



Samenvatting proefschrift **Yves F.C. Smets**

'Clinical consequences of simultaneous pancreas kidney transplantation'

Promotie 3 september 2003
Universiteit Leiden

Promotor : Prof. dr. J.A. Romijn,
Co-promotoren : Dr. H.H.P.J. Lemkes
Dr. J.W. de Fijter

Sinds 1986 worden er in Nederland bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en nierfalen ten gevolge van diabetische nefropathie, gecombineerde nier-pancreastransplantaties (NPTx) uitgevoerd. Het merendeel van deze gecombineerde transplantaties is verricht in het Leids Universitair Medisch Centrum.

Patiënten met diabetes mellitus type 1 hebben een absoluut tekort aan insuline en zijn derhalve afhankelijk van meerdere insuline injecties per dag. Het kenmerk van de ziekte is een chronisch verhoogde bloedglucose, die op den duur kan leiden tot secundaire complicaties in de ogen, zenuwen, nieren, en bloedvaten. De transplantatie van insulineproducerende β -cellen door middel van pancreastransplantatie is op het ogenblik de enige succesvolle methode om glucose spiegels te normaliseren bij type 1 diabetes. Vanwege de noodzakelijke immunosuppressie zijn de meeste pancreastransplantaties gelijktijdig uitgevoerd met een niertransplantatie. De resultaten van gecombineerde nier-pancreastransplantatie zijn nog verder verbeterd gedurende de laatste 10 jaar en hebben het niveau bereikt van de meeste andere orgaantransplantaties. Jaarlijks worden in Nederland zo'n 20-25 gecombineerde transplantaties verricht.

Mijn proefschrift bestaat uit de volgende studies:

1. een analyse naar de infectieuze complicaties na een gecombineerde nier-pancreastransplantatie, waaruit blijkt dat infecties een belangrijke oorzaak van morbiditeit zijn (2.9 infecties/patiënt/jaar), zonder dat het invloed heeft op de mortaliteit.
2. twee studies gingen over de glucosehuishouding: het gebruik van de CIGMA glucose belastingtest om insulinesecretie en gevoeligheid te meten en een studie naar hypoglycemie (te lage bloedsuiker) contraregulatie na pancreastransplantatie 1



3. het volgende onderwerp was posttransplantatie osteoporose. Het daarmee samenhangende verhoogde risico op fractures is opnieuw een belangrijke oorzaak van morbiditeit. Met behulp van een cross-sectioneel en een prospectief onderzoek hebben we gevonden dat corticale osteoporose reeds veelvoorkomend was voor de transplantatie. De belangrijkste oorzaken van het preëxistente botverlies lijken diabetes en secundaire hyperparathyreoidie te zijn. Als verwacht veroorzaken steroïden een vroeg en significant verlies van bot gedurende de eerste 6 maanden na de transplantatie.

4. een studie naar progressie van coronaire atherosclerose bij nier-pancreastransplantatie patiënten, waarin we patiënten met en zonder functionerend pancreastransplantaat hebben vergeleken. Wij vonden dat progressie van zowel diffuse als focale coronaire atherosclerose minder is bij patiënten met een functionerend pancreastransplantaat. Bij 38% van de patiënten bleek zelfs dat herstel van de normoglycemie tot regressie van atherosclerose had geleid.

5. een epidemiologische studie met hulp van de stichting RENINE om het effect van gecombineerde nier-pancreastransplantatie versus niertransplantatie alleen op mortaliteit te bestuderen. Hierbij hebben we gebruik gemaakt van regionale verschillen in transplantatieprotocollen. We vonden een reductie in sterfte van 50% in de Leidse regio, waar nier-pancreastransplantatie de voorkeursbehandeling is. Het hogere aantal verrichte nier-pancreastransplantaties lijkt de verklaring van de daling in mortaliteit. Dit is de eerste studie die een gunstig effect in overleving aantoonde van een gelijktijdig getransplanteerd pancreastransplantaat, zonder een selectie bias (*Lancet 1999*).

In de bijgevoegde tabel zijn de reeds bekende en in onze studies gevonden effecten van nier-pancreastransplantatie samengevat. Vrij zijn van meerdere dagelijkse insuline injecties, verbeterde flexibiliteit in dieet en gunstige effecten op secundaire complicaties resulteren in een betere kwaliteit van leven bij diabetische patiënten met een functionerend pancreastransplantaat. Bovendien hebben wij aangetoond dat gecombineerde nier-pancreastransplantatie de overleving verbetert van type 1 diabetische patiënten met nierfalen. Gecombineerde nier-pancreastransplantatie dient dan ook te worden beschouwd als de therapie van keuze voor deze patiënten. Verbetering van kwaliteit van leven en prognose zijn de relevante argumenten die benadrukken dat elke diabetische patiënt met nierfalen moet worden gezien als potentiële kandidaat voor de gecombineerde transplantatie.



Effecten van succesvolle gecombineerde nier-pancreastransplantatie bij patiënten met type 1 diabetes mellitus

Insuline injecties	geen
HbA1c	normaal (5.0 – 6.3%)
Hypoglycemie contraregulatie	hersteld
Retinopathie	gestabiliseerd
Perifere neuropathie	verbeterd
Autonome neuropathie	geen effect
Nefropathie	voorkómen
Cardiovasculaire ziekte	verbeterd
Perifere angiopathie	geen effect
Kwaliteit van leven	verbeterd
Overleving	verbeterd