

Aus der Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische  
Intensivmedizin  
Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Daclizumab als Induktionsimmunsuppressivum nach simultaner  
Nieren- und Pankreastransplantation  
Eine retrospektive Untersuchung von 41 Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin  
Berlin

von

Tonia Greiner

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Kahl  
2. Prof. Dr. med. U. Settmacher  
3. Priv.-Doz. Dr. med. U. P. Neumann

Datum der Promotion: 26.11.2008

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Einführung.....	7
1.2 Ansatz und Wirkungsmechanismus von Daclizumab (Zenapax®).....	10
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>11</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>12</b>
3.1 Das Patientenkollektiv.....	12
3.2 Evaluierung zur simultanen Nieren-Pankreas-Transplantation.....	14
3.3 Das Operationsverfahren.....	15
3.4 Daclizumab (Zenapax®).....	16
3.5 Immunsuppression.....	17
3.6 Postoperatives Management und Nachsorge.....	19
3.7 Datenerfassung.....	20
3.8 Statistik.....	20
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
4.1 Outcome nach Nieren- und Pankreastransplantation in Bezug auf Patienten-, Pankreas- und Nierentransplantatüberleben.....	21
4.2 Outcome der Pankreas- und Nierentransplantate in Bezug auf die Primärfunktion der transplantierten Organe.....	23
4.2.1 Primärfunktion versus keine Primärfunktion des Pankreastransplantats.....	23
4.2.2 Primärfunktion versus keine Primärfunktion des Pankreastransplantats: erneute Insulinpflichtigkeit.....	24
4.2.3 Primärfunktion versus keine Primärfunktion des Nierentransplants.....	25
4.2.4 Primärfunktion des Pankreastransplantates nach fünf versus zwei Dosen Daclizumab.....	27
4.2.5 Primärfunktion des Nierentransplantates nach fünf versus zwei Dosen Daclizumab.....	28
4.3 Outcome nach Nieren- und Pankreastransplantation in Bezug auf die Rejektionen.....	28
4.3.1 Definition und Sicherung eines Rejektionsereignisses.....	28
4.3.2 Organverlust durch Rejektion.....	30
4.3.3 Anzahl von Rejektionen pro Patient und Organ.....	30
4.3.4 Anzahl aller aufgetretenen Rejektionen: fünf versus zwei Dosen Daclizumab.....	31
4.3.5 Anzahl der Rejektionen in Bezug auf die Primärfunktion der Transplantate.....	31
4.3.6 Rejektionen entsprechend ihrem zeitlichen Auftreten aufgeteilt in frühe und späte akute Rejektionen.....	32
4.3.7 Frühe und späte akute Rejektionen bei Patienten mit fünf versus zwei Dosen Daclizumab.....	33
4.3.8 Rejektionstherapie und Outcome.....	35
4.3.9 Rejektionstherapie und Outcome: fünf versus zwei Dosen Daclizumab.....	37
4.4 Outcome nach Nieren-Pankreas-Transplantation in Bezug auf die aufgetretenen Komplikationen.....	37
4.4.1 Chirurgische Komplikationen.....	37

4.4.2	Infektiös bedingte Komplikationen .....	40
4.4.2.1	Bakterielle Infektionen .....	42
4.4.2.2	Virale Infektionen .....	43
4.4.2.3	Pilzinfektion, Mischinfektion und Tbc-Reaktivierungen .....	44
4.4.3	Allgemeine Komplikationen .....	46
4.4.3.1	Gastrointestinale nicht infektiöse Komplikationen .....	47
4.4.3.2	Neurologische Komplikationen .....	48
4.4.3.3	Diabetische Komplikationen .....	50
4.4.3.4	Muskuloskeletale Komplikationen .....	51
4.4.3.5	Kardiale Komplikationen .....	52
4.4.3.6	Immunologische Komplikationen .....	53
4.4.3.7	Gynäkologische Komplikationen .....	53
4.4.3.8	Thyreoidale Komplikationen .....	54
4.4.3.9	Psychiatrische Komplikationen .....	54
4.4.3.10	Dermatologische Komplikationen .....	55
4.5	Outcome nach Nieren-Pankreas-Transplantation in Bezug auf die Anzahl der Krankenhaustage, die durch Komplikationen notwendig waren .....	56
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>57</b>
5.1.2	Akute Rejektionen .....	59
5.2	Komplikationen .....	62
5.2.1	Chirurgische Komplikationen .....	62
5.2.2	Infektionen .....	64
5.2.3	Allgemeine Komplikationen .....	66
5.3	Krankenhausverweildauer .....	74
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>75</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>79</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>89</b>
	<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>90</b>
	<b>Erklärung .....</b>	<b>92</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Operationssitus Pankreas-Nieren-Transplantation mit enteraler Drainage. Aus: <a href="http://www.emedicine.com/med/topic2605.htm">www.emedicine.com/med/topic2605.htm</a> .....	16
Abbildung 2: Anzahl und Ursache der allgemeinen Komplikationen nach PNTX .....	47

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der in dieser Arbeit untersuchten Patienten (Mittelwert, min-max)...	13
Tabelle 2: Komorbidität der beobachteten Patienten vor der Transplantation.....	14
Tabelle 3: Induktionstherapie der in dieser Arbeit beschriebenen Patienten.....	18
Tabelle 4: Immunsuppressive Erhaltungstherapie der in dieser Arbeit beschriebenen Patienten.	18
Tabelle 5: Patienten-, Pankreas- und Nierentransplantatüberleben aller 41 Patienten im zeitlichen Verlauf (in Prozent).....	21
Tabelle 6: Patienten-, Pankreas- und Nierentransplantatüberleben aller 23 Patienten mit fünf Dosen Daclizumab im zeitlichen Verlauf (in Prozent).....	22
Tabelle 7: Patienten-, Pankreas- und Nierentransplantatüberleben aller 18 Patienten mit zwei Dosen Daclizumab im zeitlichen Verlauf (in Prozent).....	23
Tabelle 8: Primärfunktion des Pankreastransplantates.....	23
Tabelle 9: Primärfunktion des Nierentransplantates.....	25
Tabelle 10: Ursachen für postoperative Dialysepflichtigkeit bei Patienten ohne Primärfunktion des Nierentransplantats.....	26
Tabelle 11: Primärfunktion und keine Primärfunktion des Pankreasimplantats nach fünf Dosen Daclizumab versus zwei Dosen Daclizumab.....	27
Tabelle 12: Primärfunktion und keine Primärfunktion des Nierentransplantats nach fünf versus zwei Dosen Daclizumab.....	28
Tabelle 13: Anzahl der bioptisch nachgewiesenen Rejektionen im Beobachtungszeitraum in Bezug auf die durchgeführten Biopsien.....	29
Tabelle 14: Anzahl aller (= bioptisch und/oder klinisch gesicherten) Rejektionen im Beobachtungszeitraum entsprechend den beteiligten Organen.....	30
Tabelle 15: Anzahl der Rejektionen im Beobachtungszeitraum entsprechend den beteiligten Organen nach fünf versus zwei Dosen Daclizumab.....	31
Tabelle 16: Anzahl der Rejektionen aufgeschlüsselt nach NTX bzw. PTX mit und ohne Primärfunktion.....	32
Tabelle 17: Anzahl der Rejektionen bei Patienten mit gleichzeitiger Rejektion von NTX und PTX aufgeschlüsselt nach Organen mit und ohne Primärfunktion.....	32
Tabelle 18: Frühe und späte akute Rejektion aufgeschlüsselt nach Organen in ihrer Häufigkeit	33
Tabelle 19: Anzahl früher und später akuter Rejektionen aufgeschlüsselt nach Organen bei Patienten mit fünf Dosen Daclizumab.....	34
Tabelle 20: Anzahl früher und später akuter Rejektionen aufgeschlüsselt nach Organen bei Patienten mit zwei Dosen Daclizumab.....	34
Tabelle 21: Organfunktion nach Rejektionstherapie mit Methylprednisolonstoß.....	36
Tabelle 22: Outcome der Organe nach Rejektionstherapie mit OKT III.....	36
Tabelle 23: Organmanifestation der nach PNTX aufgetretenen Infektionen und Anzahl der betroffenen Patienten.....	41
Tabelle 24: Häufigkeit der aufgetretenen CMV-Infektionen aufgeschlüsselt nach CMV-Spender- und -Empfängerkonstellationen.....	43
Tabelle 25: Häufigkeit der reinen Pilz- und Mischinfektionen und der davon betroffenen Patienten.....	45
Tabelle 26: Neurologische Komplikationen nach PNTX.....	50
Tabelle 27: Kardiale Komplikationen, die nach PNTX in Zusammenhang mit der kardialen Anamnese und der Intervention aufgetreten sind.....	53

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Die erste erfolgreiche Nieren-Pankreas-Transplantation gelang Kelly und Lillehei am 17.12.1966 an der Universität von Minnesota<sup>99,100</sup>. Das Pankreastransplantat funktionierte 59 Tage, wurde dann wegen einer Abstoßungsreaktion entfernt. Das Patientenüberleben betrug 87 Tage (tödliche Lungenembolie). Die zweite erfolgreiche Pankreastransplantation fand zwei Wochen später statt. Patientenüberleben und Pankreastransplantatfunktion betragen 134 Tage (Tod durch Pneumonie).

Diese Berichte zeigten die prinzipielle Durchführbarkeit dieses Verfahrens, jedoch auch die damit assoziierten Komplikationen, sodass in den folgenden Jahren weltweit weniger als 100 weitere Nieren-Pankreas-Transplantationen durchgeführt wurden. Heutzutage werden jährlich etwa 1500 Nieren-Pankreas-Transplantationen durchgeführt. Diese hohen Fallzahlen wurden erst durch die ständige Verbesserung des chirurgisch-technischen Vorgehens sowie die Weiterentwicklung der Immunsuppression und des postoperativen Managements möglich<sup>17,101,102,103</sup>.

Am Transplantationszentrum der Berliner Charité, Campus Virchow-Klinikum wurde die erste kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation am 12.04.1995 durchgeführt. Bis Ende 2002 haben 153 Patienten eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation (PNTX) erhalten.

Nach Angaben des Internationalen Pankreastransplantationsregisters<sup>6</sup> ist die kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation heute mit 85 % die häufigste durchgeführte Form der Pankreastransplantation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und terminaler Niereninsuffizienz. Sehr viel seltener werden Pankreastransplantationen nach einer bereits zu einem früheren Zeitpunkt stattgehabten Nierentransplantation (10 %) und alleinige Pankreastransplantationen (5 %) durchgeführt<sup>6</sup>. Als Alternativverfahren werden auf dem Gebiet der Inselzelltransplantation derzeit deutliche Fortschritte erzielt<sup>104</sup>. Die Inselzelltransplantation stellt aber noch kein vergleichbar etabliertes Therapieverfahren zur Pankreastransplantation dar.

Die simultane Nieren-Pankreas-Transplantation ist bisher das beste Therapieverfahren, eine Unabhängigkeit von exogener Insulinzufuhr mit Normalisierung des Glucosestoffwechsels zu erreichen. Nach PNTX liegt, gemessen am HbA1c-Wert, im Durchschnitt eine bessere metabolische Kontrolle im Vergleich zu Patienten mit intensivierter Insulintherapie oder Patienten nach Inselzelltransplantation vor<sup>67</sup>. Darüber hinaus scheinen die verbesserte Stoffwechsellage sowie die kürzere Dialysedauer wesentliche Gründe für die signifikant niedrigere Mortalitätsrate und gleichzeitig höhere Lebenserwartung der Patienten nach PNTX im Vergleich zu Patienten nach alleiniger Nierentransplantation zu sein<sup>105,107,108,109</sup>.

Die Transplantatfunktion zeigt heutzutage hervorragende Langzeitergebnisse<sup>107,109</sup>. Wichtig ist neben einer korrekten Indikationsstellung die ständige Verbesserung der Immunsuppression. Die

Erarbeitung von Therapierichtlinien ist auf dem Gebiet der PNTX aufgrund der geringen Fallzahlen (Transplantationen in Deutschland im Jahre 2002: Nierentransplantationen mit Lebendspenden: 2325, kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantationen: 140)<sup>7</sup> schwierig. Daher werden Erfahrungen mit neueren Immunsuppressiva an Patienten mit PNTX oft erst dann gemacht, wenn diese Medikamente bereits bei Patienten mit alleiniger Nieren- oder Lebertransplantation erprobt sind. Erst dann lohnt es sich, in Studien mit kleinerer Fallzahl den Effekt einer neuen Immunsuppression auch bei Patienten mit PNTX zu überprüfen.

Ein Meilenstein der immunsuppressiven Therapie war auch für die Pankreastransplantation die Einführung des Cyclosporin A in den 80er-Jahren. Dieses Medikament führte zu einem drastischen Anstieg der Fallzahlen bei der Pankreastransplantation.

Cyclosporin A ist ein cyclisches Polypeptid und wird von dem Pilz *Tolypocladium inflatum* gams gebildet. Die immunsuppressive Wirkung wird u. a. durch Blockade der IL-2-Produktion hervorgerufen, was zu einer Hemmung der Proliferation von T-Lymphozyten führt. Dadurch kommt es zu einer Unterdrückung der zellulären Immunantwort. Damit ist im Gegensatz zu einer Therapie mit Kortikoiden oder zytotoxischen Substanzen eine selektive Immunsuppression möglich. Zu beachten ist bei der Anwendung von Cyclosporin A, dass individuelle Spiegelkontrollen sowie individuelle Dosisanpassungen obligat sind. Ein erhöhter Dosispiegel geht u. a. mit einer erhöhten nephrotoxischen Wirkung einher, ein erniedrigter Spiegel führt zu einem steigenden Abstoßungsrisiko. Die nephrotoxische Nebenwirkung ist dosisabhängig und in der frühen Transplantationsphase nach Absetzen in aller Regel reversibel. Die Diagnose einer Abstoßungsreaktion kann durch die nephrotoxische Wirkung des Cyclosporin A erschwert werden, da der Anstieg der Retentionsparameter der sensibelste und früheste Anhaltspunkt für eine Rejektion ist.

In der immunsuppressiven Therapie unterscheidet man zwischen Induktionstherapie, welche dem Therapieschema unmittelbar nach der Transplantation entspricht, und der Erhaltungstherapie. Diese beinhaltet die Immunsuppression, die im Anschluss an die Induktionstherapie appliziert wird. Bei der Erhaltungstherapie muss der Serumspiegel regelmäßig kontrolliert sowie individuell, entsprechend den Nebenwirkungen und den Transplantatfunktionen, immer wieder modifiziert werden.

Als Induktionstherapie haben alle unsere Patienten Tacrolimus (FK 506®), Mycophenolat Mofetil (MMF), Kortikosteroide und Daclizumab (Zenapax®) erhalten.

Tacrolimus und MMF wurden Mitte der 90er-Jahre in die immunsuppressive Therapie auch bei Patienten nach PNTX eingeführt und führten zu einer deutlichen Absenkung der Rejektionsrate und damit zu einer Verringerung der immunologisch bedingten Transplantatverluste<sup>20,24,25,112,113</sup>.

Tacrolimus ist ein Calcineurininhibitor, der aus *Streptomyces tsukubaensis* isoliert wird. Die immunsuppressive Wirkung wird, wie bei Cyclosporin A, über eine Hemmung der IL-2-



Produktion durch die Hemmung der T-Lymphozyten entfaltet. Das Nebenwirkungsprofil ist dem des Cyclosporin A ähnlich. Die Nephrotoxizität ist auch hier eine wichtige Nebenwirkung. Die immunsuppressive Wirkung, festgemacht an den Rejektionsepisoden und der Transplantatfunktion des Pankreastransplantats, ist aber, wie u. a. die multizentrische prospektive randomisierte europäische simultane Pankreas- und Nierentransplantationsstudie (EURO-SPK-Studie) gezeigt hat, effektiver<sup>27,28</sup>.

MMF ist ein selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Damit wird die De-novo-Synthese von Purinen gehemmt und die Proliferation von T- und B-Lymphozyten gestört. Da andere Zellarten, im Gegensatz zu den Lymphozyten auch andere Stoffwechselwege benutzen können, wirkt MMF auf Lymphozyten stärker zytostatisch als auf andere Zellen. Häufigste Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art. Zudem treten Leukopenien häufiger auf, wodurch die immunologische Abwehrsituation der Patienten weiter geschwächt wird. Trotz dieser Nebenwirkungen ist die gute Wirksamkeit von MMF auch für Patienten mit Pankreastransplantation mehrfach gezeigt worden<sup>17,18,20</sup>.

Auch Kortikosteroide werden aufgrund ihrer immunsuppressiven Wirkung auf das B- und T-Zellsystem gegeben. Gefürchtete Nebenwirkungen sind vor allem hier das erhöhte Osteoporoserisiko sowie die steigende Infektanfälligkeit.

Auf Ansatz und Wirkungsweise von Daclizumab wird in Kapitel 1.2 eingegangen. Alternativ zu IL-2-Rezeptor-Antikörpern können polyklonale Anti-T-Lymphozyten, z. B. ATG, gegeben werden. ATG führt zur Modellierung, Inaktivierung und Zerstörung insbesondere der T-Lymphozyten. Auftretende Nebenwirkungen sind hier vor allem gastrointestinale und grippeähnliche Beschwerden.

Induktions- und Erhaltungstherapie haben primär das Ziel der Abstoßungsprophylaxe. Davon abzugrenzen ist die Rejektionstherapie. Im Falle einer akuten Rejektion ist Methylprednisolon das Mittel der ersten Wahl. Die Wirkung wird u. a. über die Blockade der Freisetzung von IL-1 vermittelt. Es kommt zu einer Hemmung der humoralen und zellulären Immunantwort. An Komplikationen treten dosisabhängig die typischen steroidalen Nebenwirkungen wie erhöhte Infektanfälligkeit, diabetogene Stoffwechsellage und Osteoporose auf. Kommt es nach einer drei- bis fünftägigen Methylprednisolon-Stoßtherapie (z. B. 500 mg Methylprednisolon) nicht zu einer Verbesserung der Transplantatfunktion, ist von einer steroidresistenten Rejektion auszugehen. Dann wird in der Regel eine fünftägige Therapie mit OKT III unter intensivmedizinischer Überwachung angeschlossen. OKT III ist ein monoklonaler Lymphozyten-Antikörper (humaner Anti-Maus-Antikörper) und wirkt über eine Zytolyse reifer, CD-3-positiver T-Lymphozyten. Häufigste Nebenwirkungen sind kardiopulmonale Komplikationen, wie Hypotension, Lungenödem und Tachykardien. Gefürchtet ist auch die deutlich erhöhte Infektanfälligkeit (z. B. für CMV-Infekte). Ein erhöhtes Malignomrisiko (insbesondere Lymphome) ist besonders mit der ATG- oder OKT-3-Therapie assoziiert.

Eine weitere Alternative zur Immunsuppression stellt Sirolimus (SRL) dar. Hierbei handelt es sich um ein aus dem Actinomyceten *Streptomyces hygroscopicus* gewonnenes makrozyklisches Immunsuppressivum<sup>116</sup>. SRL inhibiert eine Reihe von Cytokin-vermittelten Signal-Transduktionswegen. Damit wird u. a. die Lymphozytenaktivierung von der G1 in die S-Phase des Zellzyklus verhindert<sup>117,118</sup>. Häufige Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Stomatitis und Arthralgien.

Sirolimus kann sowohl zur Induktions- als auch zur Erhaltungstherapie, aber auch als letzte Therapieoption bei späten akuten OKT-III- und/oder steroidresistenten Rejektionen eingesetzt werden<sup>28</sup>.

## **1.2 Ansatz und Wirkungsmechanismus von Daclizumab (Zenapax®)**

In dieser Arbeit wird die immunsuppressive Wirkung von Daclizumab mit den Ergebnissen der Literatur verglichen. Alle in dieser Arbeit untersuchten Patienten erhielten Daclizumab als primäre Induktionsimmunsuppression.

Interleukin 2 (IL 2) wird von aktivierten T-Zellen selbst gebildet und führt zur Proliferation und Differenzierung der T-Zellen. Die davor ruhende T-Zelle tritt nach Kontakt mit einem spezifischen Antigen und stimulierenden Co-Faktoren wieder in die G1-Phase des Zellzyklus ein. Dadurch wird die Synthese von IL 2 induziert. Gleichzeitig kommt es zur Induktion der Bildung der Alpha-Kette des IL-2-Rezeptors. Diese Alpha-Kette ist entscheidend für die Expression des IL-2-Rezeptors. Zusammen mit der Beta- und Gamma-Kette, die die ruhende T-Zelle bereits exprimiert hat, entsteht durch Verbindung dieser beiden Ketten mit der Alpha-Kette der IL-2-Rezeptor, der eine hohe Affinität zum IL 2 hat. Die Bindung von IL 2 an diesen Rezeptor lässt die T-Zelle den weiteren Zellzyklus durchlaufen und führt dadurch zur Proliferation und Differenzierung der T-Zelle<sup>3,4</sup>. Daclizumab verhindert kompetitiv die Bindung an den IL-2-Rezeptor. Dadurch wird die Proliferation der betreffenden T-Lymphozyten gehemmt.

Der klinische Effekt von Daclizumab zur Verhinderung von Rejektionen nach Nierentransplantationen wurde in zwei longitudinalen Placebo-kontrollierten Studien getestet. Hier waren 535 Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten hatten, eingeschlossen. Es zeigte sich, dass Daclizumab die Inzidenz einer Rejektion in den ersten sechs Monaten nach einer Transplantation um 40 % verringerte. Dadurch verbesserten sich auch das Transplantatüberleben und die Transplantatfunktion. Gleichzeitig konnten die Dosen der anderen Immunsuppressiva verringert werden<sup>2</sup>.

Daclizumab wird gut vertragen. Bisher gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass durch die Gabe von Daclizumab die Inzidenz von Infektionen zunimmt.

## 2 Fragestellung

Seit Einführung der kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantation wird an der Optimierung der Immunsuppression gearbeitet. Ziel ist, eine Verminderung der Rejektionen sowie eine Reduktion der immunsuppressionsbedingten Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Erhöhung des Patienten- und Transplantatüberlebens zu erreichen.

Zwischen April 2000 und Mai 2002 wurden am Transplantationszentrum der Charité insgesamt 41 Patienten mit einer Induktionsimmunsuppression, die Daclizumab- zusammen mit Tacrolimus, MMF und Prednisolon enthielt, behandelt.

Daclizumab wurde in zwei unterschiedlichen Applikationsregimes angewandt. Die ersten 23 Patienten erhielten fünf Gaben à 1 mg/kg/KG im Abstand von 14 Tagen. Weitere 18 Patienten erhielten zwei Gaben à 2 mg/kg/KG ebenfalls im Abstand von 14 Tagen. Die erste Gabe erfolgte bei beiden Regimes präoperativ.

Ziel dieser retrospektiven Auswertung war es herauszufinden, ob:

1. durch Einsatz von Daclizumab bei Patienten mit Zustand nach Pankreas-Nieren-Transplantation akzeptable Ergebnisse in Bezug auf Patientenüberleben und Transplantatfunktion erzielt wurden,
2. die Anwendung von Daclizumab mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil assoziiert war und
3. die unterschiedlichen Dosierungsschemata des Daclizumab zu Änderungen im Wirkungs- oder Nebenwirkungsprofil geführt haben.

Darüber hinaus sollte durch die Mitarbeit an der Erstellung einer elektronischen Krankenakte die Nachbetreuung der Patienten erleichtert und effektiver gestaltet werden.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Das Patientenkollektiv

Eingeschlossen in die Untersuchung dieser Arbeit wurden alle Patienten, die in dem Zeitraum zwischen April 2000 und Mai 2002 an der Charité, Campus Virchow-Klinikum, primär eine simultane Nieren-Pankreas-Transplantation (PNTX) mit einer Induktionstherapie, die Daclizumab beinhaltete, erhalten hatten.

Bei den untersuchten Patienten handelte es sich um 25 Männer und 16 Frauen, die alle mit einer PNTX versorgt wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 44 Jahren, der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Transplantation 62 Jahre, die jüngste Patientin war zum Transplantationszeitpunkt 25 Jahre alt.

Ende der Nachbeobachtungszeit, die im Durchschnitt 33 Monate betrug (20–44), war für diese Arbeit der 31.12.2003.

93 % der Patienten (n = 38) erhielten primär eine PNTX.

7 % der Patienten (n = 3) erhielten ebenfalls eine PNTX, hatten aber bereits vorher eine Nierentransplantation erhalten, das Nierentransplantat aber wieder verloren.

40 der untersuchten Patienten (98 %) waren Typ-1-Diabetiker mit nachgewiesenem negativem C-Peptid. Eine Patientin hatte einen steroidinduzierten insulinpflichtigen Diabetes bei Zustand nach Nierentransplantation wegen Nierenhypoplasie mit chronisch rezidivierenden Pyelonephritiden. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer des Diabetes mellitus lag bei 29 Jahren.

Alle Patienten waren präterminal (n = 7, entspricht 17 %) oder terminal (n = 34, entspricht 83 %) niereninsuffizient. Präoperativ führten von den 34 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz 23 Patienten (67,6 %) eine Hämodialyse, acht Patienten (23,5 %) eine Peritonealdialyse und drei Patienten (8,8 %) sowohl Hämo- wie Peritonealdialyse durch. Die durchschnittliche Dialysedauer betrug 21 Monate (2–148).

Charakteristika	Anzahl
Geschlecht (w/m)	16/24
Alter bei TX (Jahre)	44 (25–62)
Nachbeobachtungszeitraum (Monate)	33 (20–44)
Dialysepflichtigkeit vor TX (n)	34
Dialysedauer der Patienten vor TX (Monate)	22 (2–148)
HD (n)	23
PD (n)	8
HD + PD (n)	3
Diabetesdauer bei TX (Jahre)	29 (3–45)

**Tabelle 1: Charakteristika der in dieser Arbeit untersuchten Patienten (Mittelwert, min-max).**

Bei der Evaluation wies das Patientenkollektiv folgende Komorbiditäten auf:

Bei 37 Patienten (90 %) war bereits eine diabetische Retinopathie dokumentiert, davon wiesen vier Patienten eine Amaurosis beidseits und drei Patienten eine einseitige Amaurosis auf.

36 Patienten (88 %) hatten bereits eine diabetische periphere Neuropathie entwickelt.

Sechs Patienten (15 %) hatten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Der Stadieneinteilung nach Fontaine wiesen zwei Patienten Beschwerden eines Stadiums II, drei Patienten Beschwerden eines Stadiums IV und ein Patient Beschwerden, die nicht näher klassifiziert wurden, auf.

37 (90 %) Patienten hatten eine medikamentös behandlungsbedürftige arterielle Hypertonie. Vier Patienten (10 %) hatten bereits vor der Transplantation unter vaskulär bedingten Hirnkomplikationen gelitten.

Bei zwölf Patienten (29 %) wurde vor der Transplantation eine koronare Herzerkrankung (KHK) mit Interventionsbedarf diagnostiziert: Eine 1-Gefäß-Erkrankung hatten sechs Patienten, eine 2-Gefäß-Erkrankung fand sich bei einem Patienten, drei Patienten hatten eine 3-Gefäß-Beteiligung, bei zwei Patienten war die Ausprägung der KHK nicht klassifiziert.

In der folgenden Tabelle ist die Komorbidität der Patienten aufgelistet.

<b>Komorbidität</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Diabetische Retinopathie</b>	<b>37</b>	<b>90</b>
davon Amaurosis einseitig	1	
davon Amaurosis beidseitig	4	
<b>Diabetische Neuropathie</b>	<b>36</b>	<b>88</b>
<b>Vaskuläre Komplikationen</b>		
Arterieller Hypertonus	37	90
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	6	15
Z. n. vaskulären Hirnkomplikationen	4	10
<b>Koronare Herzerkrankung mit Intervention</b>	<b>12</b>	<b>29</b>
1-Gefäß	6	
2-Gefäß	1	
3-Gefäß	3	
Nicht klassifiziert	2	
<b>Sonstige Komplikationen</b>		
Z. n. Amputation	4	10

**Tabelle 2: Komorbidität der beobachteten Patienten vor der Transplantation**

### **3.2 Evaluierung zur simultanen Nieren-Pankreas-Transplantation**

Zur Klärung ihrer Transplantabilität wurden alle potenziellen Organempfänger vor der PNTX stationär evaluiert. Hier wurden Untersuchungen zur Erfassung des operativen Risikos und der Sekundärkomplikationen des Diabetes mellitus durchgeführt sowie die Compliance der Patienten beurteilt.

Folgende Untersuchungen wurden bei den Patienten neben einer ausführlichen Anamnese durchgeführt:

- Laborchemische Untersuchungen: großes Blutbild, Differenzialblutbild, Gerinnung, Retentionswerte, Elektrolyte, Leberchemie, Blutfette, Eiweißuntersuchungen, HIV-Test, Hepatitisserologie, Virusserologie (HSV, CMV, EBV, VZV), HbA1c, C-Peptid, Insulin- und Inselzell-AK, Insulin im Serum, Blutgruppenbestimmung, Antikörpersuchtest, HLA-Typisierung.

- Kardiopulmonale Untersuchungen: EKG, 24-h-Blutdruckmessung, Röntgen-Thorax-Untersuchung, Lungenfunktionsuntersuchung mit kapillärer Blutgasuntersuchung, Echokardiografie, Dobutamin-Stressechokardiografie. Bei pathologischem Ausfall der Stressechokardiografie oder einem Patientenalter > 35 Jahre oder einer Diabetesdauer > 20 Jahre erfolgte eine Koronarangiografie. Außerdem erfolgte abschließend ein kardiologisches Konsil.
- Durchblutungsmessungen einzelner Organsysteme: Dopplersonografie der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße, Dopplersonografie der Bein- und Beckenarterien, bei pathologischem Befund erfolgte eine Becken-Bein-Angiografie, fakultativ eine Kapillarmikroskopie.
- Infektfokussuche sowie morphologische und funktionelle Untersuchungen von Organen: HNO-Konsil einschließlich Röntgenuntersuchung der Nasennebenhöhlen, augenärztliches Konsil, zahnärztliches Konsil, zonare Kieferröntgenaufnahme, Abdomensonografie, Gastroskopie, Röntgenuntersuchung des Beckens, EMG- und ENG, neurologisches Konsil, psychosomatisches Konsil, gynäkologisches Konsil.

Kontraindikationen für eine PNTX waren therapieresistente Herzerkrankungen, therapieresistente Entzündungen (z. B. Osteomyelitis), maligne Erkrankungen mit einem tumorfreien Intervall unter zwei Jahren, psychische Erkrankungen (fakultativ) und Incompliance der Patienten sowie aktive oder signifikante Lebererkrankungen (fakultativ).

Laut Eurotransplant-Richtlinien galt zum Zeitpunkt der Untersuchung auch ein Diabetes Typ II als Kontraindikation für eine PNTX. Eine Patientin hatte einen steroidinduzierten Diabetes bei Zustand nach Nierentransplantation und wurde wegen ihres jungen Alters und des fehlenden Nachweises gravierender diabetischer Spät komplikationen von Eurotransplant für eine PNTX akzeptiert.

Wurden bei diesen Untersuchungen keine Kontraindikationen für eine Transplantation gefunden, wurden die Patienten als „transplantabel“ auf die Warteliste von Eurotransplant zur kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantation gesetzt.

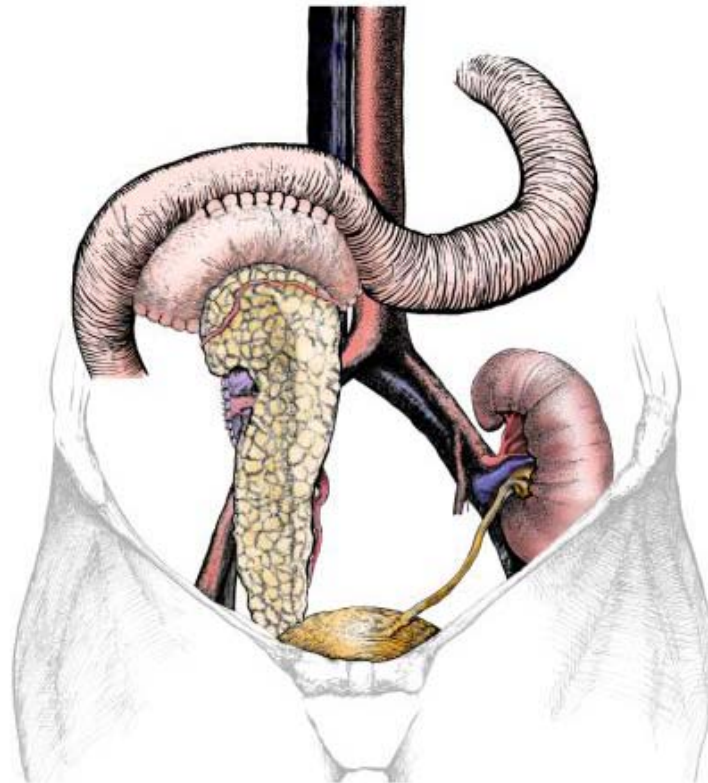
### **3.3 Das Operationsverfahren**

Der operative Zugang war bei allen hier untersuchten Patienten die mediane Laparotomie. Das Pankreastransplantat wurde in allen Fällen im rechten Unterbauch intraperitoneal implantiert. Die venöse Anastomose erfolgte zwischen der V. portae (Spender) und der distalen V. cava oder V. iliaca communis oder V. iliaca externa (Empfänger). Nach einer Interposition einer iliacalen Y-Gefäßgabel des Spenders zwischen A. mesenterica superior und A. lienalis des Pankreastransplantats erfolgte eine Seit- zu End-Anastomose zwischen Gefäßinterponat und der A. iliaca communis des Empfängers. Anschließend erfolgte eine laterolaterale Anastomosierung

zwischen Spender-Duodenalsegment und, in der Regel, der zweiten Jejunalschlinge des Empfängers ca. 60 cm distal des Treitz'schen Bandes (siehe Abbildung 1).

Die anschließende Nierentransplantation erfolgte ebenso intraperitoneal in den linken Unterbauch. Die venöse Versorgung erfolgte über eine End- zu Seit-Anastomose der V. renalis (Spender) und V. iliaca externa oder V. iliaca communis (Empfänger). Arteriell wurde in der Regel eine Anastomose zwischen der A. renalis (Spender) und A. iliaca externa oder A. iliaca communis (Empfänger) gewählt.

Der Transplantatoureter wurde in üblicher Weise mit der Ureteroneozystostomie nach Gregoir versorgt und mittels Double-J-Katheter geschient.



**Abbildung 1: Operationssitus Pankreas-Nieren-Transplantation mit enteraler Drainage.**  
Aus: [www.emedicine.com/med/topic2605.htm](http://www.emedicine.com/med/topic2605.htm)

### **3.4 Daclizumab (Zenapax®)**

Daclizumab ist ein monoklonaler Antikörper mit einer hohen Affinität zum Interleukin-2(IL-2)-Rezeptor.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurde Daclizumab auf zwei verschiedene Arten appliziert.



56 % (n =23) der Patienten erhielten insgesamt fünf Dosen à 1 mg/kg/KG Daclizumab im Abstand von jeweils 14 Tagen. Die erste Dosis wurde immer innerhalb von 24 h vor der Transplantation gegeben.

44 % (n =18) der Patienten erhielten nur zwei Dosen Daclizumab, allerdings in einer Dosis von 2 mg/kg/KG. Die erste Dosis wurde immer innerhalb von 24 h vor der Transplantation, die zweite Dosis 14 Tage nach der PNTX verabreicht.

### **3.5 Immunsuppression**

Alle Patienten erhielten eine aus vier Immunsuppressiva bestehende Therapie. Einheitlich war die Gabe von Daclizumab. Weiterhin erhielten alle Patienten als Induktionstherapie Tacrolimus (Tac), Mycophenolat Mofetil (MMF) und perioperativ hochdosiert Methylprednisolon, was ab dem dritten postoperativen Tag als Prednisolon (Pred) weitergegeben wurde. Lag ein Mismatch bei der CMV-Konstellation vor (Spender: CMV positiv, Empfänger: CMV negativ), erhielten drei von sieben Patienten Sirolimus anstelle von MMF.

Die Dosierung von Tacrolimus erfolgte in Abhängigkeit vom Blutspiegel und dem zeitlichen Abstand von der Transplantation. Postoperativ wurden die höchsten Blutspiegel angestrebt. Gemessen wurde der Talblutspiegel, das entspricht zwölf Stunden nach der letzten Einnahme. Die erste Gabe erfolgte am Tag der Transplantation und betrug 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag mit dem Ziel eines initialen Zielspiegels von 15–20 ng/ml. Im weiteren Verlauf wurde die Dosis reduziert (siehe Tabelle 4).

MMF wurde routinemäßig in zwei Einzeldosen von je 1000 mg verabreicht. Die erste Einnahme erfolgte am Tag der Transplantation. Bei Auftreten von Nebenwirkungen – die häufigsten waren gastrointestinale Beschwerden und Leukopenie – wurde die Dosis individuell reduziert, durch einen Wechsel auf ein anderes Immunsuppressivum ausgewichen oder wenn möglich MMF ersatzlos abgesetzt.

Die Kortikoidgabe begann präoperativ einmalig mit 500 mg Methylprednisolon intravenös. Postoperativ erhielten 39 Patienten 250 mg Methylprednisolon, zwei Patienten erhielten nur 125 mg Methylprednisolon intravenös. Am zweiten postoperativen Tag betrug die einheitliche Gabe 100 mg Methylprednisolon, anschließend 40 mg Prednisolon/Tag per os bis zum siebten postoperativen Tag. Vom achten bis 14. postoperativen Tag wurde eine Einzeldosis von 30 mg Prednisolon/Tag gegeben. Anschließend wurde die Einzeldosis wöchentlich um 5 mg bis zur vierten postoperativen Woche reduziert. Von der fünften bis zur dreizehnten postoperativen Woche erfolgte eine Dosisreduktion um wöchentlich 2,5 mg Prednisolon/Tag bis zu einer Tagesdosis von 7,5 mg Prednisolon/Tag. Diese Dosierung wurde bis zum sechsten postoperativen Monat gegeben. Ab dem siebten postoperativen Monat bis zum neunten postoperativen Monat betrug die tägliche Prednisolondosis 5 mg. Vom zehnten bis einschließlich zwölften postoperativen Monat wurde täglich 2,5 mg Prednisolon gegeben. Hatte der Patient bis

zu diesem Zeitpunkt keine Rejektion erlitten, wurde Prednisolon ersatzlos abgesetzt. Gab es eine Rejektion, wurde das Schema modifiziert. Das Absetzen von Prednisolon setzt eine rejektionsfreie Zeit von mindestens zwölf Monaten voraus. Nach Absetzen von Prednisolon wurde die Immunsuppression mit Tacrolimus und MMF fortgesetzt. Musste MMF abgesetzt werden, erfolgt die duale Immunsuppression mit Tacrolimus und Prednisolon.

In der folgenden Tabelle ist das immunsuppressive Protokoll zusammengefasst:

<b>Immunsuppressiva</b>	<b>Dosis</b>
Daclizumab	1 mg/kg/Körpergewicht 5 Einzeldosen im Abstand von 14 Tagen oder 2 mg/kg/Körpergewicht in zwei Einzeldosen im Abstand von 14 Tagen
Mycophenolat Motfetil	2 x 1000 mg/Tag
Tacrolimus	0,1 mg/kg/Körpergewicht, (initialer Zielspiegel: 15–20 ng/ml)
Methylprednisolon	500 mg/250 mg/100 mg (Tag 0–2)

**Tabelle 3: Induktionstherapie der in dieser Arbeit beschriebenen Patienten**

<b>Zeitpunkt (-postoperativ)</b>	<b>Prednisolondosis (-mg)</b>	<b>Tac-Zielspiegel (-ng/ml)</b>	<b>MMF-Dosis (-µg/ml)</b>
Tag 4-30	40–20 mg	15–20 ng/ml	2000 mg
Monat 2	15 mg	12–15 ng/ml	2000 mg
Monat 3	10 mg	10–12 ng/ml	2000 mg
Monat 4-6	7,5 mg	8–10 ng/ml	2000 mg
Monat 7-9	5 mg	6–8 ng/ml	2000 mg
Monat 10-12	2,5 mg	6–8 ng/ml	2000 mg
Monat 13-15	stop	6 ng/ml	2000 mg
Monat 15+	0	6 ng/ml	2000 mg

**Tabelle 4: Immunsuppressive Erhaltungstherapie der in dieser Arbeit beschriebenen Patienten**

### **3.6 Postoperatives Management und Nachsorge**

Das postoperative Management wurde standardisiert und wie folgt durchgeführt. Nach der Operation erfolgte die Überwachung auf der postoperativen Intensivstation der chirurgischen Klinik. Hier fanden routinemäßig eine Überwachung der Vitalfunktionen sowie ein Monitoring der Transplantatfunktionen insbesondere durch engmaschige Kontrollen der spezifischen Laborparameter statt. Perioperativ bis einschließlich zum dritten postoperativen Tag erhielten alle Patienten eine Antibiotikaphylaxe mit Cefotaxim, Tobramycin und Metronidazol. Zudem erhielten alle Patienten eine Pneumocystis-carinii-Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol über sechs Monate. Eine orale Herpes-Virus-Infektions-Prophylaxe erfolgte mit Aciclovir für mindestens 35 Tage.

Zur initialen Suppression der exokrinen Pankreasfunktion wurde Somatostatin über zehn Tage und Traysol über sieben Tage als Dauerinfusion gegeben.

Abhängig vom Blutzucker wurde Insulin i. v. oder s. c. im Sinne einer intensivierten Insulintherapie appliziert (Blutzuckerzielwert: < 150 mg/dl).

In der Regel durften die Patienten am fünften postoperativen Tag Tee trinken. Der weitere Kostaufbau erfolgte individuell abhängig vom klinischen Verlauf. Nach Stabilisierung der Transplantat- und Allgemeinfunktionen und komplikationslosem operativen Verlauf erfolgte die Verlegung in die Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin. Nach Entlassung aus der stationären Versorgung erfolgte die Nachbetreuung durch die Transplantationsambulanz des Hauses. Im ersten Jahr nach der Transplantation erfolgte mindestens einmal alle zwei Wochen eine ambulante Kontrolle. Nach zwölf Monaten wurde mindestens einmal im Monat eine Vorstellung in der Transplantationsambulanz durchgeführt. Jährlich war ein, in der Regel, stationär durchgeführter Jahrescheck obligat.

In diesem Rahmen wurden folgende Untersuchungen routinemäßig durchgeführt:

- Laborchemische Untersuchungen: großes Blutbild, Calcineurininhibitorspiegel, Differenzialblutbild, Gerinnung, Retentionswerte, Elektrolyte, Leberchemie, Blutfette, Eiweißuntersuchungen, HIV-Test, Hepatitisserologie, Virusserologie (HSV, CMV, EBV, VZV), HbA1c, C-Peptid, mikrobiologische Untersuchung (Mittelstrahlurin), Urinzytologie, oraler Glucose-Toleranztest
- Kardiopulmonale Funktionsprüfungen: EKG, Langzeit-EKG, Langzeit-Blutdruckmessung, transthorakale Echokardiografie, Dobutamin-Stressechokardiografie (bei positivem Dobutamin-Stressecho gegebenenfalls erneute Herzkatheteruntersuchung)
- Organbeurteilung: Abdomensonografie, Dopplersonografie der Transplantate
- Konsile: Dermatologie, Neurologie, Psychosomatik, Kardiologie

### **3.7 Datenerfassung**

Das Datenmaterial wurde aus den Krankenakten, Evaluierungsunterlagen und Ambulanzakten der mit Daclizumab behandelten Patienten retrospektiv gewonnen und in eine zu diesem Zwecke erstellte Access-Datenbank eingegeben. Jeder Patient war durch die dazugehörige Transplantationsnummer des Transplantationszentrums der Charité eindeutig identifizierbar. Die Daten der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurden in verschiedenen Tabellen erfasst. In der Tabelle der Stammdaten waren die persönlichen Daten (u. a. Alter, Geschlecht) sowie bereits vorbestehende Diagnosen, Krankheitsdauer und durchgeführte Therapien vermerkt. Des Weiteren wurde nach der Transplantation die Immunsuppression in Dosis und Blutspiegel während des gesamten stationären Aufenthaltes im Rahmen der Transplantation sowie aufgetretene Nebenwirkungen und Umstellungen der Immunsuppression erfasst. Komplikationen und Rejektionen wurden mit dem entsprechenden postoperativen Tag, der Beschwerdeform bzw. Komplikationsart und der erfolgten Therapie erfasst. Bei den Rejektionen erfolgte zudem eine Beurteilung des Outcomes nach stattgehabter Therapie.

### **3.8 Statistik**

Die Eingabe der Patientendaten erfolgte mithilfe von SPSS DataEntry 2.0. Die Verwendung dieser Dateneingabesoftware trug prinzipiell zur Erhöhung der Datenqualität bei, da sie aufgrund der Vorabdefinition von Wertebereichen einzelner Variablen sowie der Vorabdefinition von Filterführungen das Risiko von Eingabefehlern minimiert. Die letztlich trotz der Verwendung von SPSS DataEntry 2.0 notwendige Datenkontrolle sowie die Datenauswertung erfolgte mithilfe von SPSS 12.0. Die Patientendaten wurden im Ergebnisteil mittels uni- und bivarianter deskriptiver Statistiken dargestellt. Die Ergebnisdarstellung erfolgte zum einen auf Basis absoluter Fallzahlen oder auf Basis von Prozentangaben.

Zur Beurteilung der statistischen Bedeutsamkeit von Variablenbeziehungen auf kategorialen Datenniveau (Kreuztabellen) wurden mithilfe der Statistik-Software „StatXact-8“ jeweils zweiseitige asymptotische  $\chi^2$ -Tests mit einem Signifikanzniveau = 5 % berechnet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Outcome nach Nieren- und Pankreastransplantation in Bezug auf Patienten-, Pankreas- und Nierentransplantatüberleben

Zum Stichtag der Datenerfassung am 31.12.2003 hatten alle beobachteten Patienten einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr und sieben Monaten erreicht. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug zum Stichtag 33 Monate (20–44) [Mittelwert; min-max].

Die Überlebensrate der Patienten nach kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation (PNTX) lag am Stichtag bei 98 % (n = 40).

Pankreastransplantatversagen wurde definiert als die Notwendigkeit einer exogenen Zufuhr von Insulin, Nierentransplantatversagen wurde definiert als die (erneute) Notwendigkeit einer Dialysetherapie.

Zeitpunkt nach TX	postoperativ	6 Monate	12 Monate	18 Monate
Pat.-Überleben	100	98	98	98
PTX-Überleben	98	88	88	88
NTX-Überleben	93	93	93	93

**Tabelle 5: Patienten-, Pankreas- und Nierentransplantatüberleben aller 41 Patienten im zeitlichen Verlauf (in Prozent).**

Bis zum Stichtag war eine Patientin verstorben.

Fünf Pankreastransplantate und drei Nierentransplantate waren am Stichtag nicht mehr funktionstüchtig. Die Gründe hierfür waren:

- Tod einer 54-jährigen Patientin am 85. postoperativen Tag wegen einer intracerebralen Massenblutung bei Zustand nach Candidaperitonitis. Zum Todeszeitpunkt waren beide transplantierten Organe bereits explantiert. Das Nierentransplantat wies zwei Rejektionen auf und wurde wegen einer Thrombose in der A. renalis am 62. postoperativen Tag explantiert. Das Pankreastransplantat wurde am gleichen Tag wegen der gleichzeitig bestehenden Candiaperitonitis entfernt und wies in der histologischen Beurteilung eine Rejektion (Grad II nach Drachenberg) auf.
- Verlust eines Pankreastransplantates am 153. postoperativen Tag wegen einer chronischen Rejektion. Diese wurde bioptisch gesichert (Drachenberg III).
- Verlust eines Pankreastransplantates am 24. postoperativen Tag wegen einer Pankreatitis und schwerer Begleitperitonitis.

- Verlust eines Pankreastransplantates am 146. postoperativen Tag wegen einer Rejektion (Grad V nach Drachenberg). Dies passierte nach Absetzen aller Immunsuppressiva aufgrund von Intoleranz gegenüber den Nebenwirkungen.
- Verlust des Pankreas- und Nierentransplantates am zweiten postoperativen Tag wegen eines thrombotischen Verschlusses der versorgenden Gefäße.
- Verlust eines Nierentransplantates am zweiten postoperativen Tag wegen einer Thrombose der A. renalis.

### **Outcome nach fünf Dosen Daclizumab versus zwei Dosen Daclizumab**

Von den in dieser Untersuchung erfassten 41 Patienten erhielten die ersten 23 Patienten (56 %) fünf Dosen Daclizumab à 1 mg/kg/KG im Intervall von 14 Tagen. Alle nach Mai 2001 transplantierten Patienten wurden mit zwei Dosen Daclizumab à 2 mg/kg/KG im Intervall von 14 Tagen behandelt. Dies betraf 18 Patienten (44 %).

In Bezug auf das Patienten- und Transplantatüberleben ergaben sich folgende Ergebnisse.

<b>Zeitpunkt nach TX bei Patienten mit fünf Dosen Daclizumab</b>	<b>postoperativ</b>	<b>6 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>18 Monate</b>
Pat.-Überleben	100	96	96	96
PTX-Überleben	96	83	83	83
NTX-Überleben	91	87	87	87

**Tabelle 6: Patienten-, Pankreas- und Nierentransplantatüberleben aller 23 Patienten mit fünf Dosen Daclizumab im zeitlichen Verlauf (in Prozent).**

In der Gruppe der Patienten, die mit fünf Dosen Daclizumab behandelt wurden, lag das Patienten-, Pankreastransplantat- und Nierentransplantatüberleben nach 18 Monaten bei 96 %/83 % /87 % (siehe Tabelle 6).

<b>Zeitpunkt nach TX bei Patienten mit zwei Dosen Daclizumab</b>	<b>postoperativ</b>	<b>6 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>18 Monate</b>
Pat.-Überleben	100	100	100	100
PTX-Überleben	94	94	94	94
NTX-Überleben	94	94	94	94

**Tabelle 7: Patienten-, Pankreas- und Nierentransplantatüberleben aller 18 Patienten mit zwei Dosen Daclizumab im zeitlichen Verlauf (in Prozent).**

In der Gruppe der Patienten, die mit zwei Dosen Daclizumab behandelt wurden, lag das Patienten-, Pankreastransplantat- und Nierentransplantatüberleben nach 18 Monaten bei 100 % /94 % /94 % (siehe Tabelle 7).

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant.

## **4.2 Outcome der Pankreas- und Nierentransplantate in Bezug auf die Primärfunktion der transplantierten Organe**

### **4.2.1 Primärfunktion versus keine Primärfunktion des Pankreastransplantats**

Eine Primärfunktion beim Pankreastransplantat lag bei einer insulinunabhängigen Blutzuckerregulation ab dem siebten postoperativen Tag vor. Eine Insulingabe während einer Rejektionstherapie wurde nicht als ein Insulinbedarf im Sinne eines Diabetes mellitus gewertet.

<b>Pankreastransplantat</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Primärfunktion	18	44
Ohne Primärfunktion, aber insulinfrei im späteren Verlauf	18	44
Ohne Primärfunktion und dauerhaft insulinpflichtig	5	12
<b>Gesamt</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

**Tabelle 8: Primärfunktion des Pankreastransplantates**

44 % (n =18) der Patienten hatten eine Primärfunktion des Pankreastransplantats. Weitere 44 % der Patienten (n =18) hatten keine Primärfunktion, aber eine Insulinunabhängigkeit im

Langzeitverlauf erreicht. Diese Patienten waren im Median nach 14 Tagen insulinfrei (min. 9. POD – max. 35. POD). Fünf Patienten (12 %) blieben dauerhaft insulinpflichtig.

#### **4.2.2 Primärfunktion versus keine Primärfunktion des Pankreastransplantats: erneute Insulinpflichtigkeit**

Die Patienten, die eine Primärfunktion aufwiesen, brauchten während des Beobachtungszeitraumes zu keinem Zeitpunkt erneut Insulin.

Drei der 18 Patienten, die postoperativ keine Primärfunktion aufwiesen, im Verlauf aber insulinfrei wurden, brauchten aus unterschiedlichen Gründen, die im Folgenden aufgeführt sind, zwischenzeitlich Insulin. Der Verlauf im Einzelnen:

- Eine Patientin, die am zwölften postoperativen Tag insulinfrei war, erhielt am 21. postoperativen Tag erneut kurzfristig Insulin. Die Ursache war nicht zu eruieren. Im Langzeitverlauf war die Patientin wieder insulinfrei.
- Eine Patientin brauchte am 19. postoperativen Tag wegen eines Amylaseanstieges und Blutzuckerschwankungen erneut kurzfristig Insulin. Diese Patientin war seit dem zehnten postoperativen Tag insulinfrei und war auch wieder im Langzeitverlauf insulinfrei.
- Ein Patient, der vom zwölften postoperativen Tag an insulinfrei war, benötigte am 41. postoperativen Tag erneut einmalig Insulin. Die Ursache war nicht zu eruieren. Im Langzeitverlauf war der Patient wieder insulinfrei.

Von den fünf Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraumes dauerhaft Insulin benötigten, waren zwei Patienten zu keinem Zeitpunkt insulinfrei:

- Eine Patientin hatte am zweiten postoperativen Tag einen thrombotischen Verschluss der versorgenden Gefäße beider transplantierten Organe. Eine Transplantektomie beider Organe war nötig.
- Ein Patient verlor am 24. postoperativen Tag wegen einer Pankreatitis mit schwerer Begleitperitonitis das Pankreastransplantat.

Von den fünf Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraumes dauerhaft Insulin benötigten, waren drei Patienten zwischenzeitlich insulinfrei. Ihr Verlauf im Einzelnen:

- Eine Patientin brauchte am 126. postoperativen Tag nach insgesamt 114 Tagen Insulinfreiheit erneut und dann auch dauerhaft Insulin. Aufgrund einer Intoleranz gegenüber den Nebenwirkungen der Immunsuppressiva und einer sehr ausgeprägten diabetischen Gastroenteropathie wurden alle Immunsuppressiva abgesetzt. Anschließend entwickelte diese Patientin eine Rejektion Grad V nach Drachenberg, sodass das PTX explantiert werden musste.



- Ein Patient erlitt am 153. postoperativen Tag eine chronische Rejektion (Drachenberg III) und benötigte seitdem dauerhaft Insulin. Davor war der Patient 63 Tage insulinfrei.
- Bei einer Patientin wurde am 62. postoperativen Tag bei bestehender Candidaperitonitis das PTX-Transplantat entfernt. In der Histologie fand sich eine Rejektion (Grad II nach Drachenberg). Die Patientin war 53 Tage insulinfrei.

Zwei Patienten benötigten im Rahmen einer Rejektionstherapie mit Methylprednisolon erneut Insulin. Dies galt definitionsgemäß nicht als eine Insulingabe im Sinne einer erneut aufgetretenen Insulinpflichtigkeit.

#### 4.2.3 Primärfunktion versus keine Primärfunktion des Nierentransplants

Beim Nierentransplantat wurde die Primärfunktion über eine postoperative Dialysefreiheit für mindestens vier Wochen postoperativ definiert.

Nierentransplantat	Anzahl	Prozent
Primärfunktion	30	73
Ohne Primärfunktion	10	24
Dauerhaft dialysepflichtig	1	3
<b>Gesamt</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

**Tabelle 9: Primärfunktion des Nierentransplantates**

Bei den Patienten ohne Primärfunktion waren bei vier Patienten eine oder mehrere Dialysen erforderlich, da das postoperative Retentionsniveau deutlich erhöht war oder eine Hyperhydratation vorlag.

Operative Komplikationen, die zu einer Dialysepflichtigkeit führten, waren in zwei weiteren Fällen Reanastomosierungen nach thrombotischen Verschlüssen der A. renalis.

Zwei Patienten mussten im Rahmen einer Rejektionstherapie vorübergehend dialysiert werden.

Ein Patient musste wegen einer Hyperkaliämie einmalig dialysiert werden.

Der Zeitpunkt der nochmaligen postoperativen Dialysetherapie bei Patienten ohne Primärfunktion lag im Median am siebten postoperativen Tag (1–25).

Bei drei Fällen von fehlender primärer NTX-Funktion kam es letztlich zur Entfernung des Nierentransplantats:

In zwei Fällen innerhalb von 48 h nach der Transplantation, da jeweils eine Thrombose der A. renalis aufgetreten war. Beide Patientinnen wurden jedoch nicht dialysepflichtig, da sie preemptiv transplantiert worden waren.

Im dritten Fall war es bis zur NTX-Explantation am 62. postoperativen Tag aufgrund eines komplizierten postoperativen Verlaufs (zweimal Rejektionen, Candidaperitonitis) nie zu einer Aufnahme der NTX-Funktion gekommen.

<b>Ursache</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Erhöhte Retentionswerte/Hyperhydratation	4	33
Organverlust	3	25
Operative Komplikationen	2	17
Rejektionstherapie	2	17
Hyperkaliämie	1	8
<b>Gesamt</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

**Tabelle 10: Ursachen für postoperative Dialysepflichtigkeit bei Patienten ohne Primärfunktion des Nierentransplantats**

Die Ergebnisse zur Primärfunktion des Pankreastransplantats aufgeschlüsselt nach Patienten, die fünf versus zwei Dosen Daclizumab erhalten hatten, sind in Tabelle 11 aufgelistet.

Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

#### 4.2.4 Primärfunktion des Pankreastransplantates nach fünf versus zwei Dosen Daclizumab

Pankreas	Outcome nach fünf Dosen Daclizumab		Outcome nach zwei Dosen Daclizumab	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Primärfunktion	9	39	9	50
Ohne Primärfunktion, aber insulinfrei im späteren Verlauf	10	43	8	44
Ohne Primärfunktion und dauerhaft insulinpflichtig	4	18	1	6
<b>Gesamt</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

**Tabelle 11: Primärfunktion und keine Primärfunktion des Pankreasimplantats nach fünf Dosen Daclizumab versus zwei Dosen Daclizumab**

Die Patienten, die fünf Dosen Daclizumab erhielten, waren im Median am 18. postoperativen Tag (12–36) insulinfrei, und die Patienten, die zwei Dosen Daclizumab erhielten, waren am zehnten postoperativen Tag (8–16) insulinfrei.

Auch dieser Unterschied war nicht signifikant.

#### 4.2.5. Primärfunktion des Nierentransplantates nach fünf versus zwei Dosen Daclizumab

Die Ergebnisse zur Primärfunktion des Nierentransplantats aufgeschlüsselt nach Patienten, die fünf versus zwei Dosen Daclizumab erhalten hatten, sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Niere	Outcome nach fünf Dosen Daclizumab		Outcome nach zwei Dosen Daclizumab	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Primärfunktion	16	70	14	78
Ohne Primärfunktion	6	26	4	22
Dauerhaft dialysepflichtig	1	4	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

**Tabelle 12: Primärfunktion und keine Primärfunktion des Nierentransplantats nach fünf versus zwei Dosen Daclizumab**

Drei Patienten verloren ihre transplantierte Niere. Zwei dieser Patienten waren am Ende des Beobachtungszeitraumes nicht dialysepflichtig, da sie preemptiv transplantiert worden waren (siehe 4.2.3).

### 4.3 Outcome nach Nieren- und Pankreastransplantation in Bezug auf die Rejektionen

#### 4.3.1 Definition und Sicherung eines Rejektionsereignisses

Rejektionsepisoden wurden durch Biopsie und/oder klinisch gesichert. Die bioptisch gesicherten NTX-Rejektionen wurden nach dem Banff-Schema<sup>35,36</sup> klassifiziert. Die bioptisch gesicherten PTX-Rejektionen wurden nach dem Drachenberg-Schema<sup>37</sup> klassifiziert.

Die klinisch gesicherten Rejektionen wurden bei einer NTX-Rejektion am Kreatininanstieg nach Ausschluss anderer Ursachen (z. B. Calcineurininhibitorintoxikation, Infektion oder Nierenstauung und andere) festgemacht.

Die PTX-Rejektion wurde klinisch an einer Lipaseerhöhung und/oder Anstieg des HbA1c und/oder Blutzuckers diagnostiziert, wenn andere Ursachen (z. B. Pankreatitis, Calcineurininhibitorintoxikation oder Infektion) ausgeschlossen worden waren.

Insgesamt wurden 93 Biopsien durchgeführt.

Organ	Biopsien		Nachweis von Rejektionen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Niere	71	76	30	42
Pankreas	14	15	8	57
Frustrane ohne Gewebenachweis	8	9	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>93</b>	<b>100</b>	<b>38</b>	<b>100</b>

**Tabelle 13: Anzahl der bioptisch nachgewiesenen Rejektionen im Beobachtungszeitraum in Bezug auf die durchgeführten Biopsien**

Von den 71 NTX-Biopsien wurde in 30 Fällen (42 %) eine Rejektion nachgewiesen. Von den 14 PTX-Biopsien wurde in acht Fällen (57 %) eine Rejektion nachgewiesen.

Bei den frustranen Biopsien handelte es sich um sechs Versuche einer Biopsie des Pankreastransplantates und zwei Versuche einer Biopsie des Nierentransplantates.

Neben den 38 bioptisch gesicherten Rejektionen traten drei klinisch gesicherte Rejektionen auf.

Insgesamt wurden somit bei den 41 beobachteten Patienten mit 82 transplantierten Organen im Nachbeobachtungszeitraum 41 Rejektionen beobachtet. Im Falle einer Rejektion, die zeitgleich sowohl als Nieren- wie auch Pankreasrejektion gewertet wurde, wurde diese als eine Rejektion gezählt (siehe Tabelle 14).

Im Folgenden wurden die bioptisch und klinisch gesicherten Rejektionen gemeinsam, d. h. nicht getrennt voneinander, aufgeführt und ausgewertet.

Organe	Rejektion	
	Anzahl	Prozent
Niere	24	59
Pankreas	11	27
Niere und Pankreas	6	14
<b>Gesamt</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

**Tabelle 14: Anzahl aller (= bioptisch und/oder klinisch gesicherten) Rejektionen im Beobachtungszeitraum entsprechend den beteiligten Organen**

### 4.3.2 Organverlust durch Rejektion

Bei 24 alleinigen NTX-Rejektionen war **kein Verlust des Nierentransplantats** aufgrund einer Rejektion zu verzeichnen.

Bei elf alleinigen PTX-Rejektionen war der Verlust von **zwei Pankreastransplantaten** aufgrund der Rejektion zu verzeichnen.

Bei den sechs gleichzeitig aufgetretenen NTX-/PTX-Rejektionen wurde der Verlust **eines Nierentransplantats** als Folge einer Rejektionsepisode verzeichnet.

### 4.3.3 Anzahl von Rejektionen pro Patient und Organ

Bei insgesamt 41 untersuchten Patienten wurden 24 alleinige NTX-Rejektionen beobachtet.

- Dreizehn Patienten (31 %) wiesen eine NTX-Rejektion auf.
- Vier Patienten (10 %) wiesen zwei NTX-Rejektionen auf.
- Ein Patient (2 %) wies drei NTX-Rejektionen auf.

Bei insgesamt 41 untersuchten Patienten wurden elf alleinige PTX-Rejektionen beobachtet.

- Sechs Patienten (15 %) hatten eine PTX-Rejektion.
- Ein Patient (2 %) hatte zwei PTX-Rejektionen.
- Ein Patient (2 %) hatte drei PTX-Rejektionen.

Bei insgesamt 41 untersuchten Patienten wurden sechs gleichzeitig aufgetretene PTX-/NTX-Rejektionen beobachtet.

- Alle sechs Patienten wiesen nur einmal ein gleichzeitig auftretendes Rejektionsereignis von PTX und NTX auf.

Bei drei Patienten war allerdings zu einem früheren Zeitpunkt eine alleinige NTX-Rejektion diagnostiziert worden.

**Insgesamt wiesen somit 26 Patienten 41 Rejektionen auf; 15 Patienten zeigten während des Untersuchungszeitraumes keine Rejektionen.**

#### **4.3.4 Anzahl aller aufgetretenen Rejektionen: fünf versus zwei Dosen Daclizumab**

Die Anzahl aller aufgetretenen Rejektionen aufgeschlüsselt nach Patienten, die fünf oder zwei Dosen Daclizumab erhielten, ist in Tabelle 15 ersichtlich.

Rejektion im Beobachtungszeitraum	Rejektionen nach fünf Dosen Daclizumab (n = 23)		Rejektionen nach zwei Dosen Daclizumab (n = 18)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Niere	11	40	13	93
Pankreas	11	40	0	0
Niere und Pankreas	5	20	1	7
<b>Gesamt</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

**Tabelle 15: Anzahl der Rejektionen im Beobachtungszeitraum entsprechend den beteiligten Organen nach fünf versus zwei Dosen Daclizumab**

Für die Patienten, die mit zwei Dosen Daclizumab behandelt wurden, zeigte sich ein höherer prozentualer Anteil für eine Rejektion des NTX-Transplantates und ein geringerer prozentualer Anteil für ein Rejektionsereignis des PTX-Transplantats. Die Berechnung eines zweiseitigen asymptotischen Chi<sup>2</sup>-Tests ergab folgendes signifikantes Ergebnis: Chi<sup>2</sup>= 10.8, df= 2, p= .01. Es ist fraglich, ob die Qualität der Patientenstichproben eine Generalisierung des statistischen Ergebnisses zulässt.

#### **4.3.5 Anzahl der Rejektionen in Bezug auf die Primärfunktion der Transplantate**

Die Anzahl aller aufgetretenen Rejektionen aufgeschlüsselt nach Primärfunktion versus keine Primärfunktion ist in Tabelle 16 und 17 aufgeschlüsselt.

Anzahl der Rejektionen/ Organ	Anzahl der Rejektionen bei je 41 transplantierten Organen		Anzahl der Rejektionen bei Organen mit Primärfunktion		Anzahl der Rejektionen bei Organen ohne Primärfunktion	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
NTX	24 (von 41)	60	16 (von 30)	53	8 (von 11)	73
PTX	11(von 41)	28	6 (von 18)	33	5 (von 23)	22

**Tabelle 16: Anzahl der Rejektionen aufgeschlüsselt nach NTX bzw. PTX mit und ohne Primärfunktion**

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (NTX:  $\chi^2= 1.3$ ,  $df = 1$ ,  $p= .26$  und PTX:  $\chi^2= 0.7$ ,  $df=1$ ,  $p= .41$ ) im Auftreten von Rejektionen in Bezug auf die Primärfunktion.

Anzahl der Rejektionen/ Organ	Anzahl der Rejektionen der transplantierten Organe (n = 82)		Anzahl der Rejektionen bei Organen mit Primärfunktion (n = 48)		Anzahl der Rejektionen bei Organen ohne Primärfunktion (n = 34)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
NTX und PTX	6 (von 82)	7	5 (von 48)	10	1 (von 34)	3
PTX und NTX	6 (von 82)	7	3 (von 48)	6	3 (von 34)	9

**Tabelle 17: Anzahl der Rejektionen bei Patienten mit gleichzeitiger Rejektion von NTX und PTX aufgeschlüsselt nach Organen mit und ohne Primärfunktion**

Bei den gleichzeitig aufgetretenen NTX/PTX-Rejektion bezieht sich die Primärfunktion des Transplantats auf das fett gedruckte erstgenannte Organ. Daraus ergibt sich, dass die gleichzeitig aufgetretenen NTX/PTX-Rejektionen doppelt aufgeführt sind.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (NTX und PTX:  $\chi^2= 1.6$ ,  $df = 1$ ,  $p= .20$  und PTX und NTX:  $\chi^2= 0.2$ ,  $df =1$ ,  $p= .66$ ) im Auftreten von Rejektionen in Bezug auf die Primärfunktion.

Des Weiteren zeigte sich auch kein Unterschied der Rejektionshäufigkeiten bei Patienten mit oder ohne Primärfunktion in Bezug auf die beiden untersuchten Daclizumab-Dosisregime.

#### **4.3.6 Rejektionen entsprechend ihrem zeitlichen Auftreten aufgeteilt in frühe und späte akute Rejektionen**

Von den 41 registrierten Rejektionen wurden 36 als frühe oder späte akute Rejektionen gewertet.



Von diesen 36 akuten Rejektionen traten 67 % als sogenannte frühe akute Rejektionen (< 90 POD) und 33 % als späte akute Rejektionen (POD 91-548) auf. Von diesen Rejektionen waren 24 unserer 41 Patienten (59 %) betroffen. Tabelle 18 stellt die frühen und späten akuten Rejektionen aufgeschlüsselt nach Organen in ihrer Häufigkeit dar.

Organe	Frühe akute Rejektion (< 90 POD)		Späte akute Rejektion (POD 91 bis 548)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Niere	14	39	6	17
Pankreas	5	14	5	14
Niere und Pankreas	5	14	1	3
<b>Gesamt</b>	<b>24</b>	<b>67</b>	<b>12</b>	<b>33</b>

**Tabelle 18: Frühe und späte akute Rejektion aufgeschlüsselt nach Organen in ihrer Häufigkeit**

Wie aus Tabelle 18 ersichtlich, war die Gefahr für eine Rejektion in den ersten drei Monaten nach der Transplantation am größten.

Bei alleiniger NTX- oder gleichzeitiger NTX- und PTX-Rejektion wurde prozentual ein häufigeres Auftreten früher akuter Rejektionen im Vergleich zu späten akuten Rejektionen beobachtet. Alleinige PTX-Rejektionen traten sowohl als frühe als auch als späte akute Rejektionen mit gleicher prozentualer Häufigkeit (14 %) auf. Es zeigte sich jedoch in allen Gruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Auftreten früher und späte akute Rejektionen.

Die erste akute Rejektion wurde im Median am 33. postoperativen Tag (5-434) gesehen.

#### **4.3.7 Frühe und späte akute Rejektionen bei Patienten mit fünf versus zwei Dosen Daclizumab**

Die Verteilung von frühen und späten akuten Rejektionen innerhalb der ersten 18 Monate nach der Transplantation unterteilt in Patienten, die fünf Dosen oder zwei Dosen Daclizumab erhielten, ist aus den Tabellen 19 und 20 ersichtlich.

Rejektionen aufgeteilt nach betroffenem Organ nach fünf Dosen Daclizumab	Frühe akute Rejektion (< 90 POD)		Späte akute Rejektion (POD 91-548)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Niere	9	35	2	8
Pankreas	5	19	5	19
Niere und Pankreas	4	15	1	4
<b>Gesamt</b>	<b>18</b>	<b>69</b>	<b>8</b>	<b>31</b>

**Tabelle 19: Anzahl früher und später akuter Rejektionen aufgeschlüsselt nach Organen bei Patienten mit fünf Dosen Daclizumab**

Rejektionen aufgeteilt nach betroffenem Organ nach zwei Dosen Daclizumab	Frühe akute Rejektion (< 90 POD)		Späte akute Rejektion (POD 91-548)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Niere	5	50	4	40
Pankreas	0	0	0	0
Niere und Pankreas	1	10	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>6</b>	<b>60</b>	<b>4</b>	<b>40</b>

**Tabelle 20: Anzahl früher und später akuter Rejektionen aufgeschlüsselt nach Organen bei Patienten mit zwei Dosen Daclizumab**

In Bezug auf das Rejektionsmuster zeigte sich keines der beiden verwendeten Daclizumab-Dosisregimes dem anderen überlegen, wobei jedoch erwähnenswert ist, dass in der Patientengruppe mit zwei Dosen Daclizumab keine Pankreasrejektionen registriert wurden. Dies ist möglicherweise der kleinen Patientenzahl geschuldet.

### 4.3.8 Rejektionstherapie und Outcome

Therapieoptionen im Falle einer Rejektion waren wie folgt:

Nach bioptischer oder klinischer Sicherung einer Rejektion erhielten die Patienten eine Methylprednisolonstoßtherapie (Urbason®) 500 mg/pro Tag intravenös über meistens fünf Tage, selten über drei Tage. Konnte damit klinisch oder histologisch kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden, folgte daraufhin eine OKT-III-Therapie über fünf Tage mit täglich 5 mg intravenös. Dieses Therapieregime wurde immer unter intensivmedizinischer Überwachung durchgeführt.

In Einzelfällen wurde die Immunsuppression im Anschluss an eine Rejektionstherapie verändert.

Dies passierte in drei Fällen:

- Bei Z. n. Methylprednisolonstoßtherapie kam es zu einer anhaltenden Lipasämie. Daraufhin wurde eine OKT-III-Therapie durchgeführt und gleichzeitig die Immunsuppression verändert. Anstelle von MMF wurde Sirolimus appliziert.
- Bei Z. n. eingeschränktem Therapieerfolg nach OKT-III-Therapie kam es zu einer Erweiterung der Immunsuppression um Sirolimus.
- Bei Z. n. steroidresistenter Rejektion kam es zu einem Austausch von MMF gegen Sirolimus, ohne dass vorher eine OKT-III-Therapie verabreicht wurde.

Zur Bewertung des Outcomes nach einer Rejektionstherapie wurden fünf Einstufungen in Bezug auf die Organfunktion vorgenommen:

- normalisiert
- gebessert
- unverändert
- verschlechtert
- Organverlust

Alle therapierten Rejektionen wurden im Anschluss ihrem klinischen Verlauf entsprechend bewertet.

In der folgenden Tabelle ist das Outcome der Transplantate nach 34 initialen Methylprednisolonstoßtherapien aufgeführt.

Organ/ Outcome	Niere		Pankreas		Niere und Pankreas		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Normalisiert	3	9	2	6	0	0	5	15
Gebessert	6	18	4	12	2	6	12	35
Unverändert	11	32	2	6	2	6	15	44
Verschlechtert	0	0	0	0	0	0	0	0
Organverlust	0	0	2	6	0	0	2	6
<b>Gesamt</b>	<b>20</b>	<b>59</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>4</b>	<b>12</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

**Tabelle 21: Organfunktion nach Rejektionstherapie mit Methylprednisolonstoß**

Es zeigte sich, dass in 50 % der Fälle eine Verbesserung der Organfunktion durch die Methylprednisolonstoßtherapie zu erzielen war. Bei 15 Rejektionen (44 % der Fälle) war eine Stabilisierung ohne Verbesserung der Organfunktion erreicht worden. Um eine weitere Verbesserung der Transplantatfunktion zu erreichen, wurde bei neun dieser 15 Rejektionen eine OKT-III-Therapie durchgeführt (Tabelle 22).

In fünf Fällen wurde keine weitere Rejektionstherapie veranlasst. Ein Patient wurde erneut mit einer prolongierten Methylprednisolonstoßtherapie behandelt.

Zwei Rejektionen wurden initial nicht mit Methylprednisolon, sondern mit einer anderen Medikation behandelt und sind deshalb in Tabelle 21 nicht aufgeführt. Die neun Patienten, die eine OKT-III-Therapie im Anschluss an die Methylprednisolonstoßtherapie erhalten hatten, zeigten nach der OKT-III-Therapie folgendes Ergebnis:

Organ/ Outcome	Niere		Pankreas		Niere und Pankreas		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Normalisiert	1	11	0	0	0	0	1	11
Gebessert	2	22	1	11	2	22	5	55
Unverändert	1	11	1	11	1	11	3	34
Verschlechtert	0	0	0	0	0	0	0	0
Organverlust	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>4</b>	<b>44</b>	<b>2</b>	<b>22</b>	<b>3</b>	<b>33</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

**Tabelle 22: Outcome der Organe nach Rejektionstherapie mit OKT III**

Es zeigte sich, dass in sechs der neun Fälle (66 %) nach einer OKT-III-Therapie die Funktion der Organe verbessert oder normalisiert werden konnte.

#### **4.3.9 Rejektionstherapie und Outcome: fünf versus zwei Dosen Daclizumab**

Sowohl die mit fünf Dosen Daclizumab als auch die mit zwei Dosen Daclizumab behandelte Patientengruppe zeigte im Bezug auf die initiale Behandlung der Rejektionstherapie mit Methylprednisolon, aber auch in Bezug auf die Folgetherapie mit OKT III keinen Unterschied im Outcome der Transplantatfunktion nach der jeweiligen Rejektionstherapie.

#### **4.4 Outcome nach Nieren-Pankreas-Transplantation in Bezug auf die aufgetretenen Komplikationen**

Insgesamt traten während des Nachbeobachtungszeitraumes 249 Komplikationen auf, d. h. 6,1 Komplikationen pro Patient in durchschnittlich 33 Beobachtungsmonaten. Die Komplikationen wurden in chirurgische, infektiöse und allgemeine Komplikationen unterschieden.

##### **4.4.1 Chirurgische Komplikationen**

Insgesamt wiesen 22 unserer 41 Patienten (54 %) 44 chirurgische Komplikationen auf. Bei 18 unserer 41 Patienten (44 %) wurden 34 Relaparatomien vorgenommen.

Im Folgenden sind die Komplikationen in frühe ( $\leq 3$  Monaten nach PNTX) und späte Komplikationen ( $> 3$  Monate nach PNTX) aufgeschlüsselt worden.

##### **Frühe Komplikationen:**

- Nachblutungen (sechs Patienten/vier Relaparatomien)
- NTX-Thrombose (drei Patienten/drei Relaparatomien)
- NTX- und PTX-Thrombose (ein Patient/eine Relaparatomie)
- NTX- und PTX-Ektomie bei Peritonitis (ein Patient/eine Relaparatomie)
- PTX-Ektomie bei Peritonitis (ein Patient/eine Relaparatomie mit Reinfusion der aus dem ektomierten PTX gewonnenen Inselzellen)
- PTX-Ektomie bei Rejektion (eine Patientin/eine Relaparatomie)
- Abszessausräumung (drei Patienten/fünf Relaparatomien)
- Intraabdominelle Lavage (eine Patientin/eine Relaparatomie)
- Sonstige Relaparatomie (zwei Patienten/sechs Relaparatomien)
- Cholezystektomie (ein Patient/eine Relaparatomie)

- Tracheostomie (eine Patientin/keine Relaparatomie)
- Wundheilungsstörung (sechs Patienten/keine Relaparatomie)
- Subilus (drei Patienten/keine Relaparatomie)

**Insgesamt erfolgten bei 14 unserer 41 Patienten (34 %) 24 frühe Relaparatomien. Außerdem traten noch 10 weitere frühe chirurgische Komplikationen auf, sodass 18 unserer 41 Patienten (44 %) insgesamt 34 frühe chirurgische Komplikationen aufwiesen.**

Eine **Nachblutung** trat bei sechs Patienten (15 %) auf. Viermal war deshalb nach der Transplantation eine operative Revision zur Blutstillung nötig. In den beiden anderen Fällen kam es unter konservativer Therapie inklusive Substitution von Erythrozytenkonzentraten zu einem Sistieren der Blutung. Die Nachblutungskomplikationen traten durchschnittlich am achten POD (2–19) auf.

Eine weitere schwere Komplikation war die in diesem Kollektiv ausschließlich arteriell aufgetretenen **Thrombosierungen im Bereich der Gefäßversorgung der transplantierten Organe** (10 %). Diese traten bei vier Patienten auf und betrafen drei NTX-Transplantate und in einem Fall sowohl das PTX als auch das NTX. Durchschnittlich kam es zu dieser Komplikation bereits am ersten POD (0-2). In drei der vier Fälle kam es im Anschluss zum Organverlust mit Ektomie des Transplantats (dreimal NTX, einmal PTX). Bei einer TX-Niere konnte eine erfolgreiche Thrombektomie durchgeführt werden, die eine volle Funktionsaufnahme des Nierentransplantats zur Folge hatte.

Bei drei Patienten mussten vier weitere **Transplantektomien** (einmal NTX, dreimal PTX) durchgeführt werden: Einmal wurde dabei sowohl NTX wie PTX entnommen. Ein Patient erhielt im Anschluss an die Transplantatentnahme eine Refusion der Inselzellen, die aus diesem Transplantat gewonnen wurden.

Eine **Abszessausträumung** war bei drei Patienten (7 %) nötig und führte zu fünf Relaparatomien, da bei einem Patienten zusätzlich zwei Lavagen mit Relaparatomie nötig waren.

Bei einer Patientin (2,5 %) mit schwerer Peritonitis wurde eine intraabdominelle **Lavage** durchgeführt.

Sechs weitere **Relaparatomien** mussten aus folgenden Gründen bei zwei Patienten (5 %) durchgeführt werden: akutes Abdomen mit Second-look-Operation (zwei Eingriffe), Fixation des Zökums (ein Eingriff), Übernähung der Duodenojejunostomie (ein Eingriff), komplette Exzision der Anastomosenregion (ein Eingriff) und Neuanlage der Duodenojejunostomie (ein Eingriff), Vicrylnetzimplantation (ein Eingriff).

Ein Patient (2,5 %) erhielt eine **Cholezystektomie** per Relaparatomie (sechster POD bei Emphyem).

Eine Patientin (2,5 %) musste **tracheostomiert** werden.

Sechs Patienten (15 %) wiesen im Bereich der Operationswunde **Wundheilungsstörungen** auf. In zwei Fällen war wegen einer bakteriellen Superinfektion eine zusätzliche antibiotische Therapie erforderlich. Eine operative Intervention war in keinem dieser Fälle nötig.

Bei drei Patienten (7 %) kam es zu einem **Subileus**, der konservativ therapiert werden konnte. Kein Patient erlitt einen operationsbedürftigen Ileus.

**Späte chirurgische Komplikationen** waren:

- Narbenhernien (sieben Patienten/neun Relaparatomien)
- Cholezystektomie (ein Patient/eine Relaparatomie)

**Insgesamt wurden bei acht unserer 41 Patienten (20 %) zehn späte Relaparatomien durchgeführt und diese als späte chirurgische Komplikation gewertet.**

Als späte Komplikation traten bei sieben Patienten im postoperativen Verlauf **Hernien** im Bereich der abdominellen Operationsnarbe auf. Diese wurden alle operativ versorgt. Bei zwei Patienten war eine Hernien-Rezidivoperation notwendig. Bei einem dieser Patienten war nach erfolgloser Herniotomie eine Revisionsoperation mit Implantation eines Netzes erforderlich. Alle Hernienoperationen erfolgten > 90 Tage nach der PNTX.

Ein Patient (2,5 %) musste im Nachbeobachtungszeitraum **cholezystektomiert** (rezidivierende Cholezystitis) werden.

Exemplarisch sind die beiden komplikationsreichsten Verläufe dargestellt:

Die erste Patientin hatte am zweiten POD eine Hämatomausräumung erhalten, nachdem am ersten postoperativen Tag (POD) eine Revisionsoperation mit einer Reanastomosierung wegen einer Thrombose der A. renalis nötig geworden war. Anschließend kam es zu einer Bakteriämie mit Bakteriennachweis und entsprechender antibiotischer Therapie. Am 19. POD zeigte sich in der Gastroskopie das Bild einer ausgeprägten Soorösophagitis. Im Folgenden fand sich auch ein Candidanachweis in Blut und Stuhl. Am 65. POD erfolgte die Pankreas- und Nierentransplantatektomie bei ausgeprägter Pankreatitis und Candidaperitonitis. Am 78. POD erfolgte eine erneute Relaparatomie wegen der Candidaperitonitis mit folgender Lavage. Am 85. POD verstarb die Patientin an einer Massenblutung im Gehirn, die unerwartet auftrat und nicht im Zusammenhang mit der Pilzinfektion stand.

Der zweite Patient hatte am vierten POD eine Revisionslaparatomie mit Hämatomausräumung. Am sechsten POD erfolgte die Cholezystektomie bei Empyem. Am zehnten POD erfolgte bei Vierquadrantenperitonitis eine erneute Laparotomie mit Lavage. Am zwölften POD wurde wieder laparotomiert und erneut eine partielle Übernähung der Duodenojejunostomie

vorgenommen. Zwei Tage später (14. POD) erfolgte erneut eine Laparotomie mit einer kompletten Exzision der Anastomosenregion und einer Neuanlage der Duodenojejunostomie sowie einer ausgeprägten Lavage bei persistierender Peritonitis. Am 19. POD erfolgte eine Refixation des Zökums. Am 20. POD wurde erneut lavagiert. Am 22. POD kam es bei einer ausgeprägten Pankreatitis zur Pankreastransplantatektomie. Am 35. POD wurde eine erneute Laparotomie mit Abszessräumung, Lavage und Adhäsionolyse nötig. Bei persistierender abdomineller Wundheilungsstörung mit offenem Abdomen erfolgte am 62. POD eine Vicrylnetzimplantation. Im weiteren Verlauf und nach insgesamt zehn operativen Eingriffen kam es zu einem Abheilen der Wundverhältnisse mit funktionstüchtigem NTX.

#### 4.4.2 Infektiös bedingte Komplikationen

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 118 Infektionen gezählt, das entspricht einem Anteil von 47 % der insgesamt aufgetretenen Komplikationen. Fast jeder unserer Patienten war zumindest von einem infektiösen Ereignis betroffen, nämlich 35 von 41 Patienten (85 %). 44 der 118 Infektionen (37 %) wurden während des stationären Aufenthaltes beobachtet. 54 weitere Infektionen (46 %) traten poststationär während des ersten Jahres auf. 20 Infektionen (17 %) wurden nach Ablauf des ersten Jahres nach PNTX bis zum Ende der Nachbeobachtung registriert.

Von den 118 aufgetretenen Infektionen waren 87 (74 %) bakterieller Natur, 13 (11 %) der Infektionen waren mykotischer (inklusive Mischinfektionen und Tbc-Reaktivierungen) und 18 (15 %) der Infektionen viraler Genese.

In der folgenden Tabelle ist eine Auflistung der detektierten Infektionen hinsichtlich des betroffenen Organsystems aufgeführt:

<b>Lokalisation der Infektion</b>	<b>Zahl der Infektionen</b>	<b>Prozent</b>	<b>Zahl der Patienten</b>	<b>Prozent</b>
<b><i>Urogenitaltrakt</i></b>	<b>40</b>	<b>34</b>	<b>27</b>	<b>66</b>
Unkomplizierte HWI	35			
Urosepsis	4			
Pyleonephritis	1			
<b><i>Gastrointestinaltrakt</i></b>	<b>23</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>51</b>
Gastroenteritis mit vermuteter infektiöser Ursache	21			
Soorösophagitis	1			
Mundsoor	1			
<b><i>Atmungsorgan</i></b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>22</b>
Tbc-Reaktivierung	2			
Pneumonie mit und ohne Lungenödem	4			



<b>Lokalisation der Infektion</b>	<b>Zahl der Infektionen</b>	<b>Prozent</b>	<b>Zahl der Patienten</b>	<b>Prozent</b>
Bronchitis	2			
<b><i>HNO-Bereich</i></b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>7</b>
Otitis	2			
Nasennebenhöhleninfekt	1			
<b><i>Abdominelle Infektion</i></b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>15</b>
Cholezystitis	3			
Peritonitis mit und ohne TX-Pankreatitis	3			
Superinfizierte Wundheilungsstörung	2			
<b><i>Periphere Wundinfektion</i></b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>24</b>
Phlegmone Fuß	2			
Ulkus Fuß	2			
Erysipel/Wundinfektion	2			
Follikulitis	1			
Dermatitis	4			
<b><i>Andere Organinfektion</i></b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
Coxitis	1			
Konjunktivitis (viral?)	1			
<b><i>Systemische Infektion</i></b>	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>15</b>	<b>37</b>
CMV	13			
Kathetersepsis	3			
Verschlechterung einer Hepatitis C	1			
Verschlechterung einer Hepatitis B	1			
Parvo-B19-Infektion	1			
Herpes Zoster	1			
<b><i>Fieber unklarer Genese</i></b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>7</b>
<b>Gesamt</b>	<b>118</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>85</b>

**Tabelle 23: Organmanifestation der nach PNTX aufgetretenen Infektionen und Anzahl der betroffenen Patienten**

Am häufigsten war der Urogenitaltrakt von Infektionen (n = 40) betroffen, gefolgt von gastrointestinalen Infektionen.

#### 4.4.2.1 Bakterielle Infektionen

Während des Nachbeobachtungszeitraumes traten 87 (74 %) bakterielle Infektionen auf (3/4 aller transplantierten Patienten erlitten mindestens eine behandlungsbedürftige Infektion). Häufigste Lokalisation war der Urogenitaltrakt mit insgesamt 40 (46 %) behandlungsbedürftigen bakteriellen Infektionen. Von diesen 40 behandlungsbedürftigen Infektionen waren 27 unserer 41 Patienten (66 %) betroffen. In fünf Fällen lag eine Urosepsis oder Pyleonephritis vor (siehe Tabelle 23).

Klinisch fand sich in der Regel eine Dysurie mit Pollakisurie, gelegentlich Fieber und Gliederschmerzen. Häufigster Erreger der unkomplizierten Infektionen im Urogenitaltrakt war *Escherichia coli*, der in 13 der 35 Fällen (37 %) nachgewiesen wurde. Mit absteigender Häufigkeit wurden Enterokokken, koagulase-negative Staphylokokken, *Pseudomonas*, *Klebsiella* und weitere fünf Bakterienspezies isoliert.

Therapeutisch wurde bei Erregernachweis aus dem gramnegativen Bereich eine siebentägige Antibiotikatherapie mit Chinolonen, alternativ Trimethoprim/Sulfamethoxazol durchgeführt. Bei Verdacht auf eine *Pseudomonas*beteiligung wurden Carbapeneme eingesetzt. Bei Vorliegen einer Mischinfektion oder Beteiligung mit Erregern aus dem grampositiven Bereich wurde Amoxicillin/Clavulansäure oder Cephalosporine der II. oder III. Generation gegeben. Bei schwereren klinischen Verläufen und Erregernachweis von Enterokokken und KNS wurden in der Regel Glycopeptid-Antibiotika oder Carbapeneme über mindestens 14 Tage appliziert.

Bakterielle Harnwegsinfekte waren auch die am häufigsten rezidivierende Erkrankung. Fünf Patienten hatten rezidivierende Verläufe, das heißt, diese Patienten hatten mehr als eine behandlungsbedürftige Harnwegsinfektion mit entsprechenden klinischen Symptomen innerhalb eines Jahres entwickelt, welche ambulant antibiotisch therapiert werden konnten.

Zusätzlich zu den oben diskutierten 35 meist unkomplizierten Harnwegsinfektionen entwickelte sich eine Pyelonephritis. Zum Ausschluss einer Rejektion, bei deutlichem Kreatininanstieg, wurde eine Biopsie durchgeführt. Hier fanden sich histologische Veränderungen im Sinne einer bakteriellen Infektion. Nach entsprechender antibiotischer Therapie kam es zum Rückgang der klinischen Symptomatik sowie langsamer Normalisierung des Kreatininwertes.

Des Weiteren erlitten vier Patienten eine Urosepsis. Dreimal war diese Komplikation bakteriellen Ursprunges, einmal wurde *Candida keyfir* als Erreger nachgewiesen. Alle Urosepsisfälle besserten sich nach entsprechender antibiotischer bzw. antimykotischer Therapie.

Zweithäufigste bakterielle Komplikation waren gastrointestinale Infektionen. Anzumerken ist hier, dass der bakterielle Nachweis in den meisten Fällen nicht gelang. Zudem war es mitunter schwierig abzugrenzen, ob eine infektiös bedingte (z. B. *Clostridium difficile*) oder eine medikamentös bedingte Nebenwirkung (z. B. MMF-assoziierte Diarrhoe) vorlag. Auch eine tiefe Anastomosierung des Spenderduodenum mit dem terminalen Ileum des Empfängers wurde in

einigen Fällen als (Mit-)Verursacher therapieresistenter Diarrhoen oder anderer gastrointestinaler Probleme diskutiert. Aus diesem Grund wurden nur die gastrointestinalen Infektionen als Infektionen gewertet, bei denen ein Erregernachweis gelang und/oder eine antimikrobielle Therapie erfolgte.

#### 4.4.2.2 Virale Infektionen

Während der Nachbeobachtungszeit zählten wir insgesamt 18 virale Infektionen. Das entspricht einem Anteil von 15 % an der Gesamtzahl aller aufgetretenen Infektionen. Die CMV-Infektion war die dritthäufigste Infektion, die in unserem Patientenkollektiv auftrat. Eine CMV-Infektion bzw. Reaktivierung wurde angenommen, wenn sich in mindestens 3 von 10 000 Leukozyten ein positiver pp65-Antigen-Nachweis mit der Alkalischen-Phosphatase Alkalische-Anti-Phosphatase-Methode (APAAP) führen ließ. Dieser Test besaß für den postoperativen klinischen Verlauf eine erhebliche klinische Bedeutung, da sich ohne Ausnahme die CMV-Infektionen klinisch oligosymptomatisch manifestierten. Einzige Zeichen waren gelegentlich Fieber und eine Leukopenie. Eine CMV-Retinitis und CMV-Ulzera im Magen-Darm-Trakt traten in unserem Patientenkollektiv nicht auf.

Insgesamt wurden bei neun (22 %) der 41 untersuchten Patienten 13 CMV-Infektionen nachgewiesen. Die Verteilung dieser 13 Infektionen auf die unterschiedlichen CMV-Spender und Empfängerkonstellationen war folgendermaßen:

CMV: Spender/Empfängerkonstellation	Anzahl	Prozent	Anzahl CMV- Infekte	Anzahl Patienten mit CMV- Infekten	Anteil von Patienten mit CMV- Infekten (%)
Spender CMV-positiv/ Empfänger CMV-negativ	6	15	6	3	50
Spender CMV-positiv/ Empfänger CMV-positiv	12	29	6	5	42
Spender CMV-negativ/ Empfänger CMV-negativ	13	32	0	0	0
Spender CMV-negativ/ Empfänger CMV-positiv	10	24	1	1	10
<b>Gesamt</b>	<b>41</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>9</b>	<b>---</b>

**Tabelle 24: Häufigkeit der aufgetretenen CMV-Infektionen aufgeschlüsselt nach CMV-Spender- und -Empfängerkonstellationen**

Die Wahrscheinlichkeit, einen CMV-Infekt zu erleiden, war dann am größten, wenn CMV-positive Organe gespendet wurden. Dies war unabhängig davon, ob der Empfänger CMV-positiv oder CMV-negativ war. In der Konstellation Spender CMV-negativ/Empfänger CMV-negativ wurde keine CMV-Infektion beobachtet. Auch die CMV-Konstellation Spender negativ/Empfänger positiv war mit einem sehr niedrigen CMV-Infektionsrisiko behaftet.

Bei der Therapie einer CMV-Infektion trat eine Ganciclovir-Resistenz auf, die einen Therapiewechsel auf Foscarnet erforderlich machte (Spender CMV-positiv/Empfänger CMV-negativ).

Drei weitere Virusinfekte nahmen folgende Verläufe:

- Bei einem HBS-Ag-positiven und einem anti-HCV-positiven Patienten wurde ein Anstieg der Transaminasen registriert, was erfolgreich durch Reduktion der immunsuppressiven Therapie behandelt wurde.
- Die vermutete virale Konjunktivitis wurde symptomatisch behandelt.
- Der Herpes Zoster wurde mit Aciclovir behandelt und heilte komplikationslos ab.
- Der Parvo-B19-Infekt hatte zu einer deutlichen Panzytopenie geführt, die sich unter Reduktion der Immunsuppression wieder normalisierte.

In zwei Fällen wurden sogenannte Decoyzellen im Urin nachgewiesen, die als möglicher Hinweis auf eine Polyomavirusinfektion angesehen werden können. Die weitere Diagnostik (BK-Virus DNA im Blut) ergab ein negatives Ergebnis, sodass nicht vom Vorliegen einer BK-Virusinfektion ausgegangen werden konnte.

#### 4.4.2.3 Pilzinfektion, Mischinfektion und Tbc-Reaktivierungen

27 % (n =11) der transplantierten Patienten erlitten während des Nachbeobachtungszeitraumes eine reine Pilzinfektion oder eine Mischinfektion, d. h. eine Infektion, die durch den gleichzeitigen Nachweis von Pilzen und Bakterien charakterisiert war.

Die folgende Tabelle 25 zeigt die 11 Infektionen (9 %), die in unserem Patientengut ganz oder teilweise mykotischer Genese waren. Drei Onychomykosen wurden nicht als infektiöse Komplikation gewertet.

Bei zwei Patienten (5 %) wurde darüber hinaus eine Reaktivierung ihrer Tbc beobachtet.

Reine Pilz- und Mischinfektionen	Anzahl der Infektionen	Prozent	Anzahl der betroffenen Patienten
<b>Pilzinfektion</b>			
<b>1. Reine Pilzinfektionen</b>	<b>3</b>	<b>27</b>	<b>1 von 41 Pat. (2 %)</b>
Mundsoor	1		
Soorösophagitis	1		
Candidaperitonitis mit TX-Pankreatitis	1		
<b>2. Mischinfektion</b>	<b>8</b>	<b>73</b>	<b>8 von 41 Pat. (20 %)</b>
Harnwegsinfektion	3		
Oberflächliche Wundinfektion	2		
ZVK-assoziierte Infektionen	1		
Abdominelle Infektion	1		
Urosepsis	1		
<b>Gesamt</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>9 von 41 Pat. (22 %)</b>

**Tabelle 25: Häufigkeit der reinen Pilz- und Mischinfektionen und der davon betroffenen Patienten**

Als Pilzinfektion wurden nur Entzündungen mit mikrobiologischem Nachweis von Pilzen gewertet, die eine antimykotische Therapie zur Folge hatten. Dieses Kriterium war notwendig, um diese Infektionen von dem wesentlich häufiger beobachteten Nachweis von Pilzen in mikrobiologischem Untersuchungsmaterial ohne klinische Zeichen einer Infektion abzugrenzen.

In den meisten Fällen wurde die Pilzinfektion mikrobiologisch aus Urin, Gastrointestinaltrakt oder Blut nachgewiesen. Hierbei handelte es sich ausschließlich um Sprosspilze, die Klassifizierung der Hefen erfolgte nicht in allen Fällen. In einem Fall erfolgte der Candidanachweis histologisch nach Explantation des Pankreastransplantats.

Die gastrointestinalen Pilzinfektionen wurden in der Regel mit Fluconazol erfolgreich behandelt, ebenso die urogenitalen Pilzinfektionen. Einmal kam es zu einer Urosepsis. Hier wurde als ursächlicher Erreger *Candida keyfir* identifiziert. In der Austestung des Erregers zeigte sich eine Resistenz gegenüber Fluconazol. Daraufhin wurde mit Amphotericin B und Flucytosin therapiert und gleichzeitig die Immunsuppression reduziert.

**Bei zwei Patienten kam es während des Nachbeobachtungszeitraumes zu einer Reaktivierung einer Lungentuberkulose (355. POD bzw. 558 POD):**

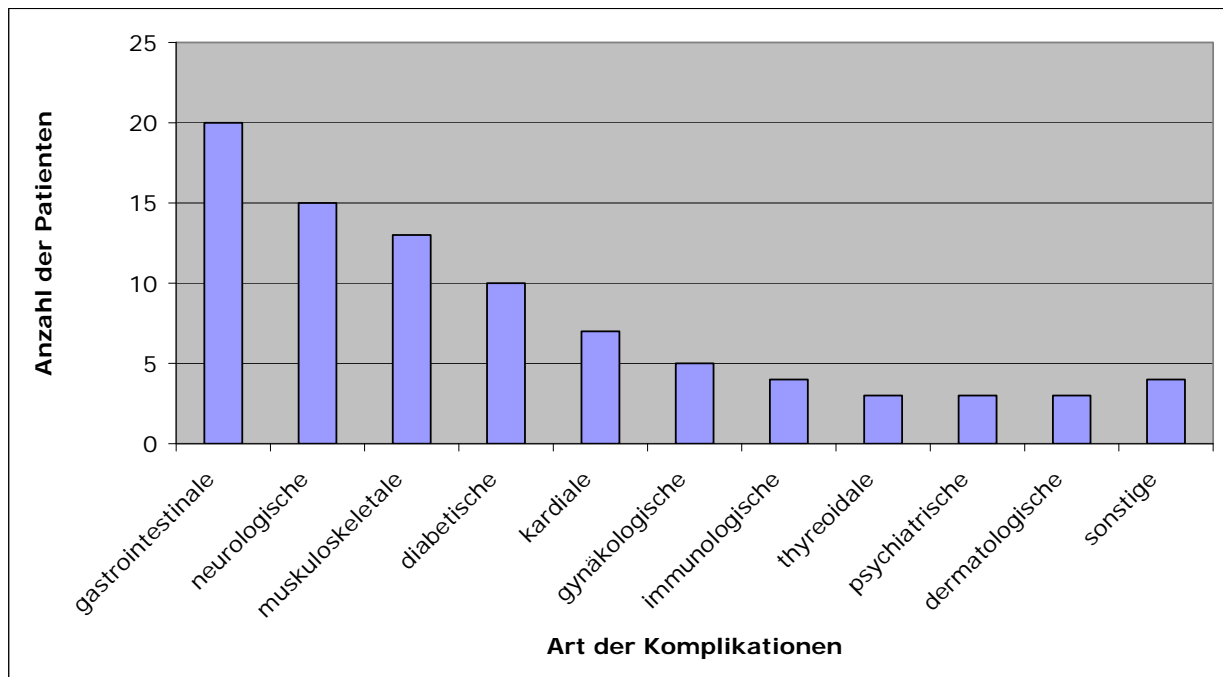
Bei dem Patienten, der nach 558 POD die Reaktivierung erlitt, war die INH-Propylaxe ein Jahr nach PNTX abgesetzt worden. Bei dem Patienten, bei dem die Reaktivierung bereits am POD

355 auftrat, war das INH bereits nach sechs Monaten wegen fraglicher Unverträglichkeitsreaktionen abgesetzt worden. Klinisch fanden sich Husten mit Auswurf, Fieber und Schwächegefühl. Die Diagnose der Tuberkulose (Tbc) erfolgte bei beiden Patienten durch den Nachweis säurefester Stäbchen per Bronchoskopie. Therapeutisch wurde ein Patient mit einer dreifachen tuberkulostatischen Therapie aus INH, Rifampicin (RMP) und Pyrazinamid (PZA) behandelt. Auf Ethambutol (EMB) wurde aufgrund seiner gravierenden diabetischen Retinopathie verzichtet. Die Therapie wurde über sechs Monate durchgeführt. Anschließend fand sich bei diesem Patienten während des Nachbeobachtungszeitraumes kein Anhalt für eine erneute Reaktivierung. Der zweite Patient wurde mit einer vierfachen tuberkulostatischen Therapie bestehend aus INH, RMP, PZA und EMB über vier Monate behandelt. INH und RMP wurden anschließend über zwei weitere Monate appliziert. Nach Beendigung kam es neun Monate später zum Auftreten erneuter klinischer Symptome und dem computertomografischen Nachweis eines Rezidivs. Daraufhin wurde die vierfache tuberkulostatische Therapie erneut aufgenommen und über das Ende des Nachbeobachtungszeitraumes dieser Arbeit (> 10 Monate) fortgeführt. Unter der erneuten tuberkulostatischen Therapie zeigte der Patient einen stabilen Verlauf.

#### **4.4.3 Allgemeine Komplikationen**

Postoperativ kam es bei den von uns beobachteten Patienten zu 87 sogenannten allgemeinen Komplikationen:

Hiervon traten gastrointestinale Komplikationen (n = 20) am häufigsten auf. Das entsprach 23 % der allgemeinen Komplikationen. Am zweithäufigsten fanden sich neurologische Komplikationen. Sie machten 17 % (n =15) der postoperativ aufgetretenen allgemeinen Komplikationen aus. Zehn weitere Komplikationen (11 %) wurden als diabetische Folgeschäden bewertet. Die weitere Verteilung der allgemeinen Komplikationen ist aus Abbildung 2 ersichtlich.



**Abbildung 2: Anzahl und Ursache der allgemeinen Komplikationen nach PNTX**

Im Folgenden werden die allgemeinen Komplikationen genauer dargestellt:

#### 4.4.3.1 Gastrointestinale nicht infektiöse Komplikationen

Gastrointestinale nicht infektiöse Komplikationen waren nach kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation in unserem Patientenkollektiv die häufigste allgemeine Komplikation. Insgesamt traten die gastrointestinalen Symptome während der gesamten Behandlung immer wieder auf. Es gab keine signifikante Häufung in Bezug auf das zeitliche Auftreten gastrointestinaler Komplikationen. Klinisch kam es zu rezidivierenden Diarrhoen und Übelkeit, die zehnmal zu einer weiteren endoskopischen Intervention führten: Sechsmal wurde eine Gastroskopie und viermal eine Koloskopie durchgeführt. Die gastroskopische Abklärung erfolgte ohne zeitliche Signifikanz (POD16-337). Es fand sich zweimal eine Ösophagitis, einmal eine Antrumgastritis, einmal eine Duodenitis. Zweimal gab es keinerlei Auffälligkeiten. Ein Nachweis von *Helicobacter pylori* konnte in keinem dieser Fälle geführt werden. Die koloskopische Abklärung erfolgte meist kurz nach der Operation, im Mittel am 15. postoperativen Tag (11–19). Koloskopisch fand sich einmal ein ulzeröser Polyp, der in der histologischen Untersuchung keinen Anhalt für Malignität zeigte. Die drei anderen koloskopischen Abklärungen ergaben keinen pathologischen Befund.

Häufig konnte die Ursache der gastrointestinalen, nicht infektiösen Komplikationen nicht eindeutig geklärt werden. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass zumeist mehrere Faktoren vorlagen, die für die gastrointestinalen Beschwerden verantwortlich gewesen sein könnten:

1. Die diabetische Gastroenteropathie.
2. Der Einsatz von MMF: In zwölf Fällen wurde die MMF-Dosierung reduziert bzw. in fünf Fällen abgesetzt, weil ein Zusammenhang mit den gastroenterologischen Komplikationen vermutet wurde.
3. Die Art der enteralen Anastomose: In drei Fällen wurde die Anastomose zwischen Spenderduodenum und Empfängerdünnarmsegment nicht 60 cm unterhalb des Treitz'schen Bandes, sondern im Bereich des terminalen Ileums angelegt.

#### 4.4.3.2 Neurologische Komplikationen

Bei 36 der 41 Patienten wurde bereits bei der Evaluierung eine diabetische sensomotorische Polyneuropathie diagnostiziert. Postoperativ traten bei 41 % des untersuchten Kollektivs weitere neurologische Komplikationen auf. Das Auftreten dieser neu entstandenen neurologischen Komplikationen stand meist nicht in Zusammenhang mit der diabetogen bedingten Vorschädigung des Nervensystems.

Die 15 registrierten neurologischen Komplikationen sind in Tabelle 26 aufgelistet.

Die häufigste neurologische Diagnose war eine Charcot Arthropathie, die bei vier unserer 41 Patienten (10 %) zu beobachten war. Klinisch zeigten sich eine verminderte Schmerzempfindung sowie Druckläsionen an den Füßen, die mit mehr oder weniger stark ausgeprägten knöchernen Läsionen einhergingen. Bei diesen Patienten war bereits präoperativ eine fortgeschrittene Polyneuropathie nachweisbar.

Zwei andere Patienten (5 %) litten unter sensorischen Defiziten im Sinne einer Plexusläsion. Bei einem Patienten manifestierte sich die klinische Symptomatik im Bereich des rechten Arms, im zweiten Fall lag eine Plexus Lumbalisläsion vor. Diese Läsionen wurden am ehesten auf Lagerungsschäden zurückgeführt.

Zwei Patienten litten unter epileptischen Anfällen. Bei beiden Patienten war vor der Transplantation keine Epilepsie bekannt. In einem Fall wurde der nonkonvulsive Anfall als toxische Nebenwirkung des Tacrolimus gewertet. Bei der anderen Patientin ereigneten sich rezidivierende epileptische Anfälle im Rahmen komplexer zentraler neurologischer Defizite: Neben dem Anfallsleiden trat eine Vigilanzstörung auf, die eine erneute Intubation erforderlich machte. Des Weiteren kam es zu hyper- und hypotonen Krisen, im Rahmen derer eine antihypertensive Therapie oder die Gabe von Katecholaminen nötig war. Vor und nach der Intubation litt die Patientin unter unstillbarem Erbrechen und/oder Diarrhoe. Zusätzlich traten auch intermittierende Schmerzattacken auf. Eine adäquate Schmerzmedikation konnte nicht gefunden werden. Die Genese dieser komplexen neurologischen Störung konnte nie vollständig geklärt werden. Die epileptischen Anfälle traten auch unter antiepileptischer Therapie auf und konnten auf keine auslösende Ursache sicher zurückgeführt werden. Eine Intoleranz gegenüber der Immunsuppression war nicht auszuschließen. Aufgrund der ausgeprägten neurologischen Symptomatik und der Notwendigkeit einer lang anhaltenden Intubationspflichtigkeit entschloss



man sich, unter Inkaufnahme einer irreversiblen Rejektion die immunsuppressive Therapie kontinuierlich zu reduzieren und schließlich abzusetzen. Hierunter kam es zu der befürchteten irreversiblen Rejektion, die die Entnahme des PTX notwendig machte (das NTX war bereits initial durch Thrombosierung der A. renalis verloren gegangen).

Ein Patient litt unter einer klinisch erstmals postoperativ aufgetretenen Neuropathie mit peripheren Nervenschmerzen. In der neurophysiologischen Abklärung fanden sich Veränderungen im Sinne einer diabetischen Polyneuropathie. Diese war auch schon vor der Transplantation bekannt, zu diesem Zeitpunkt aber asymptomatisch.

Als weitere neurologische Komplikation litt eine Patientin unter einem grobschlägigen Tremor sowie Gangunsicherheiten. Diese wurden als neurotoxische Nebenwirkungen des Tacrolimus in Kombination mit einer vorbestehenden ausgeprägten Polyneuropathie interpretiert.

Eine Patientin klagte postoperativ über Harnentleerungsstörungen. Identische Beschwerden hatte diese Patientin bereits postoperativ nach einer Wertheim-Operation vor zehn Jahren gehabt. Die Patientin musste sich damals wie heute über einen längeren Zeitraum selbst einmalkatheterisieren.

Ein Patient litt postoperativ unter schweren Ischialgien, die sich erst nach Gabe eines Kombinationspräparates bestehend aus Tilidin und Naloxon besserten.

Eine Patientin hatte postoperativ eine solitäre Druckschädigung des N. ulnaris. Ursächlich hierfür wurde der Gebrauch von Gehstützen gesehen. Diese benötigte die Patientin wegen multipler Mittelfußfrakturen, die wiederum auf ihre Charcot-Arthropathie zurückzuführen waren.

Bei einer Patientin kam es am 85. postoperativen Tag zu einer intrazerebralen Massenblutung mit plötzlicher Bewusstseinsintrübung. Die Patientin verstarb an dieser schweren neurologischen Komplikation (siehe Kapitel 4.4).

Eine Patientin litt postoperativ unter einer Gangunsicherheit, die als Kombination aus FK-Toxizität und vorbestehender Polyneuropathie gewertet wurde.

<b>Neurologische Komplikationen</b>	<b>Anzahl gesamt (n =15)</b>	<b>Prozent</b>
Charcot-Arthropathie	4	27
Plexusläsionen	2	13
Epileptische Anfälle	1	7
Epilepsie, interm. Schmerzattacken und zentrales neurologisches Defizit	1	7
Neuropathie mit peripheren Nervenschmerzen	1	7
Grobschlägiger Tremor	1	7
Harnblasenentleerungsstörung	1	7
Ischiasbeschwerden	1	7
Isolierte Druckschädigung des N. ulnaris	1	7
Intracerebrale Massenblutung	1	7
Gangunsicherheit	1	7
Gesamt	15	100

**Tabelle 26: Neurologische Komplikationen nach PNTX**

#### 4.4.3.3 Diabetische Komplikationen

Diabetische Komplikationen, die im Rahmen des diabetischen Spätsyndroms gesehen wurden, traten bei zehn unserer 41 Patienten (27 %) auf. Diese verteilten sich wie folgt:

Vier Patienten (10 %) wiesen Komplikationen im Sinne einer diabetischen Retinopathie und vier Patienten (10 %) Komplikationen im Rahmen eines diabetischen Fußsyndroms auf (hierzu wurden nicht die Fälle von Charcot-Arthropathie sowie primär infektiöse Komplikationen im Fußbereich gezählt). Zwei Patienten (5 %) wiesen weitere Komplikationen auf, die auf eine diabetische Makroangiopathie zurückzuführen waren.

Die Komplikationen im Rahmen der diabetischen Retinopathie waren zweimal eine Einblutung, die eine Vitrektomie erforderlich machte. Ein weiterer Patient hatte eine Visusverschlechterung erlitten. Wegen zunehmender Proliferation der retinalen Gefäße wurde hier eine Laserkoagulation durchgeführt. Die vierte Komplikation war eine postoperativ aufgetretene, wahrscheinlich steroidassoziierte Kataraktbildung.

Komplikationen im Sinne des diabetischen Fußsyndroms traten dreimal isoliert an Zehen und einmal am Mittelfuß auf. In allen Fällen konnte durch entsprechende orthopädische

(Schuh-)Versorgung und Antibiotikagabe bei Auftreten von Superinfektionen eine deutliche Besserung erzielt werden. Eine plastische Deckung oder andere chirurgische Interventionen waren in keinem Fall nötig.

Bei den Komplikationen in Bezug auf die Makroangiopathie handelte es sich um eine Verschlechterung der bereits präoperativ bekannten Claudicatio-symptomatik. Diese hatte postoperativ zugenommen, sodass die Patientin nur noch eine Laufstrecke von 300 m beschwerdefrei laufen konnte (entsprechend Stadium IIa nach Fontaine). Bei einem weiteren Patienten war eine Laserrekanalisation bei einem Verschluss der A. femoralis superficialis durchgeführt worden. Diese erfolgte komplikationslos. Auch bei diesem Patienten war bereits präoperativ eine pAVK bekannt.

#### 4.4.3.4 Muskuloskeletale Komplikationen

Dreizehn (32 %) der 41 transplantierten Patienten wiesen postoperativ Komplikationen auf, die den Bewegungsapparat betrafen.

In fünf Fällen (12 %) kam es zu pathologischen Frakturen. Die pathologischen Frakturen verteilten sich wie folgt auf das Skelettsystem:

Zwei Patienten (5 %) erlitten pathologische Fußfrakturen. Einmal handelte es sich um eine Calcaneusfraktur, die andere Fraktur betraf den Mittelfußknochen. Beide Frakturen wurden konservativ behandelt. Nach Ruhigstellung und anschließender orthopädischer Versorgung kam es zu einer komplikationslosen Abheilung. Bei einem Patienten (2,5 %) kam es zu einer Zehenfraktur, die operativ versorgt wurde. Ein Patient (2,5 %) hatte eine subtrochantäre Trümmerfraktur erlitten. Hier war eine operative Intervention nötig. Einmal (2,5 %) kam es zu einer LWK-Fraktur, die konservativ durch Ruhigstellung versorgt wurde.

Drei Patienten (7 %) litten unter einer aseptischen Femurkopfnekrose:

Bei zwei dieser Patienten war eine operative Therapie nötig. Einmal wurde konservativ therapiert.

Nicht pathologische Frakturen erlitten zwei (5 %) Patienten. Ein Patient zog sich nach einem Sturz eine Rippenserienfraktur zu, die konservativ therapiert wurde. Die zweite Fraktur war eine subkapitale Humerusfraktur, die der Patient nach einem Sturz erlitt. Sie heilte ohne operative Intervention ab.

Bei zwei Patienten (5 %) kam es zu muskulären Komplikationen im Sinne einer leichtgradigen Rhabdomyolyse. In einem Fall wurde die Ursache in einer übermäßigen sportlichen Aktivität gesehen. Nach Reduktion der sportlichen Aktivität kam es zur laborchemischen Normalisierung. Im zweiten Fall traten rezidivierende Muskelschmerzen und eine Erhöhung der CK-MM auf. Diese Symptomatik wurde als Nebenwirkung einer Lipidsenkertherapie (HMG CoA-Reduktase) interpretiert, zumal sie nach Absetzen des Lipidsenkers nicht mehr nachweisbar war.

Bei einem weiteren Patienten war aufgrund eines springenden Daumens eine operative Therapie nötig.

#### 4.4.3.5 Kardiale Komplikationen

Wie bereits in Kapitel 3.1. erwähnt, war bei insgesamt 12 Patienten (29 %) bereits präoperativ eine behandlungsbedürftige koronare Herzerkrankung (KHK) bekannt. Darüber hinaus wiesen 37 Patienten (90 %) präoperativ eine behandlungsbedürftige Hypertonie auf.

Postoperativ wurden im Nachbeobachtungszeitraum bei sieben Patienten (17 %) kardiale Komplikationen registriert. Diese kardialen Komplikationen verteilten sich wie folgt bei unserem Patientenkollektiv:

Zwei Patienten (5 %) litten postoperativ unter Hypotonien, ein Phänomen, das nach PNTX gelegentlich beobachtet wird. Eine Herzinsuffizienz war für die hypotonen RR-Werte nicht verantwortlich. Die Patienten adaptierten sich ohne spezifische Therapie mit der Zeit an die hypotonen RR-Werte.

Zweimal wurde während des Beobachtungszeitraumes eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. In einem Fall klagte ein Patient über belastungsabhängige thorakale Schmerzen bei bekannten Rhythmusstörungen. Zum Ausschluss einer KHK wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Es fand sich keine relevante Stenose der Koronararterien. Im zweiten Fall wurde eine Herzkatheteruntersuchung bei bekannter KHK und intermittierender Dyspnoe zum Ausschluss einer relevanten Stenose durchgeführt. Auch hier fand sich keine behandlungsbedürftige Stenose und es erfolgte keine weitere Therapie. Nach Applikation des Kontrastmittels kam es im Anschluss zu einer Kreatininerhöhung (von 1,3 mg/dl auf 1,5 mg/dl), die sich aber im Verlauf wieder normalisierte.

Bei einem Patienten kam es zu einem enzymatischen Herzinfarkt. Dieser Patient hatte bereits präoperativ einen Hinterwandinfarkt bei einer bekannten Zwei-Gefäß-Erkrankung in der Anamnese erlitten. Der Patient lehnte eine Herzkatheteruntersuchung ab. In einer zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführten Echokardiografie zeigten sich hypokinetische Myokardareale. Der Patient wurde ausschließlich konservativ medikamentös therapiert.

Eine Patientin hatte postoperativ Vorhofflimmern und wurde kardiovertiert. In der Anamnese war eine Hypertonie bekannt. Eine vollständige Klärung der Genese war nicht möglich. Die antihypertensive Therapie wurde ohne Änderung fortgeführt.

Eine Patientin klagte kurzfristig über paroxysmale Tachykardien. Auch diese Patientin hatte bereits vor der Transplantation unter einer behandlungsbedürftigen Hypertonie gelitten. Nach zusätzlicher Applikation eines ACE-Hemmers wurden die Tachykardien nicht mehr beobachtet.

Kardiologische Komplikationen	Anzahl gesamt (n = 7)	Kardiale Anamnese	Intervention
Hypotonie	2	Nein	Keine
AV-Tachykardien	1	Rhythmusstörungen	Herzkatheter, keine spezifische Therapie
Belastungsabhängige Dyspnoe	1	1-Gefäß-Erkrankung	Herzkatheter, keine spezifische Therapie
Herzinfarkt	1	Z. n. Herzinfarkt, bek. 2-Gefäß-Erkrankung	Keine, konservative Therapie
Vorhofflimmern	1	Hypertonie	Kardioversion
Paroxysmale Tachykardien	1	Hypertonie	Antihypertensive Therapie

**Tabelle 27: Kardiale Komplikationen, die nach PNTX in Zusammenhang mit der kardialen Anamnese und der Intervention aufgetreten sind**

#### 4.4.3.6 Immunologische Komplikationen

Vier Patienten (10 %) entwickelten postoperativ in unterschiedlicher Weise immunologische Komplikationen.

Bei zwei Patienten (5 %) wurde im Verlauf eine monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz vom Typ IgG-Lambda (MGUS) nachgewiesen. Bei beiden Patienten wurde der weitere Verlauf kontrolliert. Bisher zeigte sich keine Progredienz.

Bei einer Patientin (2,5 %) wurde am fünften postoperativen Tag ein erstmaliges Auftreten von Panel-reaktiven Antikörpern mit positivem B Cell Cross Match beobachtet. Aus diesem Grund wurden fünf Plasmapheresetherapien durchgeführt und eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie wurde vorgenommen, was von der Patientin gut toleriert wurde.

**Bei einer Patientin kam es unmittelbar nach der ersten Gabe von Daclizumab zu einer allergischen Reaktion mit Ausbildung eines allergischen Hautekzems und einer ausgeprägten Hypotonie, die katecholaminpflichtig war.** Im weiteren Verlauf wurde auf die Gabe von Daclizumab verzichtet. Die Patientin erhielt alternativ ATG in üblicher Dosierung.

#### 4.4.3.7 Gynäkologische Komplikationen

Von den insgesamt fünf aufgetretenen gynäkologischen Komplikationen waren vier endokrinologischer Genese. Zwei dieser Komplikationen waren mit hoher Wahrscheinlichkeit als Nebenwirkung der Immunsuppression zu interpretieren.

Bei einer 50-jährigen Patientin trat eine Ovarialinsuffizienz mit Hypogonotropie auf. Klinisch kam es zu einem Libidoverlust und ausgeprägter Osteoporose. Therapeutisch wurde eine LH-Analoga-Therapie durchgeführt.

Eine weitere Komplikation infolge der Immunsuppression war die Entwicklung polyzystischer Ovarien. Das Krankheitsbild des polyzystischen Ovars ist in seiner Genese ein multifaktorielles Geschehen. Eine länger andauernde Steroidtherapie kann bei entsprechender Prädisposition zum klinischen Bild eines polyzystischen Ovars führen. Bei unserer Patientin kam es zur Ausbildung eines Hirsutismus mit Amenorrhoe. Sonografisch fand sich die typisch perlschnurartige Anordnung der Follikel am Ovar. Therapeutisch erhielt die Patientin antiandrogene Kontrazeptiva.

An weiteren Komplikationen trat bei einer Patientin eine Ovarialzyste auf. Diese wurde komplikationslos operativ entfernt.

Des Weiteren fand sich einmal eine Metrorrhagie, die therapeutisch durch eine Kurettagge behandelt wurde.

Bei einer Patientin fand sich in einem Portioabstrich der Cervix uteri – gefärbt nach Papanicolaou-(PAP-Abstrich) – der Befund eines PAP IV. Daraufhin wurde eine Konisation durchgeführt. Hier zeigte sich histologisch eine cervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN III). Es wurden im Weiteren regelmäßige, anfangs vierteljährliche Kontrollen empfohlen.

#### 4.4.3.8 Thyreoidale Komplikationen

Insgesamt traten drei thyreoidale Komplikationen auf. Zweimal kam es zur Ausbildung einer Hyperthyreose. Ein Patient hatte eine latente Hyperthyreose, die sich durch leicht erniedrigte TSH-basal-Werte auszeichnete. Klinisch war der Patient beschwerdefrei, sodass keine thyreostatische Therapie begonnen, sondern der Befund regelmäßig kontrolliert wurde.

Bei einer anderen Patientin ergab der palpatorische und szintigrafische Befund neben der Labordiagnostik ein suspektes Ergebnis. Daraufhin wurde eine Thyreoidektomie durchgeführt. Diese verlief komplikationslos. Ein Malignom wurde histologisch ausgeschlossen.

Bei der dritten thyreoidalen Komplikation handelte es sich um eine Struma nodosa. Gleichzeitig zeigte sich bei diesem Patienten ein Rezidiv-Hyperparathyreoidismus. Daher wurde nach diagnostischer Abklärung durch einen Stufenkatheter eine erneute Entfernung des verbliebenen Nebenschilddrüsengewebes versucht, was aber nicht vollständig gelang. Außerdem wurde eine partielle Thyreoidektomie vorgenommen.

#### 4.4.3.9 Psychiatrische Komplikationen

Alle Patienten erhielten im Rahmen der Evaluierung für die Transplantation ein psychosomatisches Konsil. Dabei wurde die familiäre und soziale Integration eruiert, um die Belastbarkeit und psychische Stabilität abzuschätzen.

Bei drei unserer Patienten kam es zu behandlungsbedürftigen psychiatrischen Komplikationen.

Zwei Patienten litten nach der Transplantation unter einer depressiven Anpassungsstörung. Bei einem Patienten trat diese nach dem Verlust der Lebenspartnerin auf. Bei der anderen Patientin wurde die reaktive Depression auf die Folgen der Transplantation zurückgeführt, da neben einer medikamentös therapierten NTX-Rejektion zusätzlich noch weitere 17 Komplikationen im Beobachtungszeitraum gezählt wurden. Trotz dieses unruhigen Verlaufes arbeiteten beide Transplantate bis zum Ende der Nachbeobachtung gut. Beide Patienten begannen nach weiteren Vorstellungen in der psychosomatischen Abteilung im Rahmen der Nachbetreuung eine ambulante Psychotherapie.

Die dritte psychiatrische Komplikation wurde als „Craving-Syndrom“ eingeordnet. Dies ist eine autoaggressive Ich-Störung. Bei unserer Patientin kam es, ohne ein organisches Korrelat zu finden, zu rezidivierendem Erbrechen und Diarrhoen. Dies machte eine Portimplantation notwendig, um eine adäquate Kalorien- und Medikamentenzufuhr gewährleisten zu können. Des Weiteren kam es zu rezidivierenden epileptischen Krampfanfällen und im weiteren Verlauf zu einer zunehmenden Vigilanzminderung. Wenig später wurde eine Intubation und Beatmung über mehrere Wochen zur Stabilisierung der Situation notwendig. In diesem Rahmen musste eine Tracheostomie durchgeführt werden. Eine toxisch bedingte Enzephalopathie (am ehesten durch die immunsuppressive Therapie ausgelöst und durch diabetische Folgeschäden aggraviert) konnte nicht ausgeschlossen werden. Ein Wechsel der Immunsuppression verbesserte die Symptome nicht, sodass vier Monate nach der Transplantation keine andere Option gesehen wurde, als unter bewusster Inkaufnahme eines Transplantatverlustes, die Immunsuppression erst deutlich zu reduzieren und dann ganz abzusetzen. Am 128. postoperativen Tag kam es zu einer irreversiblen PTX-Rejektion, die eine Pankreatektomie nötig machte (das Nierentransplantat war bereits am zweiten postoperativen Tag verloren gegangen). Der gesamte postoperative Verlauf dieser Patientin war sehr komplikationsreich. Nach Entlassung aus unserer Klinik schlossen sich zwei weitere langwierige Krankenhausaufenthalte in anderen Einrichtungen an, ehe die Patientin wieder nach Hause entlassen werden konnte.

#### 4.4.3.10 Dermatologische Komplikationen

Postoperativ kam es insgesamt zu drei dermatologischen Komplikationen. Zwei Patienten litten unter einer Dermatitis, die als rosazeaähnlich beschrieben wurde. Bei einem Patienten trat diese Dermatose rezidivierend nur im Bereich des Kinns auf. Die Behandlung erfolgte ambulant mit antibiotikahaltigen Salben. Bei der zweiten Patientin mit dieser Problematik war bereits in der Anamnese ein Ekzem bekannt. Unter Gabe von erythromycin- und metronidazolhaltiger Creme kam es zu einer Besserung des Hautbefundes.

Ein Patient litt unter Verrucae vulgares, die unter lokaler Behandlung zur Abheilung kamen. Malignome der Haut wurden im Nachbeobachtungszeitraum nicht registriert.

#### 4.4.3.11 Sonstige Komplikationen

Polyglobulie: Zwei Patienten litten postoperativ unter einer Polyglobulie. Therapeutisch wurde bei beiden Patienten zum Teil mehrfach ein Aderlass durchgeführt. Bei einem Patienten wurde zusätzlich eine ACE-Hemmer-Therapie begonnen.

Hörsturz: Ein Hörsturz (rechtsseitig) heilte nach intravenöser Korticoïdtherapie ohne Residuen ab.

Hämatom: Einmal kam es im Anschluss an eine Nierenpunktion zu einem Hämatom im Bereich der transplantierten Niere. Bei steigenden Entzündungsparametern und ohne Anhalt auf einen anderen Fokus konnte das Vorliegen eines infizierten Hämatoms nicht sicher ausgeschlossen werden. Es erfolgte eine kalkulierte antibiotische Therapie. Eine Intervention (z. B. im Sinne einer Drainage) war nicht erforderlich.

### **4.5 Outcome nach Nieren-Pankreas-Transplantation in Bezug auf die Anzahl der Krankenhaustage, die durch Komplikationen notwendig waren**

Insgesamt traten 249 Komplikationen bei den 41 untersuchten Patienten nach der Transplantation bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes (31.12.2003) auf, d. h. circa sechs Komplikationen pro Patient. Der Nachbeobachtungszeitraum war minimal ein Jahr und sieben Monate und maximal drei Jahre und acht Monate. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Durchschnitt 33 Monate.

Von den 249 aufgetretenen Komplikationen wurden 202 (81 %) stationär und 47 (19 %) Komplikationen ambulant versorgt.

Von den stationär versorgten Komplikationen traten 123 Komplikationen (61 %) während des stationären Aufenthaltes im Rahmen der Transplantation auf. Bei 79 (39 %) waren stationäre Wiederaufnahmen zur Therapie von Komplikationen notwendig.

Die Verweildauer der Patienten nach PNTX betrug im Median 46 Tage (26–200), d. h., die 41 Patienten befanden sich nach PNTX 1889 Tage in unserer Klinik. Weitere 1172 Krankenhausbehandlungstage waren während der Nachbeobachtungszeit (Durchschnitt 33 Monate) erforderlich, um die 79 Komplikationen zu behandeln, die nach dem ersten Krankenhausaufenthalt auftraten (mediane Krankenhausverweildauer sieben Tage pro Komplikation).

70 weitere Krankenhaustage wurden benötigt, um 16 stationäre sogenannte Jahrescheckuntersuchungen durchzuführen (vier Tage pro Jahrescheckuntersuchung). Die restlichen Jahrescheckuntersuchungen erfolgten ambulant.

Somit befanden sich die 41 Patienten bis zum Ende der Nachbeobachtung insgesamt 3131 Tage in unserer stationären Behandlung, das entspricht 76 Krankenhaustagen pro Patient in 33 Nachbeobachtungsmonaten.



## 5 Diskussion

### Einleitung

Als kausale Therapie eines Diabetes Typ I mit präterminaler oder terminaler Niereninsuffizienz ist derzeit nach gründlicher Evaluation die simultane Nieren-Pankreas-Transplantation als Therapie der Wahl anzusehen<sup>23</sup>.

Bis Ende 2003 wurden nach Angaben des International Pancreas Transplantat Registry (IPTR) in jährlich steigender Zahl insgesamt 19.610 Pankreastransplantationen registriert<sup>6</sup>. Der überwiegende Anteil waren simultane Nieren-Pankreas-Transplantationen. In den USA lag dieser Anteil in den Jahren 1999 bis 2003 bei circa 75 %<sup>6</sup>. In den vom IPTR erfassten Pankreastransplantationen, die außerhalb der USA durchgeführt wurden, lag der Anteil der kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantation im vergleichbaren Zeitraum bei über 90 %<sup>6</sup>.

Seit der ersten Nieren-Pankreas-Transplantation hat es kontinuierlich Weiterentwicklungen insbesondere auf dem Gebiet der Immunsuppression (z. B.<sup>14,17</sup>) und der chirurgischen Technik (z. B.<sup>101</sup>) gegeben. Dies war von entscheidender Bedeutung für den heutigen Erfolg dieses Therapieverfahrens. Laut einer IPTR-Auswertung, die alle Transplantationen berücksichtigte, die in den USA im Zeitraum von Januar 1999 bis September 2003 durchgeführt wurden, zeigte sich ein 1-Jahres-Patientenüberleben von 95 %, eine 1-Jahres-Pankreastransplantatfunktionsrate von 85 % und eine 1-Jahres-Nierentransplantatfunktionsrate von 91 %<sup>6</sup>.

Im Vergleich zu der Anzahl der Transplantationen, die in den USA durchgeführt worden sind, sind im Eurotransplantationsbereich (d. h. Deutschland, Niederlande, Belgien, Luxemburg, Österreich, Slowenien) relativ wenige Patienten simultan Nieren-Pankreas-transplantiert worden. Im Jahre 2002 sind 212 PNTX durchgeführt worden, im Jahre 2003 waren es 251 PNTX. Davon erfolgten 75 % an deutschen Transplantationszentren (2002:140, 2003:173 PNTX)<sup>7</sup>. Vergleicht man die Ergebnisse in Bezug auf die Patientenüberlebensraten sowie die Organfunktionsraten nach einem Jahr, so sind die europäischen Ergebnisse mit den Ergebnissen aus den Vereinigten Staaten vergleichbar<sup>43</sup>.

### 5.1 Patienten- und Organoutcome

An der Charité zu Berlin wurde mit der simultanen Nieren-Pankreas-Transplantation 1995 begonnen.

Die ersten 40 Patienten, die an der Charité transplantiert wurden, erhielten alle ATG, Tacrolimus oder Cyclosporin A, MMF und Prednisolon. Die Ergebnisse in Bezug auf die 1-Jahres-Patienten- und Organüberlebensrate unterscheiden sich nicht von den in dieser Studie beschriebenen Ergebnissen (Patient 1–40: Patienten-, Nieren-, Pankreasüberleben: 100 %, 100 %, 95 %, diese Studie: 98 %, 93 %, 88 % siehe Tabelle 5). Auch die vom IPTR<sup>6</sup> im Untersuchungszeitraum von

1999–2003 erhobenen 1-Jahres-Ergebnisse für Patienten, NTX-/PTX-Überleben zeigten mit 95, 91 und 85 % kein besseres Resultat als das unserer mit Daclizumab behandelten Patienten.

Gleiches gilt für den Vergleich mit den Ergebnissen großer amerikanischer PNTX-Zentren: So berichtete Sollinger im Jahre 1989 von 500 PNTX<sup>101</sup> mit 1-Jahres-Überlebensraten für Patienten, Pankreastransplantat- und Nierentransplantatüberleben von 96,4 %, 87,5 % und 88,6 %<sup>101</sup>. Auch dieses Ergebnis ist nahezu identisch mit unseren Daten. Sutherland hatte für seine Patienten für den Zeitraum von 1986 bis 1994 Patienten- und Pankreasüberlebensraten von 85 % und 64 %. Für den Zeitraum von 1994 bis 2000 wurden 1-Jahres-Überlebensraten für Patienten und Pankreastransplantat von 92 % und 79 % beschrieben<sup>12</sup>.

Die beiden zitierten Langzeitbeobachtungen<sup>12,101</sup> berichten auch über exzellente 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten-, Nieren- und Pankreasüberleben (z. B. Sollinger von 88,6 %, 80,3 %, 78,1 %)<sup>101</sup>.

Üblicherweise besteht die Induktionstherapie bei PNTX aus vier Immunsuppressiva (1. Antikörper {z. B. Anti-T-Zell Globulin oder /IL-2 Rezeptor-Antikörper}, 2. Calcineurininhibitoren, 3. MMF, 4. Glukokortikoide).

Wegen der zum Teil starken Nebenwirkungen der Anti-T-Zell-Globuline und wegen der positiven Erfahrungen, die mit Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpern auf dem Gebiet der Nierentransplantation gesammelt wurden, wurde auch bei PNTX-Patienten versucht, durch Gabe von Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpern anstelle von ATG (Anti T-Zell-Globulin) die Nebenwirkungen der Induktionstherapie zu reduzieren.

Im Folgenden soll an der Anzahl stattgehabter Rejektionen sowie der aufgetretenen chirurgischen, infektiösen und allgemeinen Komplikationen das Outcome der mit Daclizumab therapierten Patienten im Vergleich zu den Ergebnissen der Literatur diskutiert werden.

### **5.1.1 Primärfunktion**

Beim Pankreastransplantat gilt eine Primärfunktion als vorhanden, wenn sieben Tage nach der Transplantation eine Insulinfreiheit vorhanden war (siehe 4.2.1). Beim Nierentransplantat wurde die Primärfunktion über eine Dialysefreiheit von mindestens vier Wochen nach der Transplantation definiert (siehe 4.2.3). Diese Definitionen entsprechen weitgehend Definitionen, die in der Literatur benutzt werden<sup>42</sup>.

In unserem Patientenkollektiv sahen wir beim Pankreastransplantat in 44 % postoperativ eine Primärfunktion. 73 % der Nierentransplantate zeigten initial eine Primärfunktion. Diese Patienten wiesen auch langfristig eine gute Organfunktion auf. Auch die Patienten ohne Primärfunktion zeigten langfristig eine gute Organfunktion: So waren 13 von 18 Pankreastransplantaten, die keine Primärfunktion aufwiesen, langfristig insulinfrei und zehn von elf Nierentransplantaten, die keine Primärfunktion aufwiesen, zeigten langfristig eine gute Organfunktion.

Dies zeigt, dass trotz fehlender Primärfunktion das Gros der Pankreas- und Nierentransplantate unserer Patienten ihre Funktion trotzdem aufnahm. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Strattas Beobachtung, dass eine verzögerte Funktionsaufnahme des Pankreas- und oder Nierentransplantats in den meisten Fällen nicht mit einem kompletten Versagen der betroffenen Transplantate vergesellschaftet ist<sup>40</sup>.

### **5.1.2 Akute Rejektionen**

Infolge der aktuellen Daten des IPTR ist für einen Transplantatverlust in 2 % der Fälle eine Rejektion die Ursache. Die Wahrscheinlichkeit, aufgrund einer Rejektion nach PNTX ein transplantiertes Organ zu verlieren, steigt über die Jahre kontinuierlich an<sup>6,101</sup>.

Rejektionen treten nach simultaner Nieren-Pankreastransplantation deutlich häufiger auf als nach solitärer Nierentransplantation<sup>13,14,101</sup>.

Es wird angenommen, dass akute Rejektionen sich ungünstig auf die Nieren- und Pankreastransplantatfunktion auswirken (z. B.<sup>32,33,34,40,45,46</sup>). Dies legt die Vermutung nahe, dass sich ein häufiges Auftreten akuter Rejektionen ungünstig auf das Überleben der betroffenen Transplantate auswirkt.

Durch Modifizierung und Weiterentwicklung der Immunsuppression konnte allerdings eine deutliche Senkung der Rejektionsraten erzielt werden: Die Einführung des Cyclosporin A in die Induktionsimmunsuppression senkte die Inzidenz akuter Rejektionen signifikant. Lag die Rejektionsrate nach PNTX vor Einführung des Cyclosporin A noch bei nahezu 100 %, so konnte unter einer Induktionstherapie mit Cyclosporin A, Azathioprin und Steroiden eine Reduktion der Rejektionsrate auf 60–80 % verzeichnet werden<sup>16</sup>. Eine weitere entscheidende Neuerung war die Etablierung von Mycophenolat Mofetil (MMF) und Tacrolimus (Tac). Die Substitution von Azathioprin durch MMF reduzierte die Rate bioptisch gesicherter Nierenrejektionen bei PNTX von 75 % auf 31 %<sup>17,18,21</sup>. Gleichzeitig kam es unter dieser Immunsuppression zu einem signifikanten Absinken von steroidresistenten Rejektionen, die einer Therapie mit OKT III bedurften<sup>15,19,20,21</sup>. Die niedrigste in der Literatur beschriebene Rejektionsquote findet sich in einer Studie von Kaufmann, der Tacrolimus und Sirolimus als Immunsuppression verwendete und über eine 1-Jahres-Rejektionsrate von nur 2,5 % bei einer kleinen Fallzahl berichtete<sup>26</sup>.

In unserem Kollektiv wiesen nach 12 Monaten 56 % der Patienten eine akute Rejektion auf, nach 18 Monaten 59 % der Patienten. 93 % dieser Rejektionen wurden histologisch gesichert. Dies sind im Vergleich zur aktuellen Literatur hohe Rejektionsraten (s. o.). Allerdings zeigen andere große multizentrische Studien Rejektionsraten, die mit den von uns beschriebenen Rejektionsraten vergleichbar sind. Stratta berichtet bei seinen mit oder ohne Daclizumab

behandelten Patienten von 6-Monats-Rejektionsraten zwischen 17 bis 32 % und 36-Monats-Rejektionsraten zwischen 35 bis 48 %<sup>39,40,44</sup>.

Auch die größte europäische Multizenterstudie EURO-SPK beschreibt 1-Jahres-Rejektionsraten von 42 bzw. 53 % im Tacrolimus- bzw. Cyclosporin A-Arm<sup>43</sup>.

Die starke Diskrepanz in der Höhe der Rejektionsraten erklären wir uns am ehesten durch ein intensiveres Monitoring und eine aggressivere Diagnostik sowohl bei unseren Patienten als auch bei den Patienten der beiden letztgenannten Studien<sup>39,40,43</sup>. Da akute Rejektionen – wie bereits oben erwähnt – ein Risikofaktor für das Auftreten eines chronischen Transplantatversagens sind<sup>32,33,34,40,42,45,46</sup>, sind schlechtere Langzeitergebnisse bei Patienten mit höheren Raten von akuten Rejektionen zu befürchten. Andererseits ist es denkbar, dass gerade durch die frühe Diagnostik und Therapie auch subklinischer Rejektionen ein positiver Effekt auf die Langzeitergebnisse zu erzielen ist. Darüber hinaus ist ein weiterer Vorteil der aggressiven (bioptischen) Abklärung von Transplantatdysfunktionen, dass pathologische Veränderungen, die nicht auf eine Rejektion zurückzuführen sind (z. B. Tacrolimus-assoziierte Toxizität), adäquat und frühzeitig therapiert werden können. Diese Vermutung steht im Einklang mit unseren Biopsieergebnissen: Nur 57 % der PTX-Biopsie und 42 % der NTX-Biopsien zeigten eine Rejektion.

### **5.1.3 Frühe und späte akute Rejektionen**

Zwei Drittel (67 %) aller bei unseren Patienten beobachteten Rejektionen traten in den ersten drei Monaten postoperativ auf. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit anderen Publikationen. In der EURO-SPK-Studie<sup>42</sup> traten 90 % aller beobachteten Rejektionen innerhalb der ersten sechs Monate auf. Auch in Strattas Untersuchung traten (je nach Behandlungsarm) 66–87 % aller akuten Rejektionen innerhalb des ersten Jahres auf<sup>39</sup>.

Die Unterscheidung in frühe und späte akute Rejektion ist sinnvoll, da es laut Literatur für das Transplantat von prognostischer Bedeutung ist, wann das Rejektionsereignis stattfand. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass späte akute Rejektionen ein deutlich schlechteres Therapieoutcome aufweisen und einen Risikofaktor für das Entstehen einer chronischen Transplantatdysfunktion darstellen<sup>32,33,34,42,43,47</sup>.

Erstaunlicherweise ist jedoch der genaue Zeitpunkt, von dem ab von einer späten akuten Rejektion gesprochen werden sollte, nicht exakt definiert. Es finden sich hierzu in der Literatur Angaben von > 60 Tagen<sup>42</sup> bis > 6 Monaten post transplantationem<sup>39</sup>. Wir definierten eine frühe akute Rejektion als eine Rejektion, die bei unseren Patienten innerhalb der ersten drei Monate nach der Transplantation auftrat. Späte akute Rejektionen wurden als Rejektionen, die nach > 3 Monaten auftraten, gewertet, da sich die PNTX-Patienten zu diesem Zeitpunkt erfahrungsgemäß in einem stabilen Zustand mit einer gleichmäßigen immunsuppressiven Therapieführung befanden.

In unserem Patientenkollektiv gingen zwei Organe durch akute Rejektionen verloren. Hierbei handelte es sich in beiden Fällen um späte akute Rejektionen, was im Einklang zur diskutierten Literatur steht. Diese Zahlen sind aber zu gering, um eine sichere Aussage in Bezug auf das schlechtere Outcome nach später akuter Rejektion treffen zu können.

#### **5.1.4 Outcome der Rejektionen**

Da akute Rejektionen als Risikofaktor für ein NTX- und/oder PTX-Versagen nach kombinierter Nieren-Pankreastransplantation angesehen werden (z. B.<sup>45,46</sup>), dürfte bei Auftreten von Rejektionen für das Transplantatüberleben von entscheidender Bedeutung sein, ob die Rejektion frühzeitig und effektiv therapiert werden kann. Dadurch ist in der Regel ein Fortschreiten der Rejektion zu verhindern und eine gute Langzeitfunktion zu sichern<sup>42,122,123</sup>.

Bei unseren mit Methylprednisolon behandelten Rejektionen konnte in 50 % der Fälle eine Normalisierung oder Besserung der Transplantatfunktion beobachtet werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit anderen Literaturangaben.

Bei 44 % der mit Methylprednisolon behandelten Patienten konnte die Rejektion erfolgreich behandelt werden, jedoch war es zu keiner Besserung der Transplantatfunktion gekommen. Es ist zu befürchten, dass diese Transplantate eine kürzere Funktionsdauer im Vergleich zu den Transplantaten aufweisen, die sich nach der Methylprednisolontherapie gebessert oder normalisiert hatten. Ob sich diese Hypothese bewahrheitet, kann jedoch erst der Langzeitverlauf zeigen.

Neun der 15 Patienten, bei denen sich die Transplantatfunktion nach der Methylprednisolontherapie nicht verändert hatte, wurden einer OKT-III-Therapie zugeführt. Hierbei kam es in keinem Fall zu einem Organverlust und in sechs Fällen zu einer Besserung der Organfunktion. Das gute Ergebnis für die Therapie steroidresistenter Rejektionen ist vergleichbar mit den Resultaten anderer Publikationen<sup>122,123</sup>. Dies erklärt sich möglicherweise dadurch, dass die Rejektionsgrade unserer Patienten in den meisten Fällen den Rejektionsgrad Ib (für NTX-Rejektionen) und III (für PTX-Rejektionen) nicht überschritten. Des Weiteren ist bei aggressiven Rejektionstherapien und/oder einer hochdosierten Basisimmunsuppression daran zu denken, dass die Funktionsstörung des Nierentransplantates auch auf eine Polyomavirusinfektion zurückgeführt werden kann<sup>5</sup>. Eine Polyomavirusinfektion wurde allerdings bei keinem unserer Patienten beobachtet, die einer intensivierten immunsuppressiven Therapie infolge rezidivierender Rejektionen bedurften.

### **5.1.5 Vergleich der unterschiedlichen Applikationsregime (zwei versus fünf Dosen Daclizumab)**

Sowohl unsere Ergebnisse als auch die größte multizentrische vergleichende Daclizumabstudie von Stratta<sup>39,40,44</sup> zeigten keine signifikanten Unterschiede im **Patienten- und Transplantatüberleben** in Bezug auf die Gabe von zwei oder fünf Dosen Daclizumab.

In Bezug auf das Auftreten von **Rejektionen** zeigte sich in der Studie von Stratta<sup>39,40,44</sup>, dass die zweimalige Gabe von Daclizumab im Vergleich zur fünfmaligen Gabe möglicherweise in den ersten sechs Monaten nach der PNTX mit einem geringeren Abstoßungsrisiko vergesellschaftet sein könnte (zumindest wenn man die Daclizumabarme jeweils mit einer Kontrollgruppe ohne Antikörperinduktion vergleicht). Nach 36 Monaten war dieser fragliche Vorteil nicht mehr nachweisbar. Auch wir fanden keinen Unterschied der Rejektionshäufigkeit in Bezug auf die beiden Daclizumab-Applikationsregime.

Auch im Bezug auf die **Primärfunktion** und Patienten- und Organüberleben sahen wir zwischen den verschiedenen Daclizumabdosisregimes (zwei versus fünf Gaben) keinen Unterschied. Dieses Ergebnis deckt sich mit Strattas Beobachtungen<sup>39,40,44</sup>. Stratta sieht allerdings einen Zusammenhang zwischen fehlender Primärfunktion und dem Auftreten von akuten NTX-Rejektionen. Wir haben dieses Phänomen nicht beobachtet.

In Bezug auf die Organverteilung der **Rejektionen** fiel in unserer Nachuntersuchung auf, dass die mit zwei Dosen Daclizumab behandelten Patienten fast ausschließlich (zu 93 %) NTX-Rejektionen erlitten. Dieser Unterschied war in der mit fünf Dosen Daclizumab behandelten Patientengruppe nicht zu beobachten (siehe 4.3.4). Somit unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant voneinander im Muster der von Rejektionen befallenen Transplantate. Dieser Unterschied muss jedoch wegen der kleinen Patientenzahl (18 vs. 23) mit Vorsicht interpretiert werden, zumal Stratta in seiner viel größeren prospektiven Multizenterstudie nicht über dieses Phänomen berichtete.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass zwischen den beiden Applikationsregimes kein wesentlicher Unterschied festzustellen ist und somit die Applikationsform mit zwei Dosen Daclizumab als sicherer und einfacher in der Anwendung einzustufen ist.

## **5.2 Komplikationen**

### **5.2.1 Chirurgische Komplikationen**

Chirurgische Komplikationen sind nach PNTX häufig. Die Pankreastransplantation hat im Vergleich zu anderen solitären Organtransplantationen eine hohe Komplikationsrate<sup>11,12,13,22,48,49,101</sup>. Die Rate der chirurgischen Komplikationen beeinflusst die Rate des Patienten- und Transplantatüberlebens. Weitere Einflussgrößen bilden die Schwere der Grunderkrankung mit den multiplen diabetischen Sekundärkomplikationen. Auch das

Pankreastransplantat beeinflusst mit verschiedenen möglichen Komplikationen wie Pankreatitis, Nekrose, Infektion, Pseudozyste oder Fistelbildung das Outcome. Des Weiteren kann die Transplantationsprozedur mit der Eröffnung zweier viszeraler Hohlgane (Spenderduodenum und Empfängerjejunum) eine potenzielle Komplikationsursache sein. Ein weiterer spezifischer Risikofaktor ist auch die präurämische Stoffwechsellage bei Patienten nach PNTX<sup>48</sup>.

In der Literatur wird die Relaparatomierate nach Pankreastransplantation mit 30–40 % angegeben<sup>8,12,31,48,49,50,52,101</sup>. Dies entspricht unseren Ergebnissen: 34 % unserer Patienten mussten sich einer frühen Relaparatomie unterziehen, 20 % unserer Patienten mussten sich einer späten Relaparatomie unterziehen. Unter diesen Patienten waren vier Patienten (10 %), die sowohl früh als auch spät relaparatomiert werden mussten. Für die Prognose der PNTX-Patienten scheint die Rate der frühen Relaparatomien von besonderer Bedeutung zu sein, da gezeigt werden konnte, dass bei PNTX-Patienten mit früher Relaparatomie ein unmittelbarer Einfluss auf die postoperative Morbidität und das Patientenüberleben festzustellen ist<sup>49,101</sup>. Auch in unserem Kollektiv musste die einzige Patientin, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarb, mehrfach früh relaparatomiert werden. Ein weiterer negativer Aspekt chirurgischer Komplikationen ist, dass sie mit einem erheblichen Anstieg der Behandlungskosten einhergehen<sup>48,49,101</sup>.

Neben dem negativen Effekt, den frühe Relaparatomie auf Patienten- und Organoutcome haben, ist von Interesse, welche chirurgische Komplikation mit welcher Häufigkeit auftritt. Im Vergleich zu den Studien großer Transplantationszentren<sup>48,49,101</sup> scheinen die Komplikationsraten vergleichbar: Die häufigsten chirurgischen Komplikationen in unserem Kollektiv waren Nachblutungen (15 %) gefolgt von Thrombosen der transplantierten Organe (10 %) und Transplantatektomien sowie intraabdominellen Abszessen (je 7 %). Auch das Auftreten von Transplantatthrombosen (in unserem Kollektiv 10 %) entsprach den in der Literatur gemachten Angaben von 1–13 %<sup>8,12,49,50,51,101</sup>. Transplantatthrombosen sind allerdings in vielen Zentren das häufigste Ereignis, das zum frühen Verlust eines Transplantats führt. Diese Beobachtung entspricht auch unserem Ergebnis (drei von vier Thrombosen führten zum Organverlust). Erstaunlicherweise waren bei unseren Patienten mehr Nieren- als Pankreastransplantate von der durch Gefäßthrombosierung hervorgerufenen Ektomie betroffen. Auch waren meist die arteriellen Gefäße thrombosiert. Eine Klärung dieser Befunde war retrospektiv leider nicht möglich.

Erfreulicherweise waren die Insuffizienzen der enteralen Anastomose des Pankreastransplantats in unserem Kollektiv mit 2,5 % äußerst gering, was sowohl für eine gute chirurgische Technik als auch für eine suffiziente Immunsuppression spricht.

## 5.2.2 Infektionen

Infektionen sind die häufigste Ursache einer erhöhten postoperativen Morbidität nach simultaner Nieren-Pankreastransplantation<sup>15,54,55,101</sup>. In unserem Patientenkollektiv trat bei 85 % der Patienten mindestens eine behandlungsbedürftige Infektion auf. Hauptursache hierfür dürfte die durch die Immunsuppression reduzierte Immunabwehr der Patienten sein. Da die immunsuppressive Therapie in der ersten Phase nach der Transplantation am höchsten dosiert wird, ist die Wahrscheinlichkeit, an einer Infektion zu erkranken, im ersten Jahr nach der Transplantation am höchsten<sup>15,54</sup>. Dies entspricht auch unserem Ergebnis, wonach 83 % der beobachteten Infektionen unserer Patienten im ersten Jahr auftraten.

Die häufigsten Infektionen, die nach einer PNTX auftritt, sind Harnwegsinfektionen<sup>15,54,55,56</sup>. Auch bei unseren Patienten waren Infektionen des Urogenitaltraktes die häufigste infektiöse Komplikation (27 % aller nachgewiesenen Infektionen waren Infektionen des Urogenitaltraktes, 66 % aller Patienten erlitten mindestens einen Harnwegsinfekt). Alle Patienten unseres Kollektivs wurden mit einer enteralen Drainage des exokrinen Pankreassekrets versorgt. Das erklärt möglicherweise, dass bei unseren Patienten weniger Harnwegsinfekte gefunden wurden als bei anderen europäischen Autoren. So berichtete Smets darüber, dass bei 89 % seiner Patienten, die mit einer Blasendrainage des exokrinen Pankreassekretes versorgt worden waren, mindestens ein Harnwegsinfekt nach der PNTX aufgetreten war<sup>35</sup>. Die Tatsache, dass Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Blasendrainage des exokrinen Pankreassekrets signifikant häufiger auftreten als bei Patienten mit enteraler Drainage des exokrinen Pankreassekrets, beschrieben auch andere Arbeitsgruppen<sup>15,57</sup>. Als wichtige Ursache für die höhere Rate von Harnwegsinfekten bei PNTX-Patienten mit Blasendrainage im Vergleich zu Patienten mit enteraler Drainage wird die Einwirkung des proteolytisch aktiven alkalischen Pankreassekretes auf das ableitende Harnwegssystem angesehen.

Bei vielen Harnwegsinfektionen fehlte der mikrobiologische Nachweis. Dies lag insbesondere an der Tatsache, dass ein großer Teil der Harnwegsinfektionen während der ambulanten Nachbetreuung diagnostiziert wurde. Bei eindeutiger Klinik und richtungsweisendem Urinsediment wurde eine kalkulierte Antibiotikatherapie begonnen. Dies wurde damit begründet, dass ohne frühzeitige Therapie die Gefahr einer Aszension der Harnwegsinfektion besteht, was im ungünstigsten Fall zu einer Urosepsis führen kann. Auch bei 14 % unserer Patienten kam es zu einer Keimaszension, die in 10 % der Fälle zur Ausbildung einer Sepsis führte. Dieses Ergebnis deckt sich mit Beobachtungen aus der Literatur<sup>55</sup>.

Die bei unseren Patienten am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren gramnegative Keime, wobei *Escherichia coli* mit 37 % an der Spitze lag. Dies entspricht den Ergebnissen der Literatur<sup>15,55</sup>.

Abdominelle Infektionen nach PNTX treten nach Sichtung der Literatur in unterschiedlicher Häufigkeit auf. In einer Studie von Sollinger et al.<sup>101</sup> machen sie etwa 14 % der auftretenden



Infektionen aus. Andere Studien haben Ergebnisse mit Häufigkeiten von 20–30 %<sup>48,55,62</sup>. In unserem Patientenkollektiv waren 15 % der Patienten von abdominellen Infektionen betroffen.

Abdominelle Infektionen können, wie in der Literatur beschrieben, gravierende Auswirkungen auf die postoperative Morbidität haben. Wie von Steurer et al. beschrieben, führen abdominelle Infektionen mit der Folge einer Peritonitis oder infizierten Flüssigkeitsansammlungen in 12,5 % der Fälle zu einem Organverlust<sup>61</sup>. Smets et al. beobachteten bei ihren 64 PNTX-Patienten zwei PTX-Verluste sowie einen tödlichen Verlauf einer Sepsis mit Multiorganversagen infolge einer abdominellen Infektion<sup>55</sup>. Auch bei unseren 41 Patienten verliefen zwei intraabdominelle Infektionen so gravierend, dass beide Pankreastransplantate und ein Nierentransplantat entfernt werden mussten und einer dieser beiden Patienten an den Folgen dieses komplikationsreichen Verlaufes verstarb.

Das in früherer Zeit beobachtete erhöhte Risiko einer abdominellen Infektion bei Patienten mit enteraler Drainagetechnik (im Vergleich zu Patienten mit Blasendrainagetechnik) spielt dank verbesserter Operationstechnik und Immunsuppression aktuell nur noch eine untergeordnete Rolle<sup>48</sup>. Vergleichende Studien zwischen der Blasen- und enteraler Drainage zeigen unabhängig voneinander vergleichbare Inzidenzen für das Auftreten abdomineller Infektionen<sup>15,54,58,101</sup>.

22 % unserer Patienten entwickelten während der Nachbeobachtungszeit mindestens einen CMV-Infekt. Andere Autoren beobachten bei 10 % bis 26 % ihrer Patienten eine CMV-Infektion/oder Erkrankung<sup>50,55,59,60,101</sup>. Kaufman et al.<sup>60</sup> hat die CMV-Infektion sogar als unabhängigen Prädiktor hinsichtlich der Gesamtmortalität nach PNTX beschrieben. Die Transplantatfunktionsraten werden seiner Meinung nach jedoch nicht durch eine CMV-Infektion negativ beeinflusst. Dies deckt sich auch mit unseren Beobachtungen.

Das hohe Risiko, nach einer Transplantation an einem CMV-Infekt zu erkranken, resultiert nach einer Untersuchung von Humar et al.<sup>59</sup> unter anderem aus der Tatsache, dass Diabetes mellitus, eine PNTX, eine stattgehabte Rejektionstherapie sowie eine Verstorbenenspende als unabhängige Risikofaktoren für eine Reaktivierung oder Infektion mit dem Cytomegalievirus anzusehen sind. Auch der CMV-Status von Spender und Empfänger beeinflusst das Risiko: Nach Kaufman et al.<sup>60</sup> steigt die Wahrscheinlichkeit, an einem CMV-Infekt zu erkranken, um das 63-Fache der Norm an, wenn ein CMV-positives Spenderorgan anstelle eines CMV-negativen Spenderorgan transplantiert wird. Auch in unserem Kollektiv waren die bei neun Patienten registrierten CMV-Infektionen mit der Transplantation von acht CMV-positiven Spenderorganen assoziiert (= 89 % erhielten ein CMV-positives Spenderorgan), während Patienten ohne CMV-Infektion nur in 41 % der Fälle (13 von 32 Patienten) ein CMV-positives Spenderorgan erhielten. Die in vielen Zentren übliche medikamentöse CMV-Prophylaxe wurde bei unseren Patienten nicht durchgeführt. Stattdessen erfolgte wöchentlich ein sogenanntes CMV-APAAP-Screening im Serum (Nachweis von pp65 in den Leukozyten). Bei positivem CMV-APAAP-Test ( $\geq 3$  pp65

positive Leukozyten/10000 Leukozyten) wurde mit einer Ganciclovirtherapie begonnen, die vier Wochen über das „Negativwerden“ der CMV-APAAP-Reaktion hinaus durchgeführt wurde. Diese Strategie hatte zur Folge, dass keine gewebeinvasive CMV-Infektion bei unseren Patienten auftrat. Bei drei unserer neun Patienten mit CMV-Infektion (33 %) trat allerdings ein Rezidiv des CMV-Infekts auf. In einem Fall bestand sogar eine Ganciclovirresistenz. Auch andere Autoren berichten über Rezidive von CMV-Infektionen. Laut Humar et al. ist nach PNTX mit einer CMV-Rezidivhäufigkeit von circa 30 % zu rechnen<sup>59</sup>.

11 % der Infektionen unserer Patienten wurden durch mykotische Erreger hervorgerufen. Kulturell wurden bei diesen Pilzinfektionen ausschließlich Candida-Spezies gefunden, was sich auch mit den Ergebnissen der Literatur deckt<sup>55</sup>. Bei 27 % unserer Patienten wurde in der Nachbeobachtungszeit mindestens einmal eine Pilzinfektion behandelt. Häufigste Lokalisation war der Urogenitaltrakt. In der Regel gestaltete sich die Therapie unproblematisch, da sie fast immer frühzeitig (d. h. beim ersten Erregernachweis) erfolgte. Eine Patientin erlitt allerdings eine schwere Candidaperitonitis mit der Folge einer Candidapankreatitis und konsekutivem Organverlust.

Als Ursache für das Auftreten von Pilzinfektionen werden unter anderem die nach PNTX beobachtete hohe Rejektionsinzidenz und die damit verbundene Intensivierung der Immunsuppression angesehen<sup>58</sup>.

### **5.2.3. Allgemeine Komplikationen**

In dieser Arbeit wurden auch die postoperativen Komplikationen allgemeiner Art dargestellt. Die häufigsten allgemeinen Komplikationen waren gastroenterologischer Art, gefolgt von neurologischen und muskuloskeletalen Komplikationen. Auch das Fortschreiten von Spätfolgen des präoperativ bestehenden Diabetes mellitus wie z. B. diabetische Retinopathie, diabetisches Fußsyndrom oder periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde in die Auswertung einbezogen.

**Nicht infektiöse gastroenterologische Beschwerden** waren die häufigste Art der allgemeinen Komplikationen. 44 % unserer Patienten klagten mindestens einmal über nicht infektionsbedingte gastroenterologische Beschwerden, die in der Regel therapeutisch gut zu kontrollieren waren und in keinem Fall zu einem Transplantatversagen oder zum Tod eines Patienten führten.

Unterscheidet man das Auftreten gastroenterologischer Komplikationen in Bezug auf die Lokalisation, so litten 10 % der Patienten an Komplikationen des oberen Gastrointestinaltraktes mit morphologischen Veränderungen. Dies steht im Einklang mit Daten der NTX-Literatur, die eine Rate von 8 % in Bezug auf das Auftreten oberer gastrointestinaler Komplikationen nach NTX beschreiben<sup>62</sup>, was allerdings eine Prophylaxe mit H2-Blockern/und oder Protonenpumpenhemmern voraussetzt.

Weniger gut fassbar waren die gastrointestinalen Probleme, die mit einer Diarrhoe einhergingen. 44 % unserer Patienten zeigten diese Komplikation, die bei einigen Patienten über Monate persistierte. Eine sichere ätiologische Klärung gelang nur selten. Auch in der Literatur werden mit einer Diarrhoe einhergehende gastrointestinale Probleme mit einer Häufigkeit von 53 % angegeben<sup>20</sup>. Als Hauptursache für die Diarrhoe wird in erster Linie der Gebrauch von Mycophenolat Mofetil angesehen. Aber auch Tacrolimus und Cyclosporin A können diese auch als gastrointestinale Toxizität bezeichnete Nebenwirkung hervorrufen. Die gastrointestinale Toxizität scheint dosisabhängig zu sein und kann durch Kombination eines Calcineurininhibitors (besonders Tacrolimus) mit MMF noch verstärkt werden<sup>20</sup>.

**Diabetische Polyneuropathie:** Verschiedene Studien haben den positiven Effekt einer erfolgreichen Pankreastransplantation auf die diabetische Polyneuropathie beschrieben (z. B. Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeiten und neurologischen Symptomatik nach erfolgreicher PNTX)<sup>73,74,75,76,77,78</sup>. Hierbei ist bemerkenswert, dass diabetische Patienten mit moderater Polyneuropathie und erfolgreicher Pankreastransplantation eine signifikant längere Überlebensrate haben als diabetische Patienten ohne Pankreastransplantation oder mit frühem Transplantatversagen<sup>73,76</sup>. Dieser Vorteil ist für Diabetiker mit schwerer Polyneuropathie trotz erfolgreicher Pankreastransplantation meist nicht nachweisbar<sup>75,76</sup>. In Ausnahmefällen wird darüber hinaus eine Verbesserung der autonomen Neuropathie nach erfolgreicher PNTX berichtet und dies in Zusammenhang mit dem besseren Überleben von erfolgreich pankreastransplantierten Patienten im Vergleich zu nicht erfolgreich pankreastransplantierten Patienten gesetzt<sup>124</sup>.

Klinisch kann es nach PNTX sowohl zu einem Rückgang als auch zu einer Zunahme der Symptome einer schmerzhaften Polyneuropathie kommen. Gleiches gilt für die diabetische Gastroenteropathie<sup>50</sup>. Der Blutdruck sinkt nach PNTX in der Regel deutlich ab. Diese in der Anfangsphase nach PNTX nicht vorhersehbaren Verläufe sind am ehesten Folge der akut abgelaufenen Veränderungen (z. B. keine urämische und diabetogene Stoffwechsellage mehr, Applikation einer Vielzahl neuer Medikamente).

Von den neu aufgetretenen neurologischen Komplikationen (siehe Tabelle 26) war die Charcot-Arthropathie bei 10 % unserer 41 Patienten nachweisbar. Dies deckt sich mit Beobachtungen anderer Autoren<sup>125</sup>. Alle von der Charcot-Arthropathie betroffenen Patienten wiesen bereits vor der Transplantation eine fortgeschrittene sensible und autonome Polyneuropathie auf. Vermutlich wurde das Entstehen der Charcot-Arthropathie durch verschiedene postoperative Maßnahmen (z. B. Steroidbolusgaben) gefördert.

Die anderen postoperativ registrierten neurologischen Komplikationen wurden von uns bis auf zwei Ausnahmen (cerebrale Massenblutung und Blasenentleerungsstörung) auf Läsionen, die im Zusammenhang mit der Transplantation auftraten (z. B. Lagerungsschaden), und/oder medikamentöse Nebenwirkungen (in erster Linie des Calcineurininhibitors) zurückgeführt. Hierbei ist bemerkenswert, dass wir nur bei drei unserer 41 Patienten (7 %) eine

tacrolimusassoziierte Neurotoxizität fanden. Ältere Literaturangaben berichten von einem höheren Patientenanteil mit tacrolimusassoziierte Neurotoxizität (21 %) <sup>126</sup>. Dies ist am ehesten mit der zu dieser Zeit verwendeten höheren Dosierung des Tacrolimus erklärbar.

#### **Weitere diabetische Komplikationen:**

**Diabetische Nephropathie:** Ein Rezidiv der diabetischen Nephropathie kann Jahre nach einer solitären Nierentransplantation im Nierentransplantat auftreten <sup>50</sup>. Diese typischen, durch einen Diabetes mellitus hervorgerufenen Veränderungen werden durch eine simultane Nieren-Pankreas-Transplantation verhindert <sup>63</sup>. Darüber hinaus wurde sogar die Regredienz histologisch nachweisbarer, durch eine diabetische Nephropathie hervorgerufener Läsionen beschrieben <sup>130,131</sup>. Dieser positive Einfluss der PTX auf eine bereits histologisch nachweisbare diabetische Nephropathie benötigt jedoch einige Zeit und wurde nicht nach fünf Jahren <sup>64</sup>, sondern erst nach zehn Jahren offenkundig <sup>130</sup>.

**Diabetische Retinopathie:** Die diabetische Retinopathie ist in aller Regel bereits zum Zeitpunkt der Evaluation für eine PNTX weit fortgeschritten <sup>25,50,66,67</sup>. Dies bestätigen auch die Ergebnisse unserer Patienten. So hatten zum Zeitpunkt der Evaluierung bereits vier unserer Patienten (10 %) eine Amaurosis beidseits, drei Patienten (7,3 %) waren bereits einseitig erblindet. Insgesamt litten 90 % unserer Patienten unter einer diabetischen Retinopathie. Laut Literatur haben zum Zeitpunkt der Evaluierung die meisten Patienten bereits eine panretinale Laserkoagulation hinter sich <sup>25,66</sup>.

Die Mehrzahl der Studien zeigt in erster Linie eine Stabilisierung der diabetischen Retinopathie nach PNTX <sup>66,68,70,71</sup>. Die These, dass bereits eine Überschreitung des „point of no return“ in den proliferativen Stadien der diabetischen Retinopathie vorliegt, ist eine mögliche Erklärung für diese Tatsache. Die Stabilisierung der diabetischen Retinopathie nach PNTX ist ein mehrjähriger Prozess, der sich erst nach der entsprechenden Nachbeobachtungszeit erfassen lässt. Eine Studie, die die Stabilisierung der diabetischen Retinopathie zwischen Patienten nach erfolgreicher und nach nicht erfolgreicher Pankreastransplantation vergleicht, zeigt auf, dass keine Unterschiede in Bezug auf die visuellen Symptome bis zu drei Jahre nach der Transplantation zu erwarten sind <sup>71</sup>. Allerdings zeigte sich nach drei Jahren eine Stabilisierung der diabetischen Retinopathie bei den Patienten mit einem funktionierenden Organ, während es zu einer Progredienz in der Gruppe nach frustranter Transplantation des PTX kam <sup>69</sup>. In einer anderen Untersuchung zeigte sich zehn Jahre nach PNTX bei 75 % der untersuchten Augen ein inaktives Stadium der vorbestehenden proliferativen Retinopathie. Bei 15 % der nicht erblindeten Patienten kam es zu einer Verbesserung der Retinopathie, bei 10 % der Patienten war ein Progress zu verzeichnen <sup>66</sup>. Der durchschnittliche Visus blieb über die gesamte Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren unverändert.

In unserem Patientenkollektiv kam es bei nur einem Patienten zu der Notwendigkeit einer Laserkoagulation. Zweimal war eine Vitrektomie nötig. Bei keinem unserer Patienten kam es zu einer weiteren Visusverschlechterung. Damit liegen unsere Ergebnisse deutlich unter der in der

Literatur beschriebenen Komplikationsrate, wobei anzumerken ist, dass unser Nachbeobachtungszeitraum mit maximal 44 Monaten auch deutlich unter dem der in der Literatur zitierten Studien liegt. Die Tatsache, dass die häufigste ophthalmologische Operation in unserem Patientenkollektiv die Vitrektomie war, werten wir als Resultat unserer kleinen Fallzahl. Es bleibt zu hoffen, dass eine erfolgreiche PNTX und die daraus resultierende bessere metabolische Kontrolle – in Analogie zu den Ergebnissen der DCCT-Studie – zu einer Verminderung der Progredienz der diabetischen Retinopathie führt<sup>72</sup>. Genauere Aussagen können jedoch erst dann getroffen werden, wenn Studien mit größerer Fallzahl und unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit einer geringgradigen, potenziell reversiblen, diabetischen Retinopathie durchgeführt worden sind<sup>25</sup>.

Auch eine Kataraktbildung kann den Verlauf einer Transplantation erschweren. Dies war bei einem unserer Patienten der Fall. Er erhielt eine Kataraktoperation. In einer Studie von Pearce et al.<sup>68</sup> fand sich bei 41 % der untersuchten Patienten nach PNTX die Notwendigkeit einer Kataraktoperation innerhalb von 5,1 Jahren. Laut Literatur steigt, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, die Häufigkeit visusbeeinträchtigender und damit behandlungsbedürftiger Kataraktbildungen nach PNTX<sup>66,68,70</sup>. Diese Kataraktbildungen sind eine wesentliche Ursache für Visusverschlechterung nach PNTX. Das Risiko, postoperativ eine Katarakt zu entwickeln, steigt mit dem Lebensalter und stattgehabter Steroidbolustherapie<sup>70</sup>.

**Diabetisches Fußsyndrom:** Ein langjähriger Diabetes mellitus mit den typischen Sekundärkomplikationen wie Neuropathie (sensibel und autonom) und Angiopathie (Makro- und Mikroangiopathie) kann auch zu schwerwiegenden Fußkomplikationen führen<sup>79</sup>. Diese könne sich nach erfolgreicher PNTX bessern. Andererseits kann die Immunsuppression mit ihren Nebenwirkungen (z. B. verzögerte Wundheilung, erhöhtes Infektrisiko) zu einer Verschlechterung dieser Komplikationen führen<sup>81,82,83,84</sup>. Des Weiteren resultiert aus einer Steroidgabe ein erhöhtes Osteoporoserisiko mit der vermehrten Gefahr von Spontanfrakturen<sup>80</sup>.

10 % unserer Patienten litten unter Ulzerationen und Fußphlegmonen. Frakturen entwickelten 15 % unserer Patienten während des Nachbeobachtungszeitraumes. Kein Patient musste amputiert werden. In der Literatur werden Amputationsraten von 20 % nach fünf Jahren sowie Frakturraten von ebenfalls 20 % nach sechs Jahren beschrieben<sup>79,85</sup>. Auch hier bleibt zu erwähnen, dass die Nachbeobachtungszeit unserer Studie deutlich kürzer ist als in den hier zitierten Studien.

Eine vergleichende Studie zwischen diabetischen Patienten nach PNTX bzw. solitärer Nierentransplantation in Bezug auf Komplikationen des diabetischen Fußsyndroms und Frakturen zeigte keine signifikanten Unterschiede gemessen an der Anzahl der Frakturen und durchgeführten Amputationen<sup>79</sup>. Beschrieben wurde ein statistischer Trend hin zu einer höheren

Frakturnrate in der Gruppe der PNTX-Patienten. Dies kann auch Folge der gestiegenen körperlichen Aktivität sein<sup>79</sup>. Wichtig ist daher, ein regelmäßiges klinisches Screening der Füße im Rahmen der Transplantatnachsorge durchzuführen. Es stellt die wichtigste Prophylaxe gegen eine drohende Amputation dar.

**Diabetische Makroangiopathie:** Über den Verlauf der Makroangiopathie nach erfolgreicher PNTX liegen sowohl positive als auch negative Berichte vor<sup>88,90,91,92</sup>. Die Folgen einer fortgeschrittenen Makroangiopathie sind Komplikationen wie Amputationen, kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Ereignisse. Patienten mit guter peripherer Durchblutung, gemessen am Puls der A. dorsalis pedis, intaktem Vibrationsempfinden, Nichtraucher und vor der Transplantation noch nicht dialysierte Patienten haben ein geringeres Amputationsrisiko im Vergleich zu Patienten, die diese Merkmale nicht aufweisen<sup>79</sup>. Andererseits ist eine bereits vorausgegangene Amputation mit einem erhöhten Risiko für weitere Amputationen behaftet<sup>85</sup>.

In unserem Patientenkollektiv lag die postoperative Inzidenz für eine klinisch relevante periphere arterielle Verschlusskrankung bei nur 4 % während des Nachbeobachtungszeitraumes.

Eine Studie von Morrissey et al. beschreibt hingegen, dass Patienten nach erfolgreicher PNTX eine höhere Inzidenz für eine periphere arterielle Verschlusskrankung haben als Patienten nach solitärer Nierentransplantation, obwohl die NTX-Patienten im Durchschnitt älter waren, eine höhere Inzidenz an vorbestehender KHK sowie ein schlechteres Blutzucker- und Lipidprofil aufwiesen<sup>91</sup>. Es wird diskutiert, dass die Hyperinsulinämie, wie sie nach systemisch venöser Drainage des Pankreastransplantats beobachtet wird, eine akzelerierte Arteriosklerose induzieren kann. Andererseits beschreiben La Rocca et al. für PNTX-Patienten im Vergleich zu Patienten mit alleiniger NTX eine weniger stark ausgeprägte Progression von Läsionen der A. carotis<sup>93</sup>. Larsen et al. berichten sogar über eine Abnahme der Intima-Media-Dicke der Karotiden nach erfolgreicher PNTX und sehen in dieser Beobachtung einen Prädiktor für die Reduktion vaskulärer Ereignisse<sup>94</sup>. Diese Ergebnisse lassen einerseits hoffen, dass die diabetische Makroangiopathie unter bestimmten Bedingungen (z. B. im frühen Stadium) durch eine verbesserte Glucose-Kontrolle positiv beeinflusst werden kann<sup>25</sup>. Die klinische Beobachtung der meisten Transplantationszentren spricht bis jetzt jedoch dafür, dass in den meisten Fällen eine Verbesserung vorbestehender makroangiopathischer Läsionen nach PNTX nicht zu erwarten ist.

**Muskuloskeletale Komplikationen:** Eine weitere Komplikation nach PNTX ist das Auftreten von Osteodystrophien. Diese werden besonders durch die Verabreichung von Steroiden begünstigt. Folge ist ein erhöhtes Frakturrisiko<sup>80</sup>, das mit der Höhe der täglich verabreichten Steroiddosis korreliert<sup>114</sup>. So erhöht die Applikation von > 7,5 mg Prednisolon/Tag das Frakturrisiko um den Faktor 2,27. Nach Absetzen einer Glucokortikoidtherapie sinkt hingegen das Frakturrisiko. Der Knochen gewinnt jedoch nicht die Eigenschaften zurück, die steroidfrei behandelte Personen aufweisen<sup>114</sup>. In unserem Patientenkollektiv erlitten sieben Patienten (17 %) nach der Transplantation eine Fraktur. Fünf dieser Frakturen waren pathologische Frakturen

(12 %). Anzumerken ist, dass diese Frakturen erst durchschnittlich 20 Monate nach der PNTX auftraten. Zu diesem Zeitpunkt war die Glucokortikoidtherapie bei allen Patienten beendet. Darüber hinaus wird die Steroidgabe auch für eine erhöhte Inzidenz von Femurkopfnekrosen verantwortlich gemacht. Durch eine Nekrose der Mark- und Trabekelzonen kommt es gehäuft zu dieser Komplikation. Drei unserer Patienten (7 %) erlitten nach der Transplantation eine Femurkopfnekrose. In der Literatur finden sich Inzidenzen von bis zu 15 %<sup>114</sup>.

Des Weiteren wird auch ein negativer Effekt von Cyclosporin A und Tacrolimus auf den Knochenstoffwechsel vermutet<sup>114,115</sup>. Auch andere Substanzklassen (z. B. Antibiotika) und/oder die Folgen des Diabetes und/oder eines Hyperparathyreoidismus können den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen. Dies erklärt, warum auch bei PNTX-Patienten mit steroidfreier/steroidarmer Therapie ein erhöhtes Risiko für pathologische Veränderungen des muskuloskeletalen Systems zu finden sind. Durch Applikation von Vitamin D und/oder Bisphosphonaten und/oder Kontrolle des Hyperparathyreoidismus kann pathologischen Frakturen entgegengewirkt werden. Diese Therapieoptionen wurden zum Teil auch bei unseren Patienten wahrgenommen.

**Kardiale Komplikationen:** Eine sorgfältige Evaluierung der kardiovaskulären Risiken potenzieller PNTX-Empfänger ist laut verschiedener Studien ein wichtiger prognostischer Faktor zur Beurteilung der postoperativen Morbidität und Mortalität<sup>86,87,88,101</sup>. So zeigte eine Verlaufsbeobachtung über 12 Jahre, dass kardiale Erkrankungen wie Herzinfarkt, plötzlicher Herztod und Arrhythmien mit 38 % die führende Todesursache nach PNTX waren<sup>101</sup>. Kardiale Vorerkrankungen sind jedoch in vielen Fällen keine Kontraindikation für eine erfolgreiche PNTX, da bei standardisierter kardiologischer Evaluierung das peri- und das postoperative kardiale Risiko deutlich minimiert werden kann<sup>88</sup>. Es ist jedoch anzumerken, dass kardiovaskuläre Komplikationen häufiger bei Patienten mit bereits präoperativ diagnostizierter koronarer Herzerkrankung (29 %) auftreten als bei Patienten ohne vorbestehender koronarer Herzerkrankung (8 %)<sup>88</sup>. Des Weiteren ist bekannt, dass die Koronararteriosklerose nach erfolgreicher PNTX langsamer voranschreitet als bei Patienten mit Verlust des Pankreastransplantats<sup>89</sup>. Unsere Ergebnisse sind mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen vergleichbar: Bei zwei (17 %) der zwölf Patienten mit vorbeschriebener KHK traten postoperativ kardiologische Komplikationen auf (Herzinfarkt, akute Dyspnoe), während bei den Patienten ohne vorbeschriebene KHK nur in drei von 29 Fällen (10 %) postoperativ eine kardiale Komplikation registriert wurde (AV-Tachykardie, paroxysmale Tachykardie im Rahmen einer arteriellen Hypertonie, Vorhofflimmern). Die Tatsache, dass kein Patient an einer kardialen Ursache verstarb, spricht für den Erfolg unseres Evaluierungsverfahrens. Anzumerken bleibt jedoch auch hier, dass der Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 33 Monaten für eine abschließende Beurteilung zu kurz ist.

**Immunologische Komplikationen:** Als sehr seltene Nebenwirkung einer Daclizumabgabe trat bei einer Patientin eine anaphylaktoide Reaktion auf. Laut Fachinformation<sup>127</sup> handelt es sich

hierbei um eine seltene Komplikation. Diese Reaktion kann laut Angaben des Herstellers sowohl initial als auch nach einer weiteren Verabreichung, d. h. nach erfolgter Sensibilisierung, auftreten. In der Fachinformation eines anderen IL-2-Rezeptor-Antikörpers, dem Basiliximab, wird die anaphylaktoide Reaktion ebenso als ein seltenes Ereignis mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,1 % aufgeführt<sup>129</sup>. In den in der Literatur aufgeführten Fallberichten über durch Daclizumab hervorgerufene, anaphylaktoide Reaktionen werden diese Reaktionen ebenfalls als sehr seltenes Ereignis eingestuft. Dieses trat IgE-vermittelt nach stattgehabter Sensibilisierung auf<sup>119,128</sup>. Trotz dieser Nebenwirkung wird Daclizumab als eine risikoarme Therapie angesehen.

Als weitere immunologisch/hämatologische Komplikation trat bei zwei der Patienten (5 %) eine monoklonale Gammopathie mit unbestimmter Signifikanz (MGUS) auf. Dieses Phänomen wird bei 1–4 % der weißen Normalbevölkerung beobachtet und soll bei transplantierten Patienten deutlich häufiger vorkommen<sup>65</sup>. Die Genese ist noch ungeklärt. Eine MGUS hat pro Jahr ein Risiko von 1 %, in eine lymphoproliferative Erkrankung überzugehen<sup>65</sup>. Es wird diskutiert, ob EBV eine prädisponierende Rolle bei der Ausbildung dieser Komplikation spielt<sup>106</sup>.

**Gynäkologische Komplikationen:** Die in unserem Patientenkollektiv aufgetretenen gynäkologischen Komplikationen sind nicht als typische Komplikationen nach PNTX zu interpretieren, sondern als Komplikation bedingt durch die Immunsuppression. So wird z. B. für inselzelltransplantierte Diabetikerinnen, die mit Daclizumab, Tacrolimus und Sirolimus behandelt wurden, über verschiedenartige gynäkologische Nebenwirkungen berichtet<sup>111</sup>. Besonders bemerkenswert an dieser Nachbeobachtung ist das häufige Auftreten von Ovarialzysten (61 %). Diese waren ausnahmslos benigner Natur und konnten in der Mehrzahl medikamentös behandelt werden<sup>111</sup>. In unserem Kollektiv fanden sich hingegen nur bei zwei unserer 16 Patientinnen (13 %) zystische Veränderungen an den Ovarien. Einmal war eine operative Intervention nötig, das andere Mal wurde medikamentös behandelt. Wir erklären uns diesen Unterschied dadurch, dass wir anstelle von Sirolimus fast ausnahmslos MMF einsetzen. Nach unseren – nicht veröffentlichten – Beobachtungen ist unter Sirolimustherapie vermehrt mit zystischen Veränderungen der Ovarien zu rechnen.

Trotz der o. a. Problematik sind in Ausnahmefällen nach PNTX erfolgreich ausgetragene Schwangerschaften möglich: Laut dem nationalen US-amerikanischen Register für Schwangerschaften nach einer Transplantation sind 56 Schwangerschaften nach PNTX aufgeführt<sup>110</sup>. Hierbei gibt es genug Erfahrungen für die Immunsuppressiva Cys, Tac, Azathioprin sowie für Steroide. Vom Einsatz von MMF, Sirolimus und auch Daclizumab wird aufgrund mangelnder Erfahrung bzw. befürchteter teratogener Nebenwirkungen abgeraten. Häufigste Komplikationen bei einer Schwangerschaft nach Transplantation sind die arterielle Hypertonie und Anämie<sup>120,121</sup>. Die Hypertonie ist neben der fetalen Stresssituation auch die häufigste Indikation für eine vorzeitige Entbindung per Sektio<sup>120,121</sup>. Alle Studien berichten einheitlich über die Notwendigkeit, dass die schwangeren Patientinnen unbedingt in Zentren mit



Transplantationserfahrung interdisziplinär betreut werden müssen, damit eine sichere Schwangerschaft und eine gute Transplantatfunktion gewährleistet werden können<sup>120,121,132,133</sup>.

**Psychiatrische Komplikationen:** Nach Organtransplantation werden in bis zu 20–25 % der Fälle behandlungsbedürftige Depressionen beschrieben<sup>30,38</sup>. Wir beobachteten bei zwei unserer 41 Patienten (5 %) eine behandlungsbedürftige Depression. Einheitlich wird in der Literatur eine schlechte Transplantatfunktion als einen prädisponierenden Faktor für die Ausbildung einer Depression beschrieben<sup>30,38</sup>. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Patienten, die bereits vor der Transplantation depressive Symptome aufweisen, stärker gefährdet sind, auch nach der Transplantation unter einer depressiven Reaktion zu leiden. In Analogie hierzu ist die niedrige Zahl der beobachteten Depressionen in unserem Kollektiv möglicherweise auf das gute Ergebnis in Bezug auf die Transplantatfunktion unserer Patienten zurückzuführen. Nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen ist jedoch auch die Tatsache, dass – insbesondere leichtere Fälle von Depressionen – nicht durch die retrospektive Auswertung erfasst wurden. Grundsätzlich können alle gebräuchlichen Immunsuppressiva eine Depression hervorrufen. Bei Einsatz von Daclizumab tritt z. B. laut Fachinformation eine depressive Reaktion mit einer Häufigkeit von 3,3 % auf<sup>127</sup>.

Das Craving-Syndrom, das bei einer unserer Patienten nach der Transplantation diagnostiziert wurde, ist ein sehr seltenes Krankheitsbild. Ein Zusammenhang mit der stattgehabten Transplantation wurde nicht gesehen, da diese Störung retrospektiv betrachtet auch schon vor der Transplantation bestanden haben muss.

**Lebensqualität:** Dem Entschluss zur kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantation geht ein Abwägen über die Risiken einer erhöhten postoperativen Morbidität und das Erhoffen einer steigenden Lebensqualität voraus. Dass eine erfolgreiche PNTX zu einer erhöhten Lebensqualität führt, wird in der Literatur übereinstimmend beschrieben<sup>95,96,97</sup>. Andererseits berichten Patienten, die eine solitäre NTX erhalten haben, postoperativ ebenfalls über eine gestiegene Lebensqualität. Diese Verbesserung ist jedoch im Vergleich zu mit PNTX behandelten Patienten signifikant geringer<sup>95</sup>. Patienten nach erfolgreicher PNTX berichten in erster Linie über ein besseres Gesundheitsgefühl, weniger Schmerzen sowie eine größere Flexibilität im Sozialleben<sup>96</sup>. Die Mehrzahl von ihnen würde sich im Falle eines Transplantatversagens einer erneuten Transplantation unterziehen<sup>50,51</sup>. Gemessen an der Wiedereingliederung in den Arbeitsalltag finden sich ebenfalls überzeugende Ergebnisse. Eine Essener Studie zeigt, dass zehn von 17 zuvor dialysepflichtige Typ-1-Diabetiker nach erfolgreicher PNTX wieder arbeiteten<sup>97</sup>. Diese Zahlen sind für westeuropäische Verhältnisse als außergewöhnlich positiv einzustufen. Nach eigenen, nicht publizierten und mit anderen deutschen Transplantationszentren verglichenen Zahlen liegt der Anteil der berufstätigen Patienten trotz erfolgreicher PNTX deutlich unter 50 %. Völlig anders ist die Situation in den USA: Laut Sudan gehen 80 % der Patienten mit funktionierenden Transplantaten im sechsten Jahr nach der PNTX einer Ganztagsarbeit nach<sup>98</sup>.

**Thyreoidale, dermatologische und „sonstige“ Komplikationen:** Die in unserem Patientenkollektiv beobachteten thyreoidalen, dermatologischen und sonstigen Komplikationen sind als nicht PNTX-spezifisch zu werten und werden aus diesem Grund nicht in dieser Arbeit diskutiert.

### **5.3 Krankenhausverweildauer**

Die PNTX ist eine Organtransplantation mit einer bekannt hohen postoperativen Komplikationsrate. Trotzdem liegt die durchschnittliche postoperative Krankenhausverweilzeit nach PNTX bei in den USA transplantierten Patienten bei  $\leq 14$  Tagen<sup>1,10,11</sup>. Unsere Patienten waren im Durchschnitt mit 46 Tagen deutlich länger in stationärer Behandlung. Diese Differenz erklärt sich zumindest teilweise durch gravierende Unterschiede der Behandlungsphilosophie von Patienten, die in den USA bzw. in der Bundesrepublik behandelt werden. Während in der USA die Patienten nach ihrer frühzeitigen Entlassung aus der „inpatient-unit“ von der „outpatient-unit“ für weitere Tage bis Wochen engmaschig kontrolliert werden und sich aus diesem Grunde in der Nähe der Transplantationsklinik aufhalten, verbleibt ein großer Teil der deutschen Patienten so lange in stationärer Behandlung, bis möglichst alle Probleme gelöst sind. Aufgrund des enormen Kostendrucks hat aber auch in Deutschland ein Umdenkprozess eingesetzt, der in vielen Bereichen zu einer deutlichen Verkürzung von Liegezeiten geführt hat.

## 6 Zusammenfassung

Die simultane Nieren- und Pankreastransplantation (PNTX) hat sich zu einer etablierten Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und (prä)terminaler Niereninsuffizienz entwickelt. Sie stellt derzeit für diese Indikation die einzige kausale Therapieoption mit akzeptablem Langzeitergebnis dar.

Wichtig für den klinischen Erfolg der PNTX ist die Applikation einer effektiven Immunsuppression bei möglichst geringem Nebenwirkungsprofil. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden Immunsuppressiva können die meisten PNTX erfolgreich durchgeführt werden. In einigen Fällen treten jedoch auch heute noch unüberwindbare immunologische Probleme oder schwere unerwünschte Nebenwirkungen auf, sodass weltweit an einer Optimierung immunsuppressiver Strategien gearbeitet wird. Aus diesem Grund wurde die Effektivität des IL-2-Rezeptor-Antikörpers Daclizumab in Bezug auf sein Nebenwirkungsprofil sowie das Patienten- und Transplantatüberleben bei Patienten, die sich einer PNTX unterzogen, überprüft. Daclizumab ist im Vergleich zu einer konventionellen Antikörpertherapie (z. B. mit Anti-Thymozytenglobulinen) eine gut verträgliche und nebenwirkungsarme Substanz, die bei Organtransplantation zunehmend zur Induktionstherapie eingesetzt wird.

41 Patienten, die sich zwischen dem 25.04.2000 und 12.05.2002 am Transplantationszentrum der Charité, Campus Virchow-Klinikum, einer PNTX unterzogen und deren Induktionsimmunsuppression die Gabe von Daclizumab beinhaltete, wurden retrospektiv untersucht. Alle Patienten erhielten eine Basisimmunsuppression bestehend aus Tacrolimus (Tac), Mycophenolat Mofetil (MMF) und Prednisolon (Pred). Die Antikörperinduktion mit Daclizumab bestand bei 18 Patienten aus zwei Gaben (2 mg/kg/KG) und bei 23 Patienten aus fünf Gaben (1 mg/kg/KG). Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Durchschnitt 33 Monate.

Die 1-Jahres-Patienten-, Nierentransplantat- und Pankreastransplantatüberlebensrate lag bei 98 %/93 %/88 % und erwies sich im Vergleich zu den in der Literatur publizierten Daten als gleichwertig bis besser.

Der Applikationsmodus des Daclizumab (zwei vs. fünf Gaben) hatte keinen Einfluss auf das Patienten- oder Organüberleben. Darüber hinaus wiesen sowohl die zweimalige als auch die fünfmalige Gabe – abgesehen von einer anaphylaktoiden Reaktion – eine gute Verträglichkeit auf.

26 (63 %) der 41 Patienten erlitten insgesamt 41 Rejektionen an den 82 transplantierten Organen. Von den 41 Rejektionen wurden 36 (88 %) als akute und fünf (12 %) als chronische Rejektionen eingestuft. Die Anzahl der in unserem Kollektiv registrierten Rejektionen lag über der in der Literatur publizierten Rejektionshäufigkeit (2,5–48 %). Das Gesamtergebnis wurde hierdurch jedoch bisher nicht negativ beeinflusst.

Von den 249 registrierten Komplikationen waren 118 auf infektiöse, 87 auf allgemeine und 44 auf chirurgische Ursachen zurückzuführen.

Somit ist festzustellen, dass sich Daclizumab in dieser Untersuchung im Vergleich zu anderen Antikörper-Induktionsregimes bei gleicher Effektivität als nebenwirkungsarme Therapieoption erwiesen hat.

# Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
ALG	humanes Antilymphozytenglobulin
APAAP	Alkalische-Phosphatase-Anti-Alkalische-Phosphatase-Methode
ATG	humanes Antithymozytenglobulin
Azt	Azathioprin
BD	Blasendrainage
bzw.	beziehungsweise
CIN	cervicale intraepitheliale Neoplasie
CMV	Cytomegalievirus
Cys	Cyclosporin A
df	decrease of freedom
EBV	Ebstein Barr Virus
ED	enterale Drainage
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
ENG	Elektroneurogramm
HD	Hämodialyse
HIV	human immunodeficiency virus
HLA	humanes Leukozytenantigen
HSV	Herpes-simplex-Virus
IPTR	international pancreas transplant registry
KHK	Koronare Herzerkrankung
MMF	Mycophenolat Mofetil
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
NTX	Nierentransplantat
OKT III	monoklonaler Antikörper gegen CD-3-Oberflächenantigen auf T-Lymphozyten
PAK	pancreas after kidney transplantation
PAP	Portioabstrich gefärbt nach Papanicolaou
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Peritonealdialyse
PNTX	simultane Pankreas-Nieren-Transplantation
POD	postoperativer Tag
POM	postoperativer Monat
PTX	Pankreastransplantat
Pred	Prednisolon
PTA	pancreas transplantation alone
Tac	Tacrolimus
u. a.	unter anderem
VZV	Varizella-zoster-Virus

v. a. vor allem  
vs. versus  
z. B. zum Beispiel

# Literaturverzeichnis

1. Douzdzian V, Ferrara D, Silvestri G: Treatment strategies for insulin-dependent diabetic with ESRD: a cost effectiveness decision analysis model. *Am J kidney Dis* 1998; 31: 794–802
2. Product Monograf: Zenapax/Daclizumab, F. Hoffmann-La Roche, 2000
3. Janeway CA, Travers P: *Immunologie* 2. Auflage S. 255–259, 1997
4. RocheAustria GesmbH, *Transplantationsimmunologie*
5. Hirsch H, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait Th, Mihatsch M, Steiger J: Prospective study of Polyomavirus BK Replication and Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine* 347: 488–496, 2002
6. IPTR Annual report 2003: [www.iptr.umn.edu/IPTR/annual\\_reports/2003\\_annual/total.html](http://www.iptr.umn.edu/IPTR/annual_reports/2003_annual/total.html)  
Sutherland DER et al.: IPTR International Pancreas Transplant Registry report. Newsletter 2002; Volume 14, Number 1
7. Eurotransplant: Annual report 2003
8. Büsing, M, Heimes M, Martin D et al.: Simultaneous pancreas-/kidney transplantation – the Bochum experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 (2): 92–7
9. Douzdzian V, Lanza KT, Uber L et al: The effectiveness of a transplant outpatient unit as a cost reducing strategy following pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 272
10. Stratta RJ, Cushing KA, Frisbie K, Miller SA: Analysis of hospital charges after simultaneous pancreas-kidney transplantation in the era of managed care. *Transplantation* 1997; 64: 287–92
11. Elkhammas EA, Demirag A, Henry MI: Simultaneous pancreas-kidney transplantation at the Ohio State University Medical Center. *Clin Transpl* 1999: 211–5
12. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL et al.: Lessons learned from more than 1.000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001; 233 (4): 463–501
13. Cheung AHS, Sutherland DE, Gillingham KJ et al.: Simultaneous pancreas-kidney transplant versus kidney transplant alone in diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41: 924–9
14. Douzdzian V, Rice JC, Gugliuzza KK et al.: Renal allograft and patient outcome after transplantation: pancreas-kidney versus kidney alone transplants in type 1 diabetic patients versus kidney-alone transplants in nondiabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 106–16
15. Pirsch JD, Odorico JS, D’Alessandro AM et al.: Posttransplant infection in enteric versus bladder-drained simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66: 1746–50

16. Stratta Rj: Review of immunosuppressive usage in pancreas transplantation. *Cli transplant* 1999; 13: 1–12
17. Odorico JS, Pirsch JD, Knechtle SJ et al.: A study comparing myophenolate mofetil to azathioprine in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 1998 Dec 27; 66 (12): 1751–9
18. Stegall MD, Simon M, Wachs ME et al.: Myophenolate mofetil decreases rejection in simultaneous pancreas-kidney transplantation when combined with tacrolimus or cyclosporine. *Transplantation* 1997; 64 (12): 1695–700
19. Ciancio G, Lo Monte A, Buscemi G et al.: Use of tacrolimus and mycophenolate mofetil as induction and maintenance in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transpl Int* 2000; 13 Suppl 1: 191–4
20. Gruessner RW, Sutherland DE, Drangstveit MB et al.: Mycophenolate mofetil in pancreas transplantation. *Transplantation* 1998 Aug 15; 66 (3): 318–23
21. Merion RM, Henry ML, Melzer JS et al.: Randomized, prospective trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute renal allograft rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 2000 Jul 15; 70(1): 105–11
22. Odorico JS, Levenson GE, Becker YT et al.: Pancreas transplantation at the University of Wisconsin. *Clin Transpl* 1999: 199–210.
23. Büsing M, Martin D, Riege R et al.: Combined pancreas/kidney transplantation as standard procedure in therapy of type I diabetic patients in renal failure. *Chirurg* 1996 Oct; 67 (10): 1002–6
24. Kaufman DB, Leventhal JR, Stuart J et al.: Mycophenolate mofetil and tacrolimus as primary maintenance immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney-transplantation: initial experience in 50 consecutive cases. *Transplantation* 1999 Feb 27; 67 (4) 586–93
25. Kahl A, Bechstein WO, Frei U: Trends and perspectives in pancreas and simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Curr Opin Urol* 2001,11: 165–74
26. Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron A et al.: A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation: comparison of two maintenance immunosuppression protocols: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation* 2002 Jan; 73 (2): 169–77
27. Bechstein WO, Malaise J, Saudeck F et al.: Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. *Transplantation* 2004; 77 (8): 1221–8
28. Kahl A: Habilitationsschrift: Verbesserung der immunosuppressiven Therapie bei Patienten nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation 2004: 71–3



29. Hawthorne WJ, Allen RD, Greenberg ML et al.: Simultaneous pancreas and kidney transplant rejection: separate or synchronous events? *Transplantation* 1997 Feb 15; 63 (3): 352–8
30. Russell RT, Feurer ID, Wisawatapnimit P: The effects of physical quality of life, time and gender on change in symptoms of anxiety and depression after liver transplantation. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12(1): 138–44
31. Bartlett ST, Kuo PC, Johnson LB et al.: Pancreas transplantation at the University of Maryland. *Clin Transpl* 1996: 271–80
32. Ishikawa A, Flechner SM, Goldfarb DA, Myles JC, Modin CS, Boparai N, Papajcik D, Mastroianni B, Novick AC: Quantitative assessment of the first acute rejection as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation* 1999 (68): 1318–1324
33. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS: The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1994 (57): 857–859
34. Matas AJ, Hunar A, Payne WD, Gillingham KJ, Dunn DL, Sutherland DE, Najarian JS: Decreased acute rejection in kidney transplant recipients is associated with decreased chronic rejection. *Ann. Surg.* 1999 (230): 493–98
35. Mueller A, Schnuelle P, Waldherr R, van der Woude FJ: Impact of the Banff 97 classification for histological diagnosis of rejection on clinical outcome and renal function parameters after kidney transplantation. *Transplantation* 2000 (69): 1123–27
36. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology *Kidney. Int* 1999 5: 713– 23
37. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Klassen DK, Racusen LC, Hoehn-Saric EW, et al: Evaluation of pancreas transplant needle biopsy: reproducibility and revision of histologic grading system. *Transplantation* 1997; 63: 1579–86
38. Kusleikaite N, Bumblyte IA, Papalnyte R: Quality of life and depression in renal transplant patients. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(1): 103–8
39. Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge E: A Prospective, Randomized, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Two Dosing Regimens of Daclizumab Compared to No Antibody Induction in Simultaneous Kidney-Pancreas Transplantation: Results at 3 Years. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 3531–3534
40. Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge E: Risk Factors and Outcomes Analyses at 36 Months of a Prospective, Randomized, Multicenter, Trial of Daclizumab Induction in Simultaneous Kidney-Pancreas Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 3527–3530
41. Humar A, Kerr S, Gillingham KJ, Matas AJ: Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation* 1999 (68): 1200–03
42. Arbogast H, Malaise J, Illner W-D et al: Rejection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:11–17

43. Bechstein W O, Malaise J, Saudek F et al.: Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1 year results of a large multicenter trial. *Transplantation* 2004; 77: 1221–1228
44. Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge E: Two-Dose Daclizumab regime in Simultaneous Kidney-Pancreas Transplant Recipients. *Transplantation* 2003; 75: 1260– 1266
45. Humar A, Khwaja K, Ramcharan T et al: Chronic rejection: The next major challenge for pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76: 918
46. Reddy KS, Davies D, Ormond D et al: Impact of acute rejection episodes on long-term graft survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 439
47. Stegall MD, Kim Dy, Prieto M et al: Thymoglobulin induction decreases rejection in solitary pancreas transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1671–1675
48. Gruessner RW, Sutherland DE, Troppmann C et al.: The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview. *J Am Coll Surg* 1997 Aug; 185 (2): 128–44
49. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL et al.: Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation. *Ann Surg* 1998; 227: 255–68
50. Freise CE, Narumi S, Stock PG et al.: Simultaneous pancreas-kidney transplantation: an overview of indications, complications and outcomes. *West J Med* 1999 Jan; 170 (1): 11–8
51. Hopt UT: Risk and benefits of pancreas transplantation. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115: 178–83
52. Büsing M, Martin D, Schulz T et al.: Pankreastransplantation in der Blasen- und Darmdrainagetechnik mit systemischvenöser und ersten Erfahrungen mit der portalvenösen Ableitung. Welche Technik kann heute empfohlen werden? *Chirurg* 1998; 69:291–7
53. Sugitani A, Gritsch HA, Shapiro R et al.: Surgical complications in 123 consecutive pancreas transplant recipients: comparison of bladder and enteric drainage, *Transpl Proc* 1998; 30:293–4
54. Baldi A, Mourad M, Malaise J et al.: Low urinary tract infections in simultaneous pancreas and kidney transplantation: comparison between bladder and enteric drainage of exocrine secretions. *Transplant Proc* 1995 Dec; 27(6): 3116–7
55. Smets YT, van der Pijl JW, van Dissel JT et al.: Infectious disease complications of simultaneous pancreas kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (4): 764–71
56. Sollinger HW, Messing EM, Eckhoff DE et al.: Urological complications in 210 consecutive simultaneous pancreas-kidney transplantats with bladder drainage. *Ann Surg* 1993; 218 (4): 561–8; discussion: 568–70

57. Bloom RD, Olivares M, Rehman L et al.: Long-term pancreas allograft outcome in simultaneous pancreas-kidney transplantation: a comparison of enteric and bladder drainage. *Transplantation* 1997; 64: 1689–95
58. Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ et al.: Simultaneous pancreas kidney transplantation – a comparison of enteric and bladder drainage of exocrine pancreatic secretions. *Transplantation* 1997; 63:238–43
59. Humar A, Uknis M, Carlone-Jambor C et al.: Cytomegalovirus disease recurrence after ganciclovir treatment in kidney and pancreas-kidney transplant recipients. *Transplantation* 1999 Jan 15; 67 (1): 94–7
60. Kaufman DB, Leventhal JR, Gallon LG et al.: Risk factors and impact of cytomegalovirus disease in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2001 Dec 27; 72 (12): 1940–5
61. Steurer W, Bonatti H, Obrist P et al.: Incidence of intraabdominal infection in a consecutive series of 40 enteric-drained pancreas transplants with FK 506 and MMF immunosuppression. *Transplant Int* 2000; 13 (1): 195–198
62. Logan AJ, Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ et al.: Upper gastrointestinal complications after renal transplantation: a 3-yrs sequential study. *Clin Transplant* 2002; 16 (3): 163–7
63. Wilczek HE, Jaremko G, Groth CG: Evolution of diabetic nephropathy in kidney grafts. *Transplantation* 1995; 59:51–7
64. Fioretto P, Mauer MS, Bilous RW et al.: Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet* 1993; 342: 1193–6
65. Kyle RA, Terry M, Therneau PhD et al: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564–9
66. Chow VC, Pai RP, Chapman JR et al.: Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant* 1999 Aug; 13 (4): 356–62
67. Pfeffer F, Büsing M, Adam U et al.: Indikation und Kontraindikation zur Pankreastransplantation. *Chir Gastroenterol* 1996; 12(suppl): 9–13
68. Pearce IA, Ilango B, Sells RA et al.: Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol* 2000 Jul; 84(7): 736–40
69. Wang Q, Klein R, Moss SE et al.: The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. A case series. *Ophthalmology* 1994; 101: 1071–6
70. Pai RP, Mitchell P, Chow VC et al.: Posttransplant cataract: lessons from kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 2000; 69 (6): 1108–14

71. Schneider A, Meyer-Schwickerath E, Nusser J et al.: Diabetic retinopathy and pancreas transplantation: a 3-years follow-up. *Diabetologia* 1991; 34 (Suppl.1): 95–9
72. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86
73. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG et al.: Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation* 1997 Mar 27; 63(6): 830–8
74. Laftavi MRA, Chapuis F, Vial C et al.: Diabetic polyneuropathy outcome after successful pancreas transplantation: 1 to 9 year follow up. *Transplantation Proc* 1995; 27: 1406–9
75. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB et al.: Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes* 1990; 39:802–5
76. Navarro X, Kennedy WR, Aeppli D et al.: Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation. *Muscle Nerve* 1996; 19(8): 1009–16
77. Trojaborg W, Smith T, Jakobsen J et al.: Effect of pancreas and kidney transplantation on the neuropathic profile in insulin-dependent diabetics with end-stage nephropathy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1994; 90:5–9
78. Muller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R et al.: Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 1993; 42: 1482–6
79. Kalker AJ, Pirsch JD, Heisey D et al.: Foot problems in the diabetic transplant recipient. *Clin Transpl* 1996; 10: 503–10
80. Lukert BP, Raisz LG: Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112:352
81. Fletcher F, Ain M, Jacobs R: Healing of foot ulcers in immunosuppressed renal transplant patients. *Clin Orthop* 1993; 296–37
82. Julian BA, Benfield M, Quarles LD: Bone loss after organ transplantation. *Transplant Rev* 1993; 7(2): 82–95
83. Pirsch JD, Friedman R: Primary care of the renal transplant patient. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 29
84. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR et al.: Low dose longterm corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 96(2): 115
85. Woeste G, Wullstein C, Pridohl O et al.: Incidence of minor and major amputations after pancreas/kidney transplantation. *Transpl Int* 2003; 16: 128–32
86. Marks JB, Raskin P: Cardiovascular risk in diabetes: a brief review. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 108–15

87. Manske CL, Wang Y, Thomas W: Mortality of cadaveric kidney transplantation versus combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients. *Lancet* 1995; 346: 1658–62
88. Schweitzer EJ, Anderson L, Kuo PC et al.: Safe pancreas transplantation in patients with coronary artery disease. *Transplantation* 1997; 63: 1294–9
89. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl JW et al.: Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(5): 906–11
90. Biesenbach G, Margreiter R, Konigsrainer A et al.: Comparison of progression of macrovascular disease after kidney or pancreas and kidney transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetologia* 2000; 43: 231–4
91. Morrissey PE, Shaffer D, Madras PN et al.: Progression of peripheral vascular disease after combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal failure. *Transplant Proc* 1997 Feb-Mar; 29 (1–2): 662–3
92. Nankivell BJ, Lau SG, Chapman JR et al.: progression of macrovascular disease after transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 574–81
93. La Rocca E, Minicucci F, Secchi A et al.: Evolution of carotid vascular lesions in kidney-pancreas and kidney alone transplanted insulin-dependent diabetes patients. *Transplantation Proc* 1995; 27: 3072
94. Larson JL, Ratanasuwan T, Burkman T et al.: Carotid intima media thickness decreases after pancreas transplantation. *Transplantation* 2002; 73 (6): 936–40
95. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B et al.: Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation* 2000 Dec 27; 70(12): 1736–46
96. Gross CR, Zehrer CL: Health-related quality of life outcomes of pancreas transplant recipients. *Transplantation* 1992; 6: 165–71
97. Friedrich J, Niebel W, Erhard J: Assessing the quality of life after pancreas-kidney transplantation. *Zentralbl Chir* 1999; 124(8): 739–42
98. Sudan D, Sudan R, Stratta R: Long-term outcome of simultaneous kidney-pancreas transplantation: analysis of 61 patients with more than 5 years follow-up. *Transplantation* 2000; 69(4): 550–5
99. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK et al.: Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827–37
100. Lillehei RC, Idezuki Y, Feemster JA et al.: Transplantation of stomach, intestine and pancreas: Experimental and clinical observations. *Surgery* 1967; 62: 721–41

101. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D' Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD: Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplant. *Ann Surg.* 1998; 228: 284–96
102. Gruesser RW, Burke GW, Stratta R, Sollinger H, Benedetti E, Marsh C, Stock P, Boudreaux JP, Martin M, Drangstveit MB, Sutherland DE, Gruessner A: A multicenter analysis of the first experience with FK 506 for induction and rescue therapy after pancreas transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 261–73
103. McAlister VC, Gao Z, Peltekian K, Domingues J, Mahalati K, MacDonald AS: Sirolimus-Tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 2000; 355: 376–77
104. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA et al.: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230–8
105. Becker BN, Brazy PC, Becker YT et al.: Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000 May; 57 (5): 2129–35
106. Babel N, Schwarzmann A, Pruss A et al: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is associated with an Increased Frequency of Epstein-Barr Virus (EBV) latently infected B lymphocytes in long. Term renal transplant patients. *Transplantation Proceedings* 2004; 36:2679–82
107. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA et al.: The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001 Jan 15; 71(1): 82–90
108. Smets YF, Westendorp RG, van der Pijl JW et al.: Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type 1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 1999; 353: 1915–9
109. Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Levenson GE, Heisey DM, Sollinger HW: Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57: 2129–35
110. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ et al: Outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2003; 131–41
111. Cure P, Pileggi A, Froud T et al: Alterations of the female reproductive system in recipients of islet grafts. *Transplantation* 2004; 78: 1576–81
112. Gruessner RW, Sutherland DE, Drangstveit MB et al.: Use of FK 506 in pancreas transplantation. *Transpl Int* 1996; 9 Suppl 1: 251–7
113. Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron A et al.: Simultaneous pancreas-kidney transplantation in the mycophenolate mofetil/tacrolimus era: evolution from induction

- therapy with bladder drainage to noninduction therapy with enteric drainage. *Surgery* 2000 Oct; 128(4): 726–37
114. Koller H, Mayer G: Immunosuppressive therapy and bone metabolism after kidney transplantation. *Acta Med Austriaca* 2001; 28: 81–85
  115. Yoshikawa T, Nakajima H et al: In Vitro Bone Formation induced by Immunosuppressive Agent Tacrolimus Hydrate (FK506). *Tissue Eng* 2005; 11(3–4): 609–17
  116. Sehgal SN, Baker H, Vezina C: Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J.Antibiot.(Tokyo)* 1975; 28: 727–32
  117. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN: Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *Jantibiot.(Tokyo)* 1975; 28: 721–26
  118. Kahan BD: Sirolimus: a comprehensive review. *Expert.OpinPharmacother* 2001; 2: 1903–1917
  119. Leonard PA, Woodside KJ et al: Safe Administration of a humanized murine antibody after anaphylaxis to a chimeric murine antibody. *Transplantation* 2002; 74: 1697–1700
  120. Ghafari A, Sanadgol H: Pregnancy after renal transplantation: ten year single-center experience. *Transpl Proc.* 2008; 40(1): 251–2
  121. Oliveira LG, Sass N, Sato JL et al: Pregnancy after renal transplantation – a five yr single-center experience. *Clin Transplant* 2007; 21(3): 301–4
  122. Yang L, Liu YF, Liu SR, Liang J, Cui H et al: Analysis of rejection after simultaneous pancreas- kidney transplantation. *Zhonghua* 2004; 42 (15): 926–8
  123. Yang L, Liu YF, Liu SR, Wu G, Zhang JL et al: Prevention and treatment of rejection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Chin Med Sci J.* 2005; 20 (3): 210–3
  124. Tydén G, Bolinder J, Solders G et al: Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67 (8): 645–8
  125. Matricali GA, Bammens B, Kuypers D et al: High rate of Charcot foot attacks early after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 83 (2): 245–6
  126. Mueller AR, Platz KP, Bechstein WO et al: Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK 506. *Transplantation* 1994; 58 (2):155–70
  127. Fachinformation Zenapax® 5mg/ml. Rote Liste Service GmbH. August 2006
  128. Baudouin V, Crusiaux A, Haddad E et al: Anaphylactic shock caused by immunoglobulin E sensitization after retreatment with the chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody Basiliximab. *Transplantation* 2003; 76(3):459–63

129. Fachinformation Simulect® 10mg. Rote Liste Service GmbH. Januar 2006
130. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M: Reversal of Lesions of Diabetic Nephropathy after Pancreas Transplantation. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 69–75
131. Fioretto P, Sutherland DER, Najafian B, Mauer M: Remodelling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. *Kidney International* 2006; 69: 907–12
132. McGrory CH, Groshek MA, Sollinger HW, Moritz MJ, Armenti VT: Pregnancy Outcomes in Female Pancreas-Kidney Recipients. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 652–53
133. Jain AB, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Jordan ML, Flohr J, Marcos A, Fung JJ: Pregnancy after Kidney and Kidney-Pancreas Transplantation under Tacrolimus: A single center's experience. *Transplantation* 2004; 77: 897–902



# Danksagung

Herrn PD Dr. A. Kahl danke ich besonders herzlich für die Überlassung des Themas sowie die hilfreiche Unterstützung und stets interessierte und motivierende Betreuung dieser Arbeit während der gesamten Arbeitsphase.

Herrn Dr. R. Offermann und Herrn Dr. J. Hoerstrup danke ich für die ständige Bereitschaft zur Lösung von Problemen bei Fragen zur Erstellung der Datenbank.

Herrn Dr. J. Steinberg danke ich für die Hilfe bei der Erfassung der Daten.

Herrn J. Vogelgesang danke ich für die Hilfe bei der Überprüfung der statistischen Berechnungen.

Frau M. A. M. Barzel möchte ich für ihre große Hilfe bei der Überprüfung der Orthografie sehr herzlich danken.

Meiner Schwester W. Möllhausen möchte ich für ihre stets liebevolle und engagierte Hilfe in allen Fragen der Textverarbeitung sehr herzlich danken.

Bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mich in allen Lebenslagen unterstützen.

Besonders möchte ich mich bei meinem Mann für seine unbegrenzt liebevolle und motivierende Unterstützung bedanken. Mit Geduld und Verständnis stand er mir stets bei allen aufkommenden Fragen und Problemen hilfreich zur Seite.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

# Erklärung

„Ich, Tonia Greiner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Daclizumab als Induktionsimmunsuppressivum nach simultaner Nieren und Pankreas Transplantation –Eine retrospektive Untersuchung von 41 Patienten– selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift