



Samenvatting proefschrift W.H. Kopp

“Risk factors and outcome in clinical pancreas transplantation”

**Promotie: 19 september 2019
Leiden Universitair Medisch Centrum**

Promotor:
Prof. dr. J.F. Hamming

Copromotor:
Dr. A.E. Braat

Dit proefschrift gaat over de gevolgen en een mogelijke behandeling voor suikerziekte, met name de vorm die op jonge leeftijd voorkomt: type 1 diabetes mellitus. Deze vorm van suikerziekte wordt gekenmerkt door een tekort aan insuline, een stof die een belangrijke rol speelt in de energiehuishouding en glucosebalans van het menselijk lichaam. Insuline wordt geproduceerd door de alvleesklier, ook het pancreas genoemd. Het pancreas is een orgaan dat in de buik bij de twaalfvingerige darm ligt en is onderdeel van ons spijsverteringsstelsel. Het geeft naast insuline aan het bloed, ook nog spijsverteringsenzymen aan de darm af. Type 1 diabetes wordt veroorzaakt doordat het eigen afweersysteem van de patiënt de insuline producerende cellen in de alvleesklier afbreekt, een auto-immuunziekte. Er bestaat ook nog een andere vorm van suikerziekte, type 2 diabetes. Deze vorm komt vaker op latere leeftijd voor en heeft met name te maken met leefstijl.

Bij type 1 diabetes is een patiënt altijd afhankelijk van insuline injecties of insulinepompen. Soms zijn deze methoden niet voldoende en zorgt een continue disbalans in glucose en insuline voor schade aan bloedvaten en zenuwen, waardoor patiënten problemen krijgen met onder andere hun nieren en ogen. In enkele gevallen is de schade zelfs zo groot dat patiënten afhankelijk worden van nierdialyse. Omdat de levensverwachting van patiënten die afhankelijk zijn van dialyse slecht is, is dit het moment dat patiënten in aanmerking komen voor een niertransplantatie. Om te voorkomen dat de suikerziekte ook de getransplanteerde nier aantast, kan simultaan een alvleesklier worden getransplanteerd: een gecombineerde nierpancreastransplantatie. Een pancreastransplantatie alleen is ook mogelijk. Deze pancreata voor transplantatie zijn afkomstig van overleden donoren. Het overgrote deel wordt gedoneerd door hersendode patiënten. Hierbij klopt het hart nog, is de bloedcirculatie van een patiënt op de intensive care nog intact en wordt de patiënt kunstmatig beademd. De hersenen zijn zodanig beschadigd dat bewustzijn, pijngevoel of reflexen afwezig zijn en dat herstel onmogelijk is.



In dit proefschrift worden de risico's onderzocht en resultaten beschreven van deze gecombineerde nier-pancreastransplantatie, maar ook van pancreastransplantatie alleen. Het laat zien dat er risico's zijn en dat het daarom niet voor iedere patiënt de beste optie is, maar dat bij goede uitkomsten de procedure levensreddend is.

In dit proefschrift zijn risicofactoren onderzocht en hun relatie met de uitkomsten van klinische gevasculariseerde pancreastransplantatie. De eerste pancreastransplantatie werd door Kelly en Lillehei uitgevoerd in University of Minnesota Hospital in 1966. Sindsdien zijn wereldwijd meer dan 50.000 pancreastransplantaties uitgevoerd. De meest gebruikelijke procedure is een gecombineerde nier-pancreastransplantatie. Echter een solitaire pancreastransplantatie is ook een optie, eventueel voor of na een niertransplantatie. Het orgaan is meestal afkomstig van een hersendode donor met intacte circulatie: heartbeating donatie (HB) of donation after brain death (DBD). Donatie na gecontroleerde circulatiestilstand op een intensive care, non-heartbeating donatie (NHB) of donation after circulatory death (DCD), is ook mogelijk. De eerste pancreastransplantatie in Nederland werd in 1984 in het Academisch Ziekenhuis in Leiden uitgevoerd, zoals te lezen in hoofdstuk twee.

Achtergrond

Pancreastransplantatie is tot op heden de enige curatieve behandeling voor patiënten met diabetes mellitus type 1. Bij type 2 diabetes of MODY (maturity onset diabetes of the young), kan pancreastransplantatie een optie zijn, dit is echter minder gebruikelijk. Met name patiënten met diabetes gerelateerd nierfalen komen in aanmerking voor een (gecombineerd) nier-pancreastransplantaat. Dit kan zowel gebeuren in één procedure of als opeenvolgende procedures waarbij eerst een nier wordt getransplanteerd (van een levende of overleden donor) en daarna een pancreas (pancreas after kidney, PAK) of andersom (pancreas transplant alone, PTA). PTA kan ook gedaan worden bij patiënten met niet in te stellen diabetes met levensbedreigende hypoglycemieën, zonder nierfalen.

Door een gecombineerde transplantatie, wordt niet alleen de kwaliteit van leven verbeterd (de patiënt is immers vrij van insuline toedieningen), maar ook wordt het niertransplantaat beschermd tegen nieuwe schade door diabetes, waardoor de patiënt niet meer afhankelijk is van dialyse. Dit in ogenschouw nemende, kan worden gesteld dat een succesvolle behandeling levensreddend is. De uitkomsten na pancreas transplantatie worden meestal beschreven aan de hand van insuline onafhankelijkheid na transplantatie en patiënt overleving.

Niet iedere patiënt met type 1 diabetes komt in aanmerking voor een pancreas-transplantatie. De lasten van levenslange immunosuppressiva en de risico's van een grote operatie wegen niet op tegen de baten, indien de patiënt adequaat is ingesteld op insuline therapie en nog geen secundaire complicaties heeft. Pancreastransplantatie voor maligniteiten wordt in Nederland niet gedaan.



Naast gevasculariseerde pancreastransplantatie is het ook mogelijk om insuline producerende β -cellen te isoleren uit de eilandjes van Langerhans. Preparaten van enkele donoren worden meestal gecombineerd tot één preparaat en getransplanteerd. Hoewel het voor patiënten, die slecht in te stellen zijn op insuline, in de meeste gevallen nog niet goed mogelijk is om hiermee insuline onafhankelijk te worden, is het wel goed mogelijk om de ziekte en secundaire complicaties te stabiliseren. Op deze manier kan dus ook een eventueel niertransplantaat beter beschermd worden. Eilandjestransplantatie wordt in dit proefschrift buiten beschouwing gelaten.

Pancreastransplantatie is al jaren geen experimentele behandeling meer. Door groeiende ervaring en sterk verbeterde resultaten is men in toenemende mate bereid om meer patiënten te transplanteren. Dit leidt tot een stijging van het aantal patiënten op de wachtlijst. Dit fenomeen wordt frequent beschreven als de transplantatie paradox: door een meer liberale selectie van ontvangers, stijgt de vraag harder dan het aanbod van donororganen, waardoor de wachtlijst exponentieel groeit. Om de vraag bij te benen, zijn behandelaars genoodzaakt om risico's te accepteren als het gaat om donorkarakteristieken. Dit proefschrift beschrijft enkele van deze risico's en de resultaten wanneer deze risico's worden geaccepteerd.

Door deze groeiende expertise en ervaring zijn de uitkomsten van pancreastransplantatie anno 2019 uitstekend. Gemiddeld heeft 80% van de ontvangers vijf jaar na transplantatie nog een werkend transplantaat en is dus niet afhankelijk van insuline. 90% van de mensen zijn vijf jaar na de transplantatie nog in leven. Helaas gaat nog altijd een aantal van de getransplanteerde organen verloren. Het grootste risico op transplantaatverlies is in de vroege postoperatieve fase, met name door transplantaat trombose. Dit proefschrift richt zich dan ook met name op uitkomsten in deze vroege fase.

Donor-risicofactoren en predictiemodellen in pancreastransplantatie

Aangezien het ontbrak aan objectieve maten om deze risicofactoren te kwantificeren zijn in 2008 en 2010 twee modellen ontwikkeld om deze factoren uit te drukken in maat en getal, respectievelijk de Preprocurement Pancreas Allocation Suitability Score (P-PASS) en de Pancreas Donor Risk Index (PDRI). Beide modellen incorporeren verschillende donor gerelateerde risicofactoren, zoals leeftijd, body mass index (BMI), intensive care opname, nierfunctie, ischemie tijd en trachten op basis van historische data een gewogen inschatting te maken van hun invloed op de uitkomst.

Om te beginnen, zijn beide modellen gevalideerd op onze eigen dataset. De P-PASS blijkt geen goede voorspeller te zijn van uitkomst na transplantatie in onze eigen dataset. Uit hoofdstuk drie blijkt dat de PDRI in onze dataset een significante voorspeller van de uitkomst na transplantatie en dus valide instrument is om de uitkomst na transplantatie te voorspellen. Desondanks blijft er veel (terechte) kritiek op deze modellen: ze zouden onvoldoende rekening houden met overige factoren en de klinische blik van de professional zal toch altijd prevaleren boven een statistisch model. Het belangrijkste voordeel van deze gevalideerde modellen is wel, dat het ons



in staat stelt om donorpopulaties op een objectieve manier te vergelijken, zoals duidelijk wordt in hoofdstukken vier en vijf.

In hoofdstuk vier is onderzocht of de bestaande predictiemodellen gebruikt zouden kunnen worden in het proces van orgaan allocatie. De eerdergenoemde P-PASS was oorspronkelijk ontwikkeld om een voorspelling te doen over de geschiktheid van een pancreas voor donatie. In de ontwikkeling van de P-PASS zijn geen data over uitkomsten na transplantatie verwerkt. Daarentegen is de PDRI juist gebaseerd op data na transplantatie. De data in hoofdstuk drie laat zien dat de PDRI, zoals verwacht, beter in staat is om de uitkomst na transplantatie te voorspellen in vergelijking met de P-PASS. Uit hoofdstuk vier blijkt bovendien dat de PDRI een betere voorspeller is van de uitkomst van allocatie en dus in beide gevallen superieur is aan de P-PASS.

Tevens is een opvallende uitkomst in dit hoofdstuk dat, ondanks de nauwe samenwerking binnen Eurotransplant, grote verschillen bestaan in geaccepteerde donorrisico's. Goede uitkomsten met relatief hoge donorrisico's (zoals in Nederland), zouden andere landen (zoals België) kunnen stimuleren liberaler te zijn in hun aannamebeleid, en organen met een verhoogd risico op falen te transplanteren of buiten de eigen regio aan te bieden. Uiteindelijk wordt het voordeel van een transplantatie bepaald door het verschil tussen uitkomst zonder transplantatie en de risico's van transplantatie van dat specifieke orgaan. Dat betekent dat in een regio met een laag aantal orgaandonoren, een orgaan met een verhoogd risicoprofiel eerder geaccepteerd zou moeten worden voor transplantatie. Deze resultaten zouden dus een stimulans kunnen zijn om een nog intensievere internationale uitwisseling van organen te bewerkstelligen, waardoor kostbare organen niet verloren gaan.

Hoofdstuk vijf gaat nader in op het centrum effect in pancreas transplantaties. Het centrum effect beschrijft de relatie tussen de uitkomsten na transplantatie en het aantal procedures dat jaarlijks wordt uitgevoerd. Binnen de Eurotransplant regio (Nederland, België, Luxemburg, Duitsland, Oostenrijk, Slovenië, Kroatië en Hongarije) zijn meerdere centra die minder dan vijf transplantaties per jaar uitvoeren. Deze studie laat duidelijk zien dat bij vier of minder transplantaties per jaar het risico op overlijden van de ontvanger of falen van het transplantaat aanzienlijk en significant stijgt ten opzichte van centra waar 13 of meer transplantaties worden uitgevoerd. Daarnaast blijkt dat de hoog volume centra (13 of meer) bereid zijn om een hoger donor risico te accepteren en te transplanteren, zonder dat dit de resultaten negatief beïnvloed. Vergelijkbare verschillen, weliswaar kleiner, zijn ook te zien bij de centra die tussen vijf en 13 transplantaties per jaar uitvoeren met respectievelijk de kleinere groep van vier of minder transplantaties en met de grootste groep van 13 transplantaties of meer.

De Achilles hiel

Zoals eerder beschreven in deze samenvatting en te lezen in hoofdstuk zes, is de belangrijkste oorzaak van transplantaat falen na pancreas transplantatie, de vorming van bloedstolsels in het transplantaat: transplantaat trombose. Ondanks alle vooruitgang in medicatie, monitoring en chirurgische techniek, blijft transplantaat trombose de



Achilles hiel van de gehele procedure. De reden is niet compleet duidelijk en waarschijnlijk is sprake van een combinatie van afstoting, orgaanschade tijdens de uitname, back-table procedure en transplantatie, ischemie. Daarnaast is het zeker dat er sprake is van meerdere risicofactoren voor trombose, ook wel beschreven in de trias van Virchow: verandering van doorbloeding (door het verwijderen van de milt), schade aan bloedvaten (door de chirurgische procedure zelf), verhoogde bloedstollingsneiging (doordat stollingsremmende eiwitten (ureum) door de nieuwe getransplanteerde nier worden uitgescheiden). Verscheidene behandelingen en strategieën ter voorkoming en behandeling van transplantaat trombose zijn voorgesteld, allen met verschillende mate van succes. Complete trombose van het getransplanteerde orgaan leidt vrijwel altijd tot orgaanverlies, terwijl gedeeltelijke trombose in de meeste gevallen goed behandeld kan worden met bloedverdunners.

Donatie na circulatiestilstand

Donatie van organen, in dit specifieke geval pancreata, na een gecontroleerde circulatiestilstand op een intensive care (non-heartbeating of donation after circulatory death) wordt in toenemende mate gedaan omdat het aanbod heartbeating donoren niet toereikend is. Ondanks het mogelijk schadelijke effect van zuurstoftekort (ischemie) tijdens de hartstilstand blijkt toch dat ook met deze groep donoren goede resultaten bereikt kunnen worden. De resultaten in hoofdstuk zeven laten zien dat bij de meeste DCD donoren de overige karakteristieken (met name leeftijd en doodsoorzaak) gunstiger zijn ten opzichte van DBD donatie en dat de uitkomsten tenminste vergelijkbaar zijn met die van DBD transplantatie. DCD pancreas transplantatie is dus een goede manier om een deel van schaarste aan donoren op te vullen.

Conclusie

Pancreas transplantatie is in meer dan 50 jaar uitgegroeid van een experimentele naar een levensreddende procedure voor een geselecteerde groep patiënten met type 1 diabetes mellitus. Door een tekort aan geschikte donororganen worden behandelaars gedwongen om meer risico's te nemen in het accepteren van organen. Het blijkt dat hoog-volume centra goede resultaten behalen met betrekking tot insuline onafhankelijkheid en patiënt overleving, juist ook met deze hogere donorrisko's. Dit proefschrift onderzoekt deze risico's en laat zien dat sommige risico's, zoals het transplanteren van DCD organen, acceptabel zijn met goede uitkomsten.