla opírat zejména o posouzení rizikových faktorů (zejména makrovaskulárních) a potenciálního přínosu pro pacienta a nikoliv o hodnocení věku samotného.

Současná transplantace kadaverózního pankreatu a ledviny od žijícího dárce

Ačkoliv přežívání štěpů pankreatu transplantovaných až po předchozí transplantaci ledviny bylo historicky horší než při kombinované transplantaci ledviny a pankreatu, tento rozdíl se v posledních letech snižuje [25]. Ve skupině potenciálních kandidátů jsou často příjemci ledviny od žijícího dárce, pro něž by transplantace pankreatu znamenala nejen ukončení celoživotních potíží s léčbou diabetu, ale zejména naději na zastavení progresu diabetických komplikací a následně prodloužení života. Riziko další operace, nové indukční imunosupresivní léčby nebo právě rozvoj cévních komplikací mohou být důvodem, proč se u těchto osob transplantace pankreatu nakonec neuskuteční. Tyto nevýhody (při zachování všech ostatních výhod, které přináší transplantace ledviny od žijícího dárce) by mohla odstranit kombinovaná transplantace ledviny od žijícího dárce a transplantace pankreatu od dárce zemřelého [26,27]. Nevýhodou by byla zejména náročnější organizace a požadavek na dárce ledviny být připraven k emergentní nefrektomii při výskytu vhodného kadaverózního dárce pankreatu.

Možnost tohoto postupu při transplantaci by měla být pacientům připravovaným k transplantaci od žijícího dárce rovněž nabídnuta.

Transplantace pankreatu jako prevence progresu diabetické nefropatie

Studie DCCT a s ní související projekty jasně prokázaly význam dlouhodobé těsné metabolické kontroly již od samotné manifestace choroby pro prevenci a zmírnění sekundárních komplikací diabetu [28]. Vzhledem k tomu, že se výsledky izolované transplantace pankreatu ještě nadále zlepšují s 1letou a 5letou nezávislostí na inzulinu dosahující 85 a 60 % [29], nabízí se otázka, zda by kromě refrakterních problematických hypoglykemií [30] nebyla vhodná její indikace také jako opatření ke zpomalení manifestních, ale nikoliv příliš pokročilých orgánových komplikací diabetu, a to zejména u mladších osob. Proti této možnosti stojí rizika chirurgického výkonu, jehož tolerance u mladších a celkově zdravějších osob by ale mohla být lepší. Dalšími námitkami jsou dlouhodobá imunosuprese, nezanedbatelné riziko rejekce a nebezpečí zhoršování funkce ledvin.

Riziko renálního selhání ovšem evidentně závisí na stupni poškození ledvin ještě před transplantací a činí při vstupní hodnotě glomerulární filtrace > 1,5 ml/s po 5 letech 3,5 %, při filtraci 1–1,5 ml/s 12,2 % a při hodnotách nižších 26 % [31]. Naopak změny mírnějšího stupně mohou při 10letém průběhu po izolované transplantaci regredovat [32]. Porovnání efektu izolované transplantace pankreatu s intenzivní inzulinovou léčbou při využití moderních technologií však nebylo dosud v prospektivní studii provedeno a naráží na nízkou frekvenci transplantačních výkonů a také malou ochotu transplantačně motivovaných pacientů vstupovat do randomizované studie.

Pokroky v diagnostice rejekce

Pro diagnostiku rejekce má rozhodující postavení biopsie. Klinické ukazatele jako zvýšená glykemie, sérové hodnoty amylázy či lipázy, pokles hladiny C-peptidu či vzestup glykovaného hemoglobinu jsou poměrně pozdní a nespecifické. Při kombinované transplantaci je dobrým ukazatelem histologické vyšetření štěpu ledviny, ale s projevem rejekce pouze v jednom z obou současně transplantovaných orgánů se setkáváme poměrně často.

Rychlá bioptická diagnostika rejekce nebo dalších změn ve štěpu je podmínkou včasné a úspěšné léčby a měla by být snadno dostupná. Proveditelnost ale závisí na umístění štěpu. Při extraperitoneálním uložení v kyčelní jámě, které bylo v IKEM opuštěno pro špatné vstřebávání peripankreatické sekrece a špatné hojení rány, bylo bioptické vyšetření jednoduché a provádělo se rutinně. Přechod k retrokolickému uložení s portální drenáží žilní krve štěpu pankreatu sice snížil počet reoperací a vedl k lepšímu hojení, ale techniku biopsie štěpu pankreatu zkomplikoval [33].

Rejekce štěpu se v nedávné sérii pacientů zahrnujících různé kategorie transplantace pankreatu vyskytla

do 1 roku po transplantaci ve 21 % případů [34] a měla charakter přibližně ve stejné míře humorální (protilátkové), celulární a smíšené rejekce. I když odpovídající terapie ve většině případů zhoršující se funkci štěpu zvrátila, ve 20 % případů byl štěp pankreatu ztracen v průběhu dalšího roku. Biopsie by se proto u rizikových příjemců měla provádět elektivně a k dispozici by měly být rychlejší diagnostické ukazatele [35].

Nově se ukazuje, že při transplantaci pankreatu je podobně jako u transplantace ledvin nepříznivým prognostickým faktorem výskyt jak již preformovaných, tak nově se tvořících dárcovsky specifických protilátek (DSA) [36]. Vyšetřování DSA se postupně stává součástí transplantčního sledování, i když interpretace nálezů a rozhodování o vhodném dalším postupu je zatím často nejednoznačné. Nově vznikající DSA při plné funkci štěpu mohou být ukazatelem nedostatečné imunosuprese a indikací k bioptickému vyšetření [37]. Při potvrzení protilátkami zprostředkované rejekce či při smíšeném nálezu se nyní zahajuje léčba plazmaferézou a imunoglobuliny a při nedostatečném úspěchu je možné přidat depleční protilátky proti B buňkám (rituximab, alemtuzumab). Tyto postupy však nejsou při transplantaci pankreatu dosud ověřené.

Závěr

Transplantace pankreatu dnes představuje zavedený způsob léčby diabetu, a to zejména u příjemců s diabetem 1. typu, kteří současně podstupující transplantaci ledviny. Zajišťuje lepší přežívání, lepší kvalitu života a lepší průběh orgánových komplikací než při transplantaci samotné ledviny. Počet transplantací pankreatu znamená ve světě určitou stagnaci, což vedle pokroků v samotné léčbě diabetu může být způsobeno komplikovanou alokací dostupných orgánů a nedostatečnou informovaností pacientů i lékařů pečujících o nemocné s diabetickou nefropatií. Transplantace samotného pankreatu je zatím podobně jako transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků vyhrazena zejména pro pacienty se syndromem porušeného vnímání hypoglykemie při inzulinové léčbě. Zlepšující se postupy v oblasti transplantční chirurgie, imunosupresivní léčby a diagnostiky rejekce dávají předpoklady pro rozšíření současných indikací u starších příjemců, vybraných případů diabetiků 2. typu a u osob ohrožených rychlou progresí mikroangiopatických komplikací.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) rozvoje výzkumné organizace 00023001 (IKEM) – Institucionální podpora.

Literatura

- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25): 2643–2653.
- Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B et al. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015; 313(1): 45–53.

- Stadler M, Peric S, Strohner-Kaestenbauer H et al. Mortality and incidence of renal replacement therapy in people with type 1 diabetes mellitus – a three decade long prospective observational study in the Lainz T1DM cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4523–4530.
- Weinstock RS, Xing D, Maahs DM et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 3411–3419.
- Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT et al. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann Surg* 2009; 250(4): 618–630.
- Girman P, Saudek F. The IKEM pancreas and islet transplant program as part of healthcare for type 1 diabetes patients: retrospective analysis of outcome from 1983 to 2010. *Rev Diabet Stud* 2011; 8(1): 35–43.
- Boggi U, Rosati CM, Marchetti P. Follow-up of secondary diabetic complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18(1): 102–110.
- Morath C, Zeier M, Döhler B et al. Transplantation of the type 1 diabetic patient: the long-term benefit of a functioning pancreas allograft. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(3): 549–552.
- Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(12): 711–722.
- Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC et al. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006; 49(2): 298–305.
- Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. *Diabetes Care* 2008; 31(5): 922–926.
- Sherr J, Tamborlane WV, Xing D et al. Achievement of target A1C levels with negligible hypoglycemia and low glucose variability in youth with short-term type 1 diabetes and residual beta-cell function. *Diabetes Care* 2012; 35(4): 817–820.
- Rickels MR, Fuller C, Dalton-Bakes C et al. Restoration of Glucose Counterregulation by Islet Transplantation in Long-Standing Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2015; 64(5): 1713–1718. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db14-1620>.
- Lipar K, Adamec M. Development of pancreas transplantation surgical techniques in IKEM. *Rozhl Chir* 2011; 90(2): 127–129.
- Saudek F. Transplantation in the treatment of diabetes. *Vnitř Lék* 2007; 53(7–8): 859–864.
- Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant* 2015; 15(Suppl 2): 1–20.
- Girman P, Lipar K, Koznarova R et al. Similar early complication rate in simultaneous pancreas and kidney recipients on tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus immunosuppressive regimens. *Transplant Proc* 2010; 42(6): 1999–2002.
- Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013; 97(1): 1–18.
- Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(4): 313–325.
- Light JA, Barhyte DY. Simultaneous pancreas-kidney transplants in type I and type II diabetic patients with end-stage renal disease: similar 10-year outcomes. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 1283–1284.
- Saudek F, Průhová S, Boucek P et al. Maturity-onset diabetes of the young with end-stage nephropathy: a new indication for simultaneous pancreas and kidney transplantation? *Transplantation* 2004; 77(8): 1298–1301.
- Ciancio G, Burke GW. Type 2 diabetes: is pancreas transplantation an option? *Curr Diab Rep* 2014; 14(11): 542.
- Burrows NR, Li Y, Geiss LS. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U.S. continues to decline. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 73–77.

24. Siskind E, Maloney C, Akerman M et al. An analysis of pancreas transplantation outcomes based on age groupings – an update of the UNOS database. *Clin Transplant* 2014; 28(9): 990–994.
25. Fridell JA, Mangus RS, Hollinger EF et al. The case for pancreas after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2009; 23(4): 447–453.
26. Philosophe B, Farney AC, Schweitzer EJ et al. Simultaneous pancreas-as-kidney (SPK) and pancreas living-donor kidney (SPLK) transplantation at the University of Maryland. *Clin Transpl* 2000: 211–216.
27. Farney AC, Cho E, Schweitzer EJ et al. Simultaneous cadaver pancreas living-donor kidney transplantation: a new approach for the type 1 diabetic uremic patient. *Ann Surg* 2000; 232(5): 696–703.
28. Nathan DM, Bayless M, Cleary P et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013; 62(12): 3976–3986.
29. Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplant alone: a procedure coming of age. *Diabetes Care* 2013; 36(8): 2440–2447.
30. Byrne ML, Hopkins D, Littlejohn W et al. Outcomes for adults with type 1 diabetes referred with severe hypoglycaemia and/or referred for islet transplantation to a specialist hypoglycaemia service. *Horm Metab Res* 2015; 47(1): 9–15.
31. Kim SJ, Smail N, Paraskevas S et al. Kidney function before pancreas transplant alone predicts subsequent risk of end-stage renal disease. *Transplantation* 2014; 97(6): 675–680.
32. Fioretto P, Mauer M. Effects of pancreas transplantation on the prevention and reversal of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 237–246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000325747>>.
33. Boggi U, Vistoli F, Signori S et al. A technique for retroperitoneal pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *Transplantation* 2005; 79(9): 1137–1142.
34. Niederhaus SV, Levenson GE, Lorentzen DF et al. Acute cellular and antibody-mediated rejection of the pancreas allograft: incidence, risk factors and outcomes. *Am J Transplant* 2013; 13(11): 2945–2955.
35. Dong M, Parsaik AK, Kremers W et al. Acute pancreas allograft rejection is associated with increased risk of graft failure in pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13(4): 1019–1025.
36. Mittal S, Page SL, Friend PJ et al. De novo donor-specific HLA antibodies: biomarkers of pancreas transplant failure. *Am J Transplant* 2014; 14(7): 1664–1671.
37. de Kort H, Roufosse C, Bajema IM et al. Pancreas transplantation, antibodies and rejection: where do we stand? *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18(3): 337–344.

prof. MUDr. František Saudek, DrSc.

✉ frsa@ikem.cz

Klinika diabetologie, Centrum diabetologie IKEM, Praha
www.ikem.cz

Doručeno do redakce 22. 4. 2015

Přijato po recenzi 20. 5. 2015