



Samenvatting proefschrift Denise E. Hilling

“Improving the use of donor organs in pancreas and islet of Langerhans transplantation”

**Promotie: 1 november 2012
Universiteit Leiden**

Promotor:
Prof. dr. O.T. Terpstra

Co-promotor:
Dr. P.J. Marang-van de Mheen

Pancreastransplantatie en eilandjes van Langerhans transplantatie zijn potentiële oplossingen voor de behandeling van patiënten met Diabetes Mellitus type 1. Beide procedures hebben bewezen dat zij het gebruik van exogene insuline overbodig maken en kunnen leiden tot normoglycemie. Pancreasdonororganen zijn echter schaars en er is een relatief tekort aan donorpancreata in vergelijking met het aantal patiënten dat op de wachtlijst staat voor een transplantatie. Het is daarom essentieel dat beschikbare organen zo optimaal mogelijk benut worden.

Het doel van dit proefschrift was om een bijdrage te leveren aan de voortschrijdende verbetering van pancreastransplantaatoverleving en de eilandjesisolatieopbrengst, zodat optimaal gebruik kan worden gemaakt van beschikbare organen. Hiervoor richtten wij ons in deel I van het proefschrift op pancreastransplantatie en in deel II en III op transplantatie van humane en varkenseilandjes. Om dit doel te bereiken hebben wij middels vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit in registraties en via systematische reviewtechnieken, eerst verschillende factoren bekeken die in potentie de uitkomsten van pancreas- of eilandjestransplantatie kunnen verbeteren.

Allereerst hebben wij het (relatieve) effect van verschillende donor- en ontvangerfactoren en donor-ontvanger matching op pancreastransplantaatoverleving bekeken. Het Leids Universitair Medisch Centrum is in Nederland het grootste centrum dat pancreastransplantaties verricht. Onze studie laat zien dat pancreastransplantaatoverleving korter was bij vrouwen die een orgaan ontvingen van een donor met eenzelfde BMI met enterale drainage van het transplantaat. Ontvangerfactoren zijn het meest belangrijk en verklaren het grootste deel van de variatie in overleving zowel na 1 jaar als op de lange termijn. Donorfactoren waren minder belangrijk dan ontvangerfactoren, in ongeveer gelijke mate op de korte als op de lange termijn.



Daarnaast kan chirurgische schade die ontstaat bij de uitnameprocedure leiden tot complicaties nadat het orgaan getransplanteerd is. Dertien procent van de uitgenomen pancreata werden afgewezen op basis van chirurgische schade. De kans dat een pancreas werd afgewezen voor transplantatie was hoger in pancreata van oudere donoren, uitgenomen door centra waar geen pancreastransplantaties worden verricht. Pancreata hadden een acht keer hogere kans om afgewezen te worden wanneer zij werden uitgenomen door deze centra in vergelijking met centra die wel pancreastransplantaties verrichten. In deel II hebben wij een meta-analyse uitgevoerd waarbij het effect van donor-, ontvanger- en isolatie gerelateerde factoren op de eilandjesisolatieopbrengst werd onderzocht. Hogere pre- en post-purificatie opbrengst en een hoger percentage succesvolle isolaties werden bereikt wanneer pancreata werden gepreserveerd met TLM in plaats van UW en van donoren met een korte koude ischemietijd: 1 uur langere koude ischemietijd resulteerde in een gemiddelde daling van pre-purificatie, post-purificatie opbrengst en percentage succesvolle isolaties van respectievelijk 59 IEQ/g, 54 IEQ/g en 21%. Hogere pre-purificatie opbrengst en een hoger percentage succesvolle isolaties werden bereikt in jongere donoren met een hoger BMI. Lagere opbrengst werd gevonden in heartbeating donoren in vergelijking met non-heartbeating donoren. Hogere post-purificatie opbrengst werd gevonden wanneer de isolatieprocedure werd verricht met Serva collagenase. Echter, omdat niet alle studies dezelfde factoren rapporteerden werden bovenstaande resultaten gevonden op basis van slechts een deel van de studies. Om dit met grotere betrouwbaarheid vast te stellen is het noodzakelijk dat er een gestandaardiseerde rapportage van deze factoren komt. Dit vergelijkend onderzoek werd gecombineerd met biomedisch onderzoek om het mechanisme in meer detail te bestuderen waardoor de verschillende factoren de uitkomst van transplantatie of isolatieopbrengst zouden kunnen beïnvloeden. Hiervoor hebben wij in humane en varkenspancreata de invloed van hyperemische eilandjes van Langerhans en collageen in het pancreas op de eilandjesisolatieopbrengst onderzocht en daarnaast de invloed van collagenase op de morfologie van de eilandjes van Langerhans. In onze humane studie naar hyperemische eilandjes (HE's) werden HE's in ongeveer de helft van de onderzochte pancreata gevonden. De meest waarschijnlijke verklaring is, dat de HE's kort voor of tijdens de uitname van het pancreas ontstaan als gevolg van een stijging in de bloeddruk gecombineerd met hemodynamische instabiliteit (geassocieerd met een langere IC opname). Daarnaast kan ook de manipulatie van het pancreas tijdens de uitnameprocedure bijdragen aan ontstaan van HE's. Wij vonden een substantieel lagere isolatieopbrengst in pancreata met HE's dan in pancreata zonder HE's. Net als in onze humane studie werden significant lagere isolatieopbrengsten gevonden in HE+ pancreata in vergelijking met HE- pancreata in zowel raszuivere als hybride varkens. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een chronisch ontstaansproces, zodat kan worden gespeculeerd dat HE's kort voor de dood van het varken ontstaan, door bijvoorbeeld een plotselinge stijging van de bloeddruk. Omdat HE's in zowel humane als varkenspancreata gevonden worden en in beiden eenzelfde effect lijken te hebben op de isolatieopbrengst, zou het voorkomen van HE's mogelijk een belangrijke factor kunnen zijn in eilandjes isolatieopbrengst.



Bij de enzymatische vertering van het pancreas (om eilandjes te isoleren) is collageen het belangrijkste doelwit. De hoeveelheid collageen in het pancreas is daarom een andere factor die de onvoorspelbare, variabele isolatieopbrengst zou kunnen verklaren. Wij vonden echter geen relatie tussen totale hoeveelheid collageen, collageenomkapseling van eilandjes en collageen binnenin de eilandjes en de uiteindelijke isolatieopbrengst. Ductale injectie van collagenase is de techniek gebleken waarbij de hoogste isolatieopbrengst wordt verkregen. Er is echter nog steeds een aanmerkelijk verlies van endocrien weefsel ook wanneer deze techniek wordt gebruikt. In onze laatste studie laten wij zien dat eilandjes een morfologische verandering ondergaan tijdens de isolatieprocedures zowel in varkens als in humane procedures. De morfologische verandering van eilandjes lijkt daarom meest waarschijnlijk het gevolg te zijn van volume-expansie als gevolg van de ingespoten vloeistof. Dit zou kunnen leiden tot fragmentatie van de eilandjes met verminderde isolatieopbrengst en een verminderde functie tot gevolg.

Concluderend draagt dit proefschrift bij aan de bewijslast dat de focus zou moeten liggen op de optimalisatie van ontvangers om pancreastransplantaatoverleving te verbeteren en op de verbetering van de kwaliteit van de uitgenomen pancreata door centra die geen pancreastransplantaties verrichten (bijv. door uitnamechirurgen te trainen waardoor pancreasuitname wordt verbeterd hetgeen resulteert in meer transplanteerbare pancreata). Bij eilandjestransplantatie zou de rapportage van donor-, pancreas- en isolatiefactoren meer gestandaardiseerd moeten worden waardoor er nauwkeuriger bepaald kan worden welke factoren belangrijke voorspellers zijn voor isolatieopbrengst. Als daarnaast meer biomedische karakteristieken (bijv. de aanwezigheid van hyperemische eilandjes) zouden worden gerapporteerd, dan zouden we in staat zijn om het onafhankelijke effect van de biomedische factoren te bepalen en uiteindelijk de invloed van deze factoren op eilandjestransplantatie in de klinische setting. ◀