LÄS MER *Engelsk sammanfattning Läkartidningen.se*

Transplantation av pankreas botande alternativ vid typ 1-diabetes

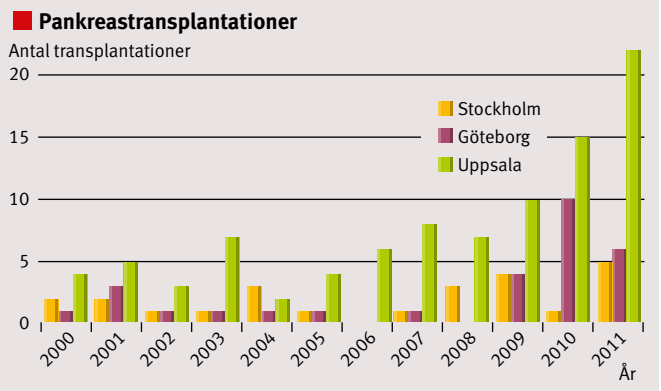
Pankreastransplantation ger i dag utmärkta resultat på såväl kort som lång sikt – i nivå med resultaten efter njurtransplantation med levande givare. För vissa patienter med typ 1-diabetes är det ett säkert och botande behandlingsalternativ.

ALI-REZA BIGLARNIA, med dr, överläkare, medicinskt ledningsansvarig, pankreastransplantation alireza.biglarnia@akademiska.se
SHINJI YAMAMOTO, med dr, specialist i kirurgi; båda sektionen för transplantationskirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
BENGT I GUSTAFSSON, docent, överläkare, medicinskt ledningsansvarig, pankreastransplantation, Transplantationscentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
CHRISTIAN BERNE, professor, överläkare, sektionen för endokrinologi och diabetesvård; Uppsala universitet
MICHAEL WAGNER, med dr, överläkare, sektionen för gastroenterologi
BENGT VON ZUR-MÜHLEN, med dr, överläkare, sektionen för transplantationskirurgi
GUNNAR TUFVESON, professor överläkare, Uppsala universitet; de båda sistnämnda sektionen för transplantationskirurgi; de fyra sistnämnda Akademiska sjukhuset, Uppsala

Den första pankreastransplantationen på människa gjordes 1966, och sedan dess har mer än 35 000 pankreastransplantationer utförts i världen med en årlig frekvens av knappt 2 000. Den absoluta majoriteten av pankreastransplantationer utförs på patienter med typ 1-diabetes, medan typ 2-diabetes svarar för bara 6 till 7 procent [1].

Pankreastransplantion brukar indelas i tre kategorier: kombinerad njur- och pankreastransplantation (simultaneous pancreas-kidney; SPK), pankreastransplantation efter tidigare njurtransplantation (pancreas after kidney; PAK) och enbart pankreastransplantation (pancreas transplantation alone; PTA). De två sistnämnda kallas även »single pancreas« – enbart pankreas.

Målet vid pankreastransplantation är att återställa fysiologisk glukoskontroll med endogen insulinsekretion, vilket visat sig ge bättre livskvalitet och utmärkta långtidsresultat. I Sverige utförs SPK i Uppsala, Stockholm och Göteborg. I Uppsala utförs även transplantation av enbart pankreas. Figur 1 visar antal årligen genomförda pankreastransplantioner i Sverige under 2000–2011.



Figur 1. Årligt antal pankreastransplantationer i Stockholm, Göteborg och Uppsala under 2000–2011.

Indikation

SPK är vanligast och är etablerad förstahandsbehandling för patienter med typ 1-diabetes och terminal njursvikt. Diabetesnefropati är en allvarlig komplikation, och för dem som är på väntelista för pankreastransplantation är mortaliteten 50 procent inom 4 år [2]. Dessa resultat bekräftas av en finsk prospektiv multicenterstudie (FinnDiane Study group), som visat att patienter med typ 1-diabetes med terminal njursvikt har mer än 18 gånger högre risk för död än normalbefolkningen [3].

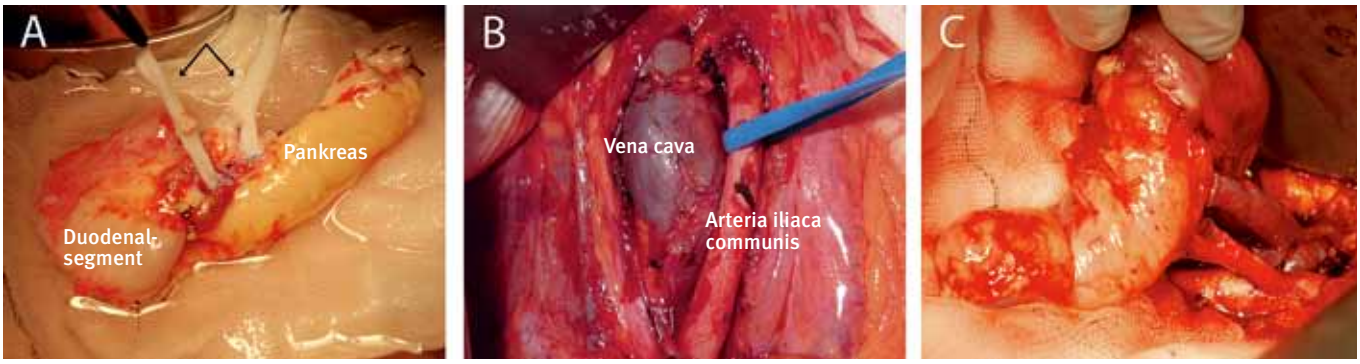
Indikationen för pankreastransplantation hos patienter med bevarad njurfunktion är snävare, eftersom man då måste ta hänsyn även till riskerna med den livslånga immunsuppression som krävs för att motverka rejektion (avstötning). Typ 1-diabetes med oförutsägbar och okontrollerad blodglukosnivå med frekventa hypo- och/eller hyperglykemier, trots bästa möjliga insulinbehandling, är ett potentiellt livshotande tillstånd, ofta med ökat behov av sjukvård [4].

En försvårande omständighet är att drygt 20 procent av alla patienter med typ 1-diabetes förlorar förmågan att känna de varningssignaler som föregår en hypoglykemi [5]. Dessa patienter har cirka 10 gånger högre risk för en svår hypoglykemi än de som förmår att själva upptäcka en hotande hypoglykemi [6]. Oron för hypoglykemi inverkar kraftigt på livskvaliteten med social isolering samt underbehandling med otillfredsställande glukoskontroll som följd.

Enligt American Diabetes Association kan indikationen för

SAMMANFATTAT

Under det senaste årtiondet har pankreastransplantation blivit en alltmer attraktiv botande behandling för patienter med instabil diabetes mellitus och sekundära komplikationer.
I Storbritannien har andelen avlidna donatorer där pankreas kommit att användas ökat 5-faldigt mellan åren 2003 och 2007.
Samma trend mot högre antal årliga pankreastransplantationer har observerats i Sverige.
Den ökade aktiviteten med utmärkta resultat är en följd av omsorgsfull kirurgi, bättre immunsuppression och adekvat uppföljning.
Denna rapport beskriver nuläget för pankreastransplantation och visar kort- och långsiktiga resultat för det senaste årtiondet i Sverige.



Figur 2. Illustration av den kirurgiska proceduren vid pankreastransplantation. A) Resultat efter ex situ-rekonstruktion av pankreas med tillhörande segment från duodenum. Svarta pilar markerar iliaca-kärl som använts för rekonstruktion av artärcirkulation (arteria mesenterica superior och arteria lienalis) och venöst avflöde. B) Mobilisering av recipientens arteria iliaca communis och vena cava. C) Pankreasgraft efter cirkulationspåsläpp.

transplantation av enbart pankreas kort sammanfattas som anamnes på allvarliga frekventa hypoglykemier, stadigvarande behandlingssvikt med insulin och sociala svårigheter med insulinbehandling [7].

Individualiserat beslut om pankreastransplantation föregås av en utredning, och beslutet fattas interdisciplinärt av endokrinologer, nefrologer, immunologer och transplantationskirurger, då man väljer lämpligaste behandlingsalternativ. Utöver immunologiska och kardiovaskulära riskfaktorer lägger man stor vikt vid att utesluta aktiv proliferativ retinopati, som annars riskerar att försämras om blodglukos normaliseras hastigt från höga nivåer [8]. Den immunsuppression som ges är potentiellt nefrotoxisk, varför de patienter som planeras för transplantation av enbart pankreas ska ha ett GFR-värde (glomerulär filtrationshastighet) över 55 ml/min/1,73 m^2 [9, 10].

Kirurgiska aspekter

Pankreas retroperitoneala läge i anslutning till duodenum, dit bukspottkörteln dräneras, och dess anslutning till cirkulationen, där kärlen delas av lever, tarm och mjälte, utgör sammantaget en utmaning för transplantationskirurgen. Höga krav på donatorn avseende pankreas funktion och kvalitet minskar ytterligare det redan begränsade antalet tillgängliga donatorer. Med rätt urval når man bättre resultat för mottagaren [11]. Transplantation av pankreas från uttagsoperation till implantation kan delas in i tre steg.

Steg 1 – pankreasuttag. Uttag av organ för transplantion utförs av kirurger från de transplanterande enheterna, och ofta är flera team inblandade samtidigt (ett toraxteam och ett eller två team för njurar, lever och pankreas). Organens framtida kvalitet är beroende av att uttaget sker omsorgsfullt. Detta gäller i synnerhet för pankreas, som är mycket känslig för skada vid ovarsam kirurgisk teknik. I möjligaste mån vidrör man inte själva pankreas, som i stället mobiliseras med hjälp av exempelvis duodenum och mjälten. Det är vid uttagsoperationen man slutligen beslutar huruvida organets anatomi och beskaffenhet i övrigt möjliggör transplantation.

Steg 2 – ex situ-rekonstruktion av pankreas. Pankreas försörjs arteriellt från arteria gastroduodenalis, arteria mesenterica superior och arteria lienalis. Arteria mesenterica superior och arteria lienalis är kritiska för pankreas blodtillförsel, medan arteria gastroduodenalis genom arkader till arteria mesenterica superior oftast kan undvaras. Det venösa avflödet från pankreas sker genom vena portae. Eftersom pankreas och levern delar dessa kärl och levern transplanteras av annat team, blir den för pankreas tillgängliga längden av arteria mesenterica superior, arteria lienalis och vena portae otillräcklig för transplantation. Med hjälp av ett kärlgraft (iliaca-kärl) från samma organdonator görs rekonstruktioner av kärlstumparna (Figur 2 A).

Ett alternativ till ex situ-rekonstruktion är att behålla arteria mesenterica superior och arteria lienalis på gemensam aortapatch och bevara vena portae med en tillräcklig längd. Denna teknik, som används på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, genomförs enbart i samråd med ansvarig levertransplantationskirurg.

Steg 3 – implantation av pankreas. Pankreas implanteras antingen intraperitonealt eller retroperitonealt, där artäranastomosen i regel sys till arteria iliaca communis och det venösa avflödet sys till vena mesenterica inferior eller vena cava (Figur 2 B). För att möjliggöra dränage av exokrina pankreas låter man ett segment av duodenum med papilla Vateri följa med pankreas och anastomoseras till mottagarens jejunum. Segmentell pankreastransplantation (transplantation av cauda pancreatis utan duodenum) har tidigare förekommit men övergavs på grund av sämre resultat än transplantation av hela pankreas.

Om man vid påsläpp av cirkulationen ser en homogen genomblödning och ett minimum av blödning, kan man konstatera om pankreas hanterats varsamt under sin resa från uttag till transplantation (Figur 2 C).

Uppföljning

Ett lyckat resultat på lång sikt förutsätter en adekvat och strukturerad uppföljning med monitorering av det transplanterade organets funktion och fortlöpande justering av immunsuppressionen för att nå balans mellan risken för rejektion, infektioner och biverkningar.

Obehandlad eller sent upptäckt rejektion innebär inte enbart risk för graftförlust utan även sämre prognos för patienten. Grundbulten i diagnostik vid misstänkt rejektion är histologisk undersökning av biopsimaterial från det transplanterade organet. Vid SPK är njuren med sitt retroperitoneala läge i fossa iliaca lätt och säkert tillgänglig för ultraljudsledd biopsi. Eftersom pankreas kommer från samma donator, är HLA-typen i organen identisk, och resultatet från njurbiopsin kan extrapoleras till pankreas.

Historiskt har det varit svårare att upptäcka rejektion vid

TABELL I. Kliniska karakteristika för pankreastransplantationer vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg under perioden 2000–2011.

	Akademiska sjukhuset, totalt, n = 93	Sahlgrenska universitetssjukhuset, totalt, n = 29
Donatorer		
Kön, man/kvinna	52/41	14/15
Ålder, år, median (spridning)	31 (0–61)	31 (19–52)
Kall ischemitid, timmar, median (spridning)	10 (6–18)	8 (4–14)
Cytomegalovirus, positiv/negativ PCR	68/25	6/23
Recipienter		
Kön, man/kvinna	55/38	22/7
Ålder, år, median (spridning)	44 (24–63)	42 (34–50)
Cytomegalovirus, positiv/negativ PCR	54/39	24/5
Cytomegalovirus, mismatch/ej mismatch mellan donator och mottagare	26/67	6/23
Reoperationer på grund av kirurgisk komplikation, antal totalt	26	15
Blödningar	13	6
Andra kärlrelaterade komplikationer	4	4
Tarmrelaterade komplikationer	5	2
Infektionsrelaterade komplikationer	2	2
Akut buksmärta	1	1
Sårruptur	1	0
Operationstyp		
Transplantation av hela pankreas	93	20
Segmentell pankreastransplantation	0	9
Kombinerad transplantation av njure och pankreas	85	29
Transplantation av enbart pankreas	8	0
varav pankreas efter tidigare njurtransplantation	5	0
Uppföljningsparameter		
Akuta rejektionsepisoder, antal (procent)	26 (28)	7 (24)
Postoperativa dagar till insättning av rejektionsbehandling, dagar, median (spridning)	22 (2–646)	14 (10–420)
Behandling för cytomegalovirusinfektion, antal behandlingar	24	1
Postoperativa dagar till insättning av behandling av cytomegalovirusinfektion, dagar, median (spridning)	64 (10–166)	225
Hospitalisering vid transplantation, dagar, median (spridning)	20 (9–80)	21 (7–80)

transplantation av enbart pankreas, men man kan biopsera pankreas med ledning av ultraljud eller DT [12] alternativt laparoskopiskt [13] eller öppet [14]. Dessa metoder är invasiva och förenade med risk för allvarliga komplikationer som pankreasfistel, blödningar, pankreatit, abscess och även graftförlust [15, 16]. Eftersom transplantationen även inkluderat en bit av duodenum, kan i stället tarmslemhinnan biopseras. När duodenum tidigare anastomoserades till urinblåsan, i stället för till jejunum, kunde biopsi av duodenum ske via cystoskopi [17]. En mindre invasiv teknik att nå duodenum sydd till jejunum är dubbelballongenteroskopi (DBE).

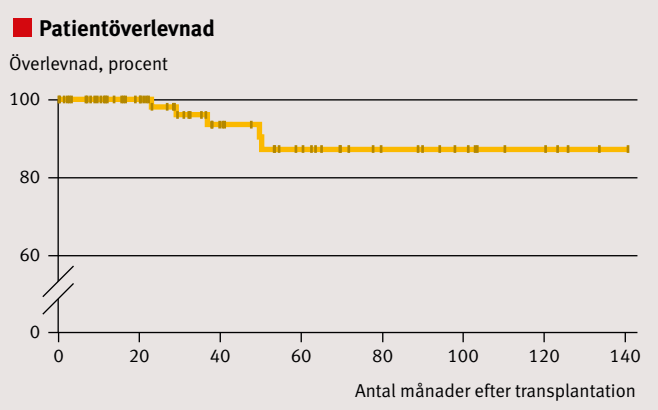
Tidigare experimentella och kliniska studier har visat att det finns en hög korrelation mellan rejektion i duodenalvävnad och rejektion i pankreasvävnad [18, 19]. Akademiska sjukhuset i Uppsala och universitetssjukhuset i Innsbruck är de första enheterna som använder rutinmässig surrogatbiopsi av duodenum för tidig rejektionsdiagnostik efter pankreastransplantation. Sedan rutinen infördes i slutet av 2009 har sammanlagt 71 duodenalbiopsier komplikationsfritt tagits hos 32 patienter. Duodenalbiopsi var tekniskt möjlig att genomföra hos 32 av de 35 (91 procent) pankreastransplanterade patienterna.

Resultat

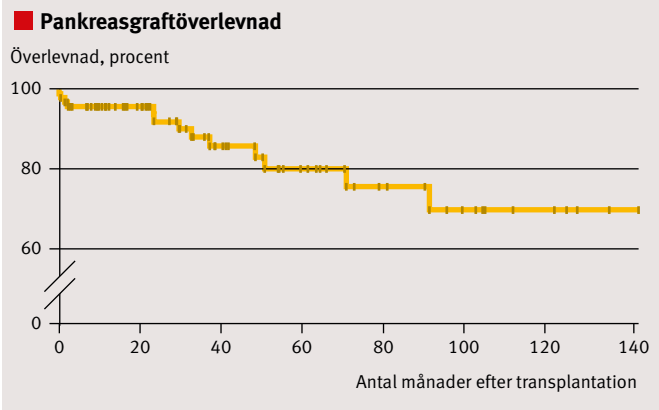
Akademiska sjukhuset. På Akademiska sjukhuset i Uppsala har mellan januari 2000 och januari 2012 utförts 93 pankreastransplantationer, varav 85 kombinerade njur- och pankreastransplantationer (SPK) och 8 transplantationer med enbart pankreas. Under denna period har 5 patienter avlidit 4–8 år efter transplantationen, men ingen perioperativ mortalitet har observerats. Tabell I redovisar bl a demografi för organdonatorer och mottagare samt antal reoperationer på grund av kirurgiska komplikationer. Patientöverlevnaden vid 1, 5 och 11 år efter pankreastransplantation är 100, 95 respektive 82 procent (Figur 3). Motsvarande graftöverlevnad avseende pankreas är 96, 80 respektive 70 procent (Figur 4) och för njurtransplantat 100, 87 och 62 procent. Av totalt 93 pankreastransplanterade patienter utvecklade 26 (28 procent) akut rejektion och 24 patienter (25 procent) behandlingskrävande cytomegalovirusinfektion.

Av 8 transplantationer med enbart pankreas utförda i Uppsala sedan 2009 är 5 PAK och 3 PTA. Hittills är både patient- och graftöverlevnad 100 procent, och alla patienter har normalt HbA_{1c}-värde och insulinfrihet. Surrogatbiopsier av duodenum har hos 3 av 8 patienter (38 procent) visat subklinisk avstötning, mot vilken alla framgångsrikt behandlats.

Sahlgrenska universitetssjukhuset. På Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg har det mellan januari 2000 och oktober 2011 utförts 29 SPK, varav 9 transplantationer med segment av pankreas och 20 med hela pankreas. Tabell I redovisar bl a demografi för organdonatorer och mottagare samt antal reoperationer på grund av kirurgiska komplikationer. Mellan 2000 och 2008 utfördes enbart segmentella



Figur 3. Patientöverlevnad efter 93 pankreastransplantationer (85 kombinerade njur- och pankreastransplantationer [SPK] och 8 transplantationer med enbart pankreas) mellan januari 2000 och januari 2012 på Akademiska sjukhuset i Uppsala.



Figur 4. Pankreasgraftöverlevnad (85 kombinerade njur- och pankreastransplantationer [SPK] och 8 transplantationer med enbart pankreas) mellan januari 2000 och januari 2012 på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

pankreastransplantationer (n = 9) med exokrint dränage till urinblåsan. I 4 av dessa fall har patienten avlidit mellan 8 månader och 4 år efter transplantation.

Från 2009 har enbart helpankreastransplantationer utförts, hittills utan mortalitet. Totalt har 9 av 29 patienter förlorat pankreasfunktionen, varav 6 efter segment- och 3 efter helpankreastransplantation. Av de 25 patienter som har överlevt har 23 fungerande njurtransplantat. Man har registrerat 1 behandlingskrävande cytomegalovirusinfektion och 7 behandlingskrävande rejektionsepisoder.

Konklusion

En lyckad pankreastransplantation förutsätter ett nära samarbete mellan många specialiteter, omsorgsfull och noggrann kirurgi samt adekvat uppföljning. I det nya millenniet har pankreastransplantation i erfarna händer skiftat från att vara ett riskfyllt projekt till att bli en säker och potentiellt botande behandling för utvalda typ 1-diabetiker [20]. Detta skifte är resultatet av nya kombinationer av immunsuppression, förfinad kirurgisk teknik vid både organomhändertagandet och transplantationen samt bättre prevention och monitorering av såväl kirurgiska som immunologiska komplikationer.

Resultaten är utmärkta på både kort och lång sikt, väl i nivå med resultaten som ses efter njurtransplantation med levande givare. Pankreastransplantation kan därför betraktas som ett attraktivt och säkert behandlingsalternativ för patienter med typ 1-diabetes samt oförutsägbar och okontrollerad blodglukosnivå, frekventa akuta hypo- och/eller hyperglykemier och allvarlig påverkan på livskvaliteten, när möjligheterna att korrigera problemen med bästa möjliga insulinbehandling anses vara uttömda.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Patientkoordinator Ingrid Skarp har skött datauppföljningen.

REFERENSER

1. 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(4):433-55.
2. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. Lancet. 2009;373(9677):1808-17.
3. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. Diabetes. 2009;58(7):1651-8.
4. Choudhary P, Amiel SA. Hypoglycaemia: current management and controversies. Postgrad Med J. 2011;87(1026):298-306.
5. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. Diabet Med. 2008;25(4):501-4.
6. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Frequency of symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia in type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycaemia. Diabet Med. 2011;28(3):352-5.
7. Robertson P, Davis C, Larsen J, et al. Pancreas transplantation in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2004;27 Suppl 1:S105.
8. Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, et al. Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. Curr Opin Organ Transplant. 2010;15(1):119-23.
9. Pavlakis M, Khwaja K, Mandelbrot D, et al. Renal allograft failure predictors after PAK transplantation: results from the New England Collaborative Association of Pancreas Programs. Transplantation. 2010; 89(11):1347-53.
10. Chatzizacharias NA, Vaidya A, Sinha S, et al. Renal function in type 1 diabetics one year after successful pancreas transplantation. Clin Transplant. 2011;25(5):E509-15.
11. Fridell JA, Rogers J, Stratta RJ. The pancreas allograft donor: current status, controversies, and challenges for the future. Clin Transplant. 2010;24(4):433-49.
12. Aideyan OA, Schmidt AJ, Trenkner SW, et al. CT-guided percutaneous biopsy of pancreas transplants. Radiology. 1996;201(3): 825-8.
13. West M, Gruessner RW. Laparoscopic biopsy after pancreaticoduodenal transplantation. A first report. Transplantation. 1996;62 (11):1684-7.
14. Casanova D, Gruessner R, Brayman K, et al. Retrospective analysis of the role of pancreatic biopsy (open and transcystoscopic technique) in the management of solitary pancreas transplants. Transplant Proc. 1993;25(1 Pt 2): 1192-3.
15. Sutherland DE, Casanova D, Sibley RK. Role of pancreas graft biopsies in the diagnosis and treatment of rejection after pancreas transplantation. Transplant Proc. 1987; 19(1 Pt 3):2329-31.
16. Atwell TD, Gorman B, Larson TS, et al. Pancreas transplants: experience with 232 percutaneous US-guided biopsy procedures in 88 patients. Radiology. 2004;231(3): 845-9.
17. Perkins JD, Munn SR, Marsh CL, et al. Safety and efficacy of cystoscopically directed biopsy in pancreas transplantation. Transplant Proc. 1990;22(2):665-6.
18. Nakhleh RE, Sutherland DE, Tzardis P, et al. Correlation of rejection of the duodenum with rejection of the pancreas in a pig model of pancreaticoduodenal transplantation. Transplantation. 1993;56(6):1353-6.
19. Nakhleh RE, Benedetti E, Gruessner A, et al. Cystoscopic biopsies in pancreaticoduodenal transplantation. Are duodenal biopsies indicative of pancreas dysfunction? Transplantation. 1995;60(6):541-6.
20. Yamamoto S, Tufveson G, Wahlberg J, et al. Factors influencing outcome of simultaneous kidney and pancreas transplantation: a 23-year single-center clinical experience. Transplant Proc. 2010; 42(10):4197-201.