



Samenvatting proefschrift M. Leemkuil

“Strategies to improve outcome after pancreas and islet transplantation”

Promotie: 27 juni 2022
Universitair Medisch Centrum Groningen

Promotores:
Prof. dr. H.G.D. Leuvenink
Prof. dr. E.J.P. de Koning
Prof. dr. R.A. Pol

In dit proefschrift wordt er een overzicht gegeven van de meest recente ontwikkelingen in pancreas- en eilandjes transplantatie. Er worden verklaringen en strategieën gegeven ten aanzien van de afname in het aantal pancreastransplantatie, ondanks een groeiend aantal patiënten met diabetes mellitus (DM). De recente verandering in het donorprofiel heeft geleid tot een afname van de beschikbaarheid van de ‘ideale donorpancreas’, namelijk een hersendode donor (donation after brain death – DBD), ≤45 jaar oud met een BMI van ≤30 kg/m². De hedendaagse orgaandonoren zijn echter met name oudere donoren met een uitgebreidere medische voorgeschiedenis. Men is terughoudend om de pancreassen van deze marginale donoren te transplanteren, aangezien ze worden geassocieerd met een verhoogd complicatierisico. We moeten daarom op zoek naar manieren om de kwaliteit van deze specifieke donorpancreassen te vergroten om zodoende meer mensen te kunnen transplanteren. De verschillende studies die in dit proefschrift worden beschreven laten zien dat de vitaliteit van de donatie na circulatoire dood (donation after circulatory death – DCD) kan worden verbeterd door middel van hypotherme machine perfusie (HMP), wat derhalve een veelbelovende strategie is om de donorpool te vergroten.

In **Hoofdstuk 2** wordt onderzoek gedaan naar de wereldwijde afname van het aantal pancreastransplantaties, zowel in de USA, het Verenigd Koninkrijk en in de Eurotransplant regio. Deze afname wordt vergezeld van een afname in het aantal publicaties over dit onderwerp. De behandeling van patiënten met type I DM zou significant kunnen worden verbeterd door de (internationale) samenwerking tussen verschillende centra, waarbij er duidelijke richtlijnen worden opgesteld over de verwijzing van patiënten, de inclusie van potentiële ontvangers op de wachtlijsten, de donor selectie en de behandeling na transplantatie. In **Hoofdstuk 3** wordt er een overzicht gegeven van de pathofysiologie, risicofactoren en de uitkomsten na DCD transplantatie. Het gebruik van DCD organen voor pancreastransplantatie wordt met terughoudendheid gedaan, aangezien deze zijn blootgesteld aan een periode van zogenoemde warme ischemie. Deze periode wordt zeer schadelijk geacht voor het orgaan en wordt geassocieerd met een verhoogd risico op pancreatitis en trombose in het transplantaat. In dit review wordt beschreven dat DCD pancreastransplantatie veilig kan worden uitgevoerd, mits andere ongunstige donorkenmerken zoveel mogelijk worden beperkt.



Tevens wordt er in dit hoofdstuk ingegaan op verschillende strategieën om de uitkomst na DCD pancreas transplantatie te verbeteren, onder andere door het gebruik van verschillende preservatietechnieken. HMP is een preservatiemethode die heeft laten zien de vitaliteit van de donororganen te kunnen verbeteren, waardoor het een potentieel onderwerp is voor verder onderzoek.

Donororgaan extractietijd is een relatief nieuw begrip in orgaantransplantatie. Deze periode wordt gedefinieerd als de periode vanaf het plaatsen van de aortaklem bij de donor tot en met de start van koude ischemie tijd wanneer het donororgaan is uitgenomen en wordt bewaard in koude bewaarvloeistof. De beoogde temperatuur van 4°C wordt tijdens deze periode niet gehaald, wat kan leiden tot schade aan het orgaan. In **Hoofdstuk 4** hebben we een retrospectieve analyse uitgevoerd naar de associatie van pancreas donor extractietijd enerzijds, en transplantatoeverleving en postoperatieve complicaties anderzijds in twee centra binnen Eurotransplant. Er werd geen directe associatie gevonden tussen extractietijd en de transplantatoeverleving na 30 dagen, 1- en 5- jaar. Wel werd er een positieve associatie gezien tussen ernstige complicaties en de extractietijd, wat aangeeft dat het inkorten van deze periode mogelijk zou kunnen bijdragen aan een verlaagde morbiditeit en daardoor een verbeterde uitkomst na transplantatie. In **Hoofdstuk 5** wordt de impact van donor- en ontvanger leeftijd op de uitkomst na pancreastransplantaties onderzocht in dezelfde twee centra binnen Eurotransplant. De resultaten laten zien dat patiëntoverleving gelijk was in ontvangers van jonge (≤ 40 jaar) en oude (>40 jaar) donorpancreassen. Vergeleken met jonge ontvangers (≤ 50 jaar) lieten oude ontvangers (>50 jaar) een verminderde patiëntoverleving zien na 5 en 10 jaar. Infecties en maligniteiten waren vaker de reden van overlijden in de oudere groep vergeleken met de jongere groep. Ondanks dat de mortaliteit in de oudere groep was verhoogd, was de transplantatoeverleving van de donorpancreassen en nieren gelijk in jonge en oude ontvangers.

In **Hoofdstuk 6** wordt de ontwikkeling van een systeem voor HMP van het pancreas beschreven. Initieel werden varkenspancreassen van het slachthuis gebruikt om een perfusieopstelling te ontwikkelen en verschillende perfusiekenmerken te onderzoeken. Het prototype werd vervolgens geëvalueerd en aangepast tijdens de perfusie van zes humane donorpancreassen. Humane pancreassen konden succesvol worden geperfundeerd door middel van een dubbel pomp systeem, waarbij het orgaan via twee slagaders werd geperfundeerd (de a. mesenterica superior en de a. lienalis). Hierop volgend werden in **Hoofdstuk 7** tien pancreassen gepreserveerd middels HMP; vijf DBD en vijf DCD pancreassen. Biopten van het weefsel en de vloeistof werden vergeleken met die van tien pancreassen die op de conventionele manier gepreserveerd waren (static cold storage – SCS). Er werd een homogene perfusie van het pancreasweefsel gezien tijdens HMP, zonder dat er tekenen waren van weefselschade. De vitaliteit van het weefsel nam significant toe na HMP vergeleken met de SCS bewaarde pancreassen. Hierbij werd de vitaliteit van de meer marginale DCD organen ná HMP gelijk aan die van de DBD organen. In **Hoofdstuk 8** wordt het effect van HMP op de eilandjes van Langerhans, geïsoleerd uit vijf humane DCD pancreassen, onderzocht. Ondanks dat deze pancreassen waren afgewezen voor klinische pancreas- en eilandjestransplantatie én dat de ischemietijd werd verlengd door zes uur HMP (gemiddeld 13.4 uur), werden er goede resultaten behaald na isolatie. Een klinisch relevant aantal eilandjes kon worden geïsoleerd met een fraaie *in vitro* vitaliteit en functie. Na transplantatie van deze humane eilandjes in diabete muizen werd gezien dat de eilandjes goed functioneerden. We kunnen helaas geen conclusies trekken over de potentiële verbetering in kwaliteit van deze DCD organen door HMP, aangezien we geen SCS controlegroep hebben geïncubeerd. Echter, het feit dat er functionele en vitale eilandjes met



succes konden worden geïsoleerd uit deze afgewezen humane DCD pancreassen met verlengde koude ischamietijd is hoopgevend.

Toekomstperspectief

HMP is een veelbelovende techniek om de donorpool te vergroten, doordat het de vitaliteit van de meer marginale donorpancreassen verbetert. In dit proefschrift is beschreven dat er vitale en functionele eilandjes van Langerhans kunnen worden geïsoleerd na zes uur HMP. Om ook een succesvolle preservatiemethode te kunnen zijn voor gehele pancreastransplantatie, moet er meer onderzoek worden gedaan naar de specifieke impact van HMP op het exocriene pancreasweefsel. Schade hieraan wordt namelijk geassocieerd met inflammatie of lekkage van de pancreasenzymen, wat een gevreesde complicatie is bij de ontvanger. Momenteel zijn er geen adequate functionaliteitstesten voor het exocriene weefsel beschikbaar. Hiervoor zou het wenselijk zijn om een experimentele normotherme machine perfusie set-up te ontwikkelen, waarbij het mogelijk is om het orgaan in een semi-fysiologische omgeving te evalueren. Er kan hierbij worden gedacht aan het meten van de insuline respons op een glucose bolus en de kwaliteit van de exocriene productie als marker voor een goede orgaan functie. Eilandjestransplantatie is een goede behandeloptie voor geselecteerde patiënten met DM. Zoals in dit proefschrift beschreven kan de vitaliteit van DCD pancreassen veilig worden verbeterd door middel van HMP. Daarbij kan HMP van het pancreas voor eilandjes isolatie relatief gemakkelijk worden geïmplementeerd, aangezien de eilandjes na isolatie uitgebreid worden getest zodat de kwaliteit van het transplantaat kan worden beoordeeld vóór transplantatie. Hoewel bètacel vervanging door middel van de intrahepatische eilandjestransplantatie heeft aangetoond te kunnen leiden tot insuline onafhankelijkheid, treedt er een hoge mate van verlies van deze eilandjes op. Dit is te verklaren door verschillende factoren, zoals een directe bloed-gemedieerde ontstekingsreactie, auto- en alloïmmuniteit en het verlies van innervatie en vascularisatie. Daarnaast is het chronisch gebruik van immunosuppressiva toxisch gebleken voor zowel de eilandjes als de ontvangers. Er zijn verschillende strategieën om hiermee om te gaan; het inkapselen van eilandjes zodat er een fysieke barrière ontstaat tussen de bètacellen en de ontvangers kan leiden tot een reductie in het gebruik van immuunsuppressiva. Daarnaast kan het immuunsysteem van de ontvanger worden omzeild door het orgaan 'onzichtbaar' te maken voor de ontvanger. Een verbeterde transplantaat-overleving, de afname van peri-operatieve complicaties en de reductie in het chronische gebruik van immunosuppressiva zal uiteindelijk leiden tot een meer positieve kijk op pancreas en eilandjestransplantatie. Dit zal hopelijk resulteren in een toename in de verwijzing van patiënten met DM naar pancreas- en eilandjestransplantatiecentra en daarmee tot een verhoogd aantal transplantaties.