

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (CCM/CVK)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung von Einflussfaktoren auf Transplantat- und
Patientenüberleben und der immunsuppressiven Therapie mit
Tacrolimus und Cyclosporin A in einem Patientenkollektiv mit
Pankreastransplantation oder
kombinierter Pankreas-Nieren-Transplantation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Akin Baha Önder

aus Bremen

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Abstrakt	8
Abstract	9
1 Einleitung	10
1.1 Diabetes mellitus Typ I	11
1.1.1 Epidemiologie	11
1.1.2 Ätiologie	13
1.1.3 Erkrankungsfolgen mit Fokus auf Nephropathien	14
1.2 Pankreas-Nieren-Transplantation	17
1.3 Zielsetzung und Fragestellung	22
2 Material und Methoden	24
2.1 Studiendesign	24
2.2 Patienten und Datenextraktion	24
2.2.1 Patientenkollektiv	24
2.2.2 Erhebungsumfang	25
2.2.3 Deklaration auswertbarer Daten	25
2.3 Statistische Methoden	25
2.3.1 Statistische Grundannahmen	25
2.3.2 Chi ² -Test	26
2.3.3 Exakter Test nach Fischer	26
2.3.4 Kolmogorov-Smirnov-Test	26
2.3.5 Mann-Whitney-U-Test	26
2.3.6 t-Test	26
2.3.7 Spearman-Korrelation	26

2.3.8	Multiple Regression	27
2.3.9	Kaplan-Meier-Kurven	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Demographische Parameter	28
3.2	Klinische Parameter	30
3.3	Einfluss der Immunsuppression auf das Outcome	33
3.3.1	Überleben und Medikationsregime	33
3.3.2	Bewertung der Transplantatbiopsien	34
3.3.3	Betrachtung der Explantationen	45
3.4	Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben	46
3.5	Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben	50
3.5.1	Cox-Regressionsanalyse	50
3.5.2	Binär-logistische multivariable Regressionsanalyse	50
3.5.3	Überlebenszeitanalyse abhängig von einer Explantation	50
3.5.4	Überlebenszeitanalyse abhängig von Patientencharakteristika	53
3.5.5	Überlebenszeitanalyse abhängig von Laborparametern	58
4	Diskussion und Ausblick	61
4.1	Beantwortung der Fragestellung	61
4.2	Einordnung in den aktuellen Stand der Wissenschaft	61
4.3	Limitationen der vorliegenden Untersuchung	68
4.4	Künftige Forschungsfragen	69
	Literaturverzeichnis	72
	Eidesstattliche Versicherung	85
	Lebenslauf	86
	Publikationsliste	87
	Danksagung	88

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Inzidenz des Dml unter 15- bis 19-Jährigen in verschiedenen Staaten. Abbildung entnommen aus (24: 11). Die Buchstaben repräsentieren: TW: Taiwan; IR: Irland, US: Vereinigte Staaten, BE: Belgien, ES: Estland, FI: Finnland und SE: Schweden. 12
- Abbildung 2: (a) Normales Nierengewebe und (b) Kimmelstiel-Wilson-Läsion mit sklerotischer Gewebsveränderung der Bowmannschen Kapsel. Abbildung entnommen aus (49: 139). 16
- Abbildung 3: Anwendung einzelner Immunsuppressionsregime nach PNTx. Abbildung entnommen aus (61: 96). 19
- Abbildung 4: Pankreasgewebe und fortschreitende fibrotische Veränderungen. Oben links: keine Rejektion; oben rechts: Drachenberg Grad I; unten links: Drachenberg Grad III und Endotheliitis; unten rechts: Drachenberg Grad III und Duktitis (zur Verfügung gestellt durch das Institut für Pathologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin). 22
- Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse des kumulativen Überlebens ab der Ersttransplantation. 33
- Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse nach Medikationsregime. 34
- Abbildung 7: Indikationen für Biopsien nach Medikationsregime. 36
- Abbildung 8: Explantation in Abhängigkeit der kalten Ischämiezeit und dem Kreatininwert am Entlassungstag. 47
- Abbildung 9: Explantation in Abhängigkeit der kalten Ischämiezeit und dem Harnstoffwert am Entlassungstag. 47
- Abbildung 10: Transplantatüberlebenszeit in Wochen bei normalem Kreatininwert am Entlassungstag. 48
- Abbildung 11: Transplantatüberlebenszeit in Wochen bei pathologischem Kreatininwert am Entlassungstag. 48
- Abbildung 12: Transplantatüberlebenszeit in Wochen bei normalem Harnstoffwert am Entlassungstag. 49

Abbildung 13: Transplantatüberlebenszeit in Wochen bei pathologischem Harnstoffwert am Entlassungstag.	49
Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse des kumulativen Überlebens für die gesamte Patientenkohorte in Abhängigkeit von der Explantation.	51
Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse des kumulativen Überlebens der männlichen Patienten in Abhängigkeit von der Explantation.	52
Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse des kumulativen Überlebens der weiblichen Patienten in Abhängigkeit von der Explantation.	52
Abbildung 17: Alter der Transplantatempfänger nach Geschlecht.	53
Abbildung 18: Wartezeit auf Organ in Wochen nach Geschlecht.	54
Abbildung 19: Überlebenszeit in Wochen von Patienten mit und ohne Explantation.	55
Abbildung 20: Alter der lebenden und verstorbenen Transplantatempfänger.	56
Abbildung 21: Alter des Spenders zum Zeitpunkt der Transplantation bei lebenden und verstorbenen Transplantatempfängern.	57
Abbildung 22: Überleben von Patienten mit und ohne Explantation.	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Dm-assoziierte Komplikationen. Eigene Darstellung in Anlehnung an (42).	15
Tabelle 2:	Stadien der diabetischen Nephropathie. Tabelle modifiziert nach (50: 101).	16
Tabelle 3:	Drachenberg-Klassifikation zur Einteilung der Pankreasrejektion. Eigene Übersetzung nach (76).	21
Tabelle 4:	Demographische Parameter der Studienkohorte.	28
Tabelle 5:	Empfänger- und Spenderalter bei Zweit- und Dritttransplantation.	29
Tabelle 6:	Klinische Parameter.	30
Tabelle 7:	Todesursachen verstorbener Patienten.	32
Tabelle 8:	Differentialdiagnosen und Grad nach Drachenberg aller Biopsien.	34
Tabelle 9:	Indikationen für die Durchführung der Biopsie.	35
Tabelle 10:	Biopsieindikationen nach Medikationsregime.	36
Tabelle 11:	Gegenüberstellung der Biopsieindikationen und Diagnosen.	37
Tabelle 12:	Urbasonstoßtherapie vor und nach Biopsien.	38
Tabelle 13:	Immunsuppressive Therapien bei Steroidresistenz.	39
Tabelle 14:	Laborparameter nach Medikationsregime. Einheiten: HbA1c [%]; Lipase [U/l]; Kreatinin [mg/dl]; Harnstoff [mg/dl]; CRP [mg/dl]; Leukozyten [1/nl]; Hämoglobin [g/dl].	40
Tabelle 15:	Outcome bei Urbasonstoßtherapie vor Biopsie.	42
Tabelle 16:	Outcome bei Urbasonstoßtherapie nach Biopsie.	43
Tabelle 17:	Outcome bei Urbasonstoßtherapie vor und nach Biopsie.	43
Tabelle 18:	Wechsel der Medikationsregime.	45

Abkürzungsverzeichnis

1/nl	Eins pro Nanoliter
ATG	Antithymozytenglobulin
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Glukosespiegel im Blut
CMV	humanes Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CyA	Cyclosporin A
Dm	Diabetes mellitus (Typ I oder Typ II; Dml oder DmII)
g/dl	Gramm pro Deziliter
HbA1c	Glykohämoglobin
HLA	Human Leucocyte Antigen
m	männlich
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/g	Milligramm pro Gramm
ml/min	Milliliter pro Minute
MMF	Mycophenolatmofetil
OKT3®	Muromonab-CD3, monoklonaler Antikörper
PAK	Pankreas- nach Nierentransplantation
PNTx	kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
PTx	Pankreastransplantation
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for Social Science
Tac	Tacrolimus
U/l	Unit pro Liter
w	weiblich

Abstrakt

Die diabetische Nephropathie ist eine der bedeutsamsten Komplikationen bei einem Diabetes mellitus Typ I (DmI). In diesem Zusammenhang stellt die kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation (PNTx) eine wichtige Behandlungsmethode dar. Ihr Vorteil liegt in einer immunologischen Identität der Transplantate, die eine bessere immunologische Anschlusskontrolle, weniger Transplantatversagen und damit eine geringere Mortalität der Patienten impliziert. Jedoch stellt die Etablierung einer generalisierbaren immunsuppressiven Medikation noch immer eine Herausforderung dar und es ist unklar, von welchen Faktoren das Transplantat- und Patientenüberleben beeinflusst wird.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Datensätze von 244 Typ-I-Diabetikern, die sich im Zeitraum von 1995 bis 2010 einer Pankreastransplantation (PTx) oder einer kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation unterzogen haben, ausgewertet. Die maßgebliche Fragestellung war dabei, ob sich Unterschiede im Outcome für die Patienten in Abhängigkeit vom immunsuppressiven Medikationsregime mit Tacrolimus (Tac) oder mit Cyclosporin A (CyA) ergeben und welche Einflussfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben bestehen.

Auf Basis der ausgewerteten Daten zeigt sich zwischen den Tacrolimus- und Cyclosporin A-basierten Medikationsregimen kein signifikanter Unterschied in der Überlebensdauer der Patienten. Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich für die Laborparameter Lipase, Harnstoff und Hämoglobin finden. Sie sind in der CyA-Gruppe gegenüber der Tac-Gruppe erhöht. Bezüglich des Transplantatüberlebens konnten die kalte Ischämiezeit, der Kreatininwert am Entlassungstag und der Harnstoffwert am Entlassungstag als signifikante Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben identifiziert werden. Das Alter des Transplantatempfängers war der einzige Parameter, der mit dem Patientenüberleben negativ korrelierte.

Auf Grundlage der Ergebnisse kann nicht gesagt werden, dass ein Medikationsregime dem anderen überlegen ist. Die Berücksichtigung der identifizierten Einflussfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben könnte zu einer Verbesserung des Outcomes beitragen. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um eindeutige Empfehlungen für ein generalisierbares Medikationsregime abgeben zu können.

Abstract

Diabetic nephropathy is one of the most significant complications in cases of type I diabetes mellitus. In this context, simultaneous pancreatic kidney transplantation is an important treatment method. Its advantage lies in an immunological identity of the transplants resulting in a better immunological follow-up. It implies fewer transplant failures and thus a lower mortality of the patients. However, the establishment of a generalized immunosuppressive medication is still a challenge and factors that influence the survival of transplants and patients are not clearly defined.

In the present work, the data sets of 244 type I diabetics who underwent a pancreatic after kidney transplantation or a simultaneous pancreatic kidney transplant during the period from 1995 to 2010 were evaluated. The decisive question was whether differences in the outcome for the patients depend on the immunosuppressive medication regimen with Tacrolimus or with Cyclosporin A and which factors have an impact on transplant and patient outcome.

On the basis of the evaluated data, there was no significant difference in patient survival between Tacrolimus and Cyclosporin A based drug regime. Statistical significant differences could be found for the lipase, urea and hemoglobin levels. All are increased in the Cyclosporin A group compared to the Tacrolimus group. The duration of cold ischemia time, the creatinine value and the urea value on the day of hospital discharge were significant risk factors for an impaired survival of the pancreas graft. The age of the transplant recipient correlated negatively with the patient survival.

On the basis of the results, it can not be said that one medication regimen is superior to the other. Certain factors that influence both the transplant and the patient survival were identified, which might contribute to improvement of the outcome. Further studies are necessary to provide clear recommendations for a generalized medication regimen.

1 Einleitung

Bei Diabetes mellitus (Dm) handelt es sich um ein hochkomplexes chronisches Erkrankungsbild, für das sich eine Behandlung etabliert hat, die darauf abzielt, das Risiko für das allgemeine systemische Auftreten von Folgeerkrankungen zu reduzieren. Ursächlich für den Diabetes mellitus ist eine Störung des Glukosestoffwechsels im Körper, die zu hyperglykämischen Episoden führen kann. Derartige Episoden können, selbst wenn sie asymptomatisch verlaufen, gravierende Folgen für nahezu alle Organsysteme haben. Dazu zählen insbesondere das vaskuläre System, das Nervensystem, Augen, Nieren, Mund und Zahnfleisch sowie die Knochensubstanz. Allgemein wird zwischen einem Diabetes mellitus des Typs I und II (DmI bzw. DmII) unterschieden. Der Typ I wird durch einen nicht näher spezifizierten Untergang der insulinsekretierenden β -Zellen des Pankreas verursacht. Dieser hat letztendlich zur Folge, dass das Pankreas kein Insulin mehr produzieren kann, wobei das körpereigene Immunsystem maßgeblich am Zelltod beteiligt zu sein scheint. Der Typ-II-Diabetes entsteht vor dem Hintergrund einer langfristig abnehmenden Insulinsekretion infolge zunehmender Insulinresistenz. Andere Diabetestypen werden beispielsweise auf Gendefekte oder Drogenmissbrauch zurückgeführt (1). In der vorliegenden Arbeit liegt der Fokus auf DmI.

Allgemein kann ein diagnostizierter Diabetes auf invasive und nicht invasive Art behandelt werden. Eine invasive Therapieoption ist die Pankreastransplantation, für die die Behandlungsergebnisse lange Zeit als unbefriedigend galten (2). Aus diesem Grund hat sich historisch die kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation (PNTx) als Goldstandard durchgesetzt, die erstmals im Jahr 1966 durch Lillehei und Kelly durchgeführt wurde (3). Dabei ist die klassische Indikation für eine PNTx bei einem juvenilen Typ-I-Diabetiker mit negativem C-Peptid und terminaler Niereninsuffizienz gegeben. Zusätzlich wurden auch Patienten mit einer Kreatinin-clearance ab 40 ml/min für eine derartige Transplantation evaluiert, da dies zu einer niedrigeren perioperativen Mortalität und einem verbesserten Langzeitüberleben führte (4, 5).

Um die langfristige Verträglichkeit der Transplantate zu sichern beziehungsweise eine Explantation infolge einer massiven Rejektion zu verhindern, wurden im Laufe der Zeit verschiedene Substanzen hinsichtlich ihres immunsuppressiven Potenzials charakterisiert. Mit der Beschreibung von Cyclosporin A (CyA) Anfang der 1980er-Jahre wurde erstmalig die Transplantation extrarenaler abdomineller Organe möglich (6). Tacrolimus

(Tac) wird in diesem Zusammenhang zur Immunsuppression und Prävention der Rejektion seit 1994 eingesetzt (7). Die Langzeitfolgen einer Immunsuppression mit diesen Präparaten sind bisher noch aktuelle Forschungsgegenstände (8–10).

1.1 Diabetes mellitus Typ I

Der Diabetes mellitus gilt als eine der häufigsten Erkrankungen des Menschen, wenn nicht als die häufigste Erkrankung überhaupt (11). Gleichzeitig wird Dm und den Folgeerkrankungen ein Viertel aller Todesfälle auf der Welt zugeschrieben (12). Allen Dm-Formen gemeinsam ist die Tatsache, dass der Serumglukosespiegel ständig erhöht ist (Hyperglykämie), was auf eine Unfähigkeit des Organismus zurückgeführt werden kann, über die Ernährung aufgenommene Kohlehydrate physiologisch zu metabolisieren. Bei Vorliegen einer DmI-Erkrankung beziehungsweise einer juvenilen Dm-Erkrankung muss dem Körper von außen Insulin zugeführt werden, um den Glukosespiegel zu regulieren. Der DmI wird mutmaßlich durch einen Untergang der insulinsekretierenden Zellen des Pankreas aufgrund von pathologischen Autoimmunprozessen verursacht (13, 14).

1.1.1 Epidemiologie

Die Epidemiologie des DmI bei Kindern und Jugendlichen wird ausführlich in der sechsten Ausgabe der Veröffentlichungen der International Diabetes Federation beschrieben (15). Darin wurden Daten aus etwa 45 Prozent aller Länder weltweit zusammengetragen. Trotz der Tatsache, dass eine DmI-Erkrankung auch im höheren Alter entstehen kann, werden die meisten Erkrankungsfälle im Kindes- und Jugend- beziehungsweise frühen Erwachsenenalter beobachtet (16, 17). Dabei besteht eine wesentliche Schwierigkeit darin, den DmI von bestimmten Formen des DmII zu differenzieren, die ebenfalls eine exogene Insulinapplikation erfordern.

Die weltweit geringste Inzidenz für DmI bei jungen Erwachsenen (15 bis 19 Jahre) wird aktuell für Mauritius mit 1,1 pro 100.000 Personen pro Jahr angegeben (18). Demgegenüber liegt sie mit 39,9 pro 100.000 Personen und Jahr in Estland am höchsten (19). Wird dagegen die Gruppe der 70- bis 79-Jährigen betrachtet, findet sich die weltweit niedrigste Inzidenz in Spanien mit 0,8 pro 100.000 Personen und Jahr (20) und die höchste in Schweden mit jährlich 55 Personen pro 100.000 (21). Gleichzeitig ist die Inzidenz in vielen Ländern im Alter von 0 bis 14 Jahren höher als im Alter zwischen 15

und 19 (22, 23). Darüber hinaus zeigt sich ein Unterschied in der geografisch differenzierten Inzidenzhöhe, wie ein aktueller Review (24) diesbezüglich ausführt. Diese geografische Korrelation ist in Abbildung 1 beispielhaft für die Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen dargestellt.

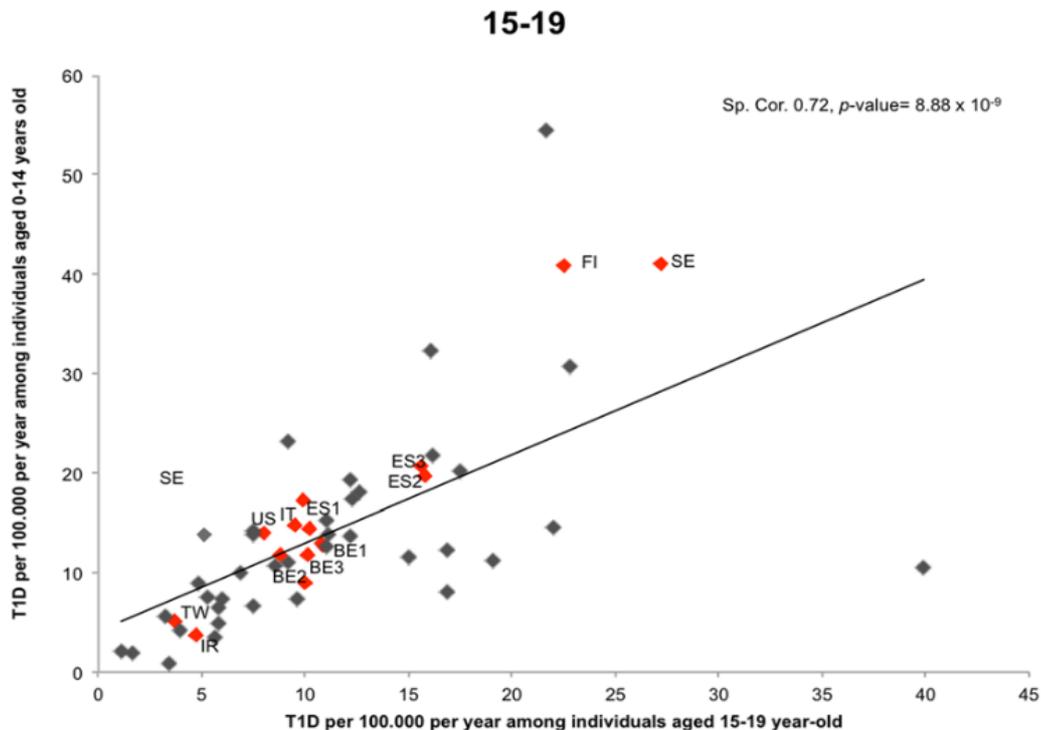


Abbildung 1: Inzidenz des Dml unter 15- bis 19-Jährigen in verschiedenen Staaten. Abbildung entnommen aus (24: 11). Die Buchstaben repräsentieren: TW: Taiwan; IR: Irland, US: Vereinigte Staaten, BE: Belgien, ES: Estland, FI: Finnland und SE: Schweden.

Darüber hinaus ist die Erkrankungsinzidenz für das männliche Geschlecht höher als für das weibliche. Das Geschlechterverhältnis wird mit 1,47 (Männer/Frauen) angegeben (24).

Schätzungen bezüglich der Epidemiologie in Deutschland gehen davon aus, dass es in der Bundesrepublik etwa 6 Millionen Diabetiker gibt (25). Gleichzeitig gibt es keine zentralen Stellen, die systematisch das Auftreten des Dml erfassen. Dementsprechend geht die Deutsche Diabetes Gesellschaft in Schätzungen aus dem Jahr 2004 (26) davon aus, dass in der Bundesrepublik fünf Prozent aller Diabetiker unter einem Typ-I-Dm leiden, wobei auch sie hervorheben, dass die Abgrenzung zum DmII mitunter schwer ist.

1.1.2 Ätiologie

Auch wenn die Entstehung des Dml nach wie vor nicht vollständig verstanden ist, scheint festzustehen, dass die Erkrankung auf einem Zusammenspiel von genetischen, epigenetischen und umweltassoziierten Faktoren beruht (27).

Lediglich zehn bis 15 Prozent der neu diagnostizierten Dml-Patienten weisen eine positive Familiengeschichte der Erkrankung auf. Jedoch können erbliche Faktoren für die Entstehung der Erkrankung angenommen werden, da das durchschnittliche Prävalenzrisiko bei Kindern eines Dml-Patienten bei etwa sechs Prozent und bei Geschwistern bei etwa sieben Prozent liegt, wobei das Krankheitsrisiko mit 12 bis 67,7 Prozent bei Zwillingen von Dml-Patienten besonders hoch liegt, wenn es mit dem der Gesamtbevölkerung (0,4 Prozent) verglichen wird. Dementsprechend stellt sich Dml als eine Erbkrankheit dar (28, 29). Darüber hinaus beträgt das relative Erkrankungsrisiko für Geschwister etwa 15 Prozent, was sich mit anderen vererbaren Autoimmunerkrankungen deckt (29, 30).

Weiterhin wurden bei Dml-Patienten verschiedene epigenetische Modifikationen (Epimutationen) der Genexpression nachgewiesen, die einen wichtigen Beweis für das komplexe Zusammenspiel von genetischen und umweltbedingten Faktoren liefern. Diese Epimutationen beziehen sich vorrangig auf epigenetische Phänomene wie eine veränderte DNA-Methylierung, Histonmodifikationen und microRNA-Dysregulationen, die zu einer Veränderung der Genexpression beitragen (31).

Die derzeit am stärksten diskutierten Gene, die zu einer Entstehung des Dml beitragen sollen, sind die Gene der HLA-Klasse-II-Allele, die bis zu 50 Prozent des genetischen Dml-Risikos ausmachen sollen. Für die HLA-Klasse-I-Gene wird eine starke positive Korrelation zwischen der Entstehung von Dml und dem B*39-Allel berichtet (32). Darüber hinaus scheinen mehrere Nicht-HLA-Loci zum Erkrankungsrisiko durch kleinere Effektgrößen beizutragen. Zu diesen gehören unter anderem das Insulin-Gen, CTLA4, PTPN22, Interleukin-2-Rezeptor-A, das Lektin CLEC16A, der Th1-Transkriptionsfaktor STAT4, die Tyrosinphosphatase PTPN2 und andere kürzlich entdeckte Loci (33, 34).

Die Präsentation von β -Zell-Antigenen zählt zu den initialen Ereignissen der Dml-Pathogenese. Dabei ist das primäre Antigen für die Zellen des Immunsystems das Insulin, was die Differenzierung von dendritischen Zellen und die Aktivierung von T-Zellen

anzustoßen scheint (35). Darüber hinaus sind verschiedene Zytokine, zu denen unter anderem Interleukin-1 β , der Tumornekrosefaktor- α und das Interferon- γ gehören, in das Krankheitsgeschehen involviert. Diese führen zusammen mit den aktivierten Zellen des Immunsystems zu einem Untergang der insulinsekretierenden Zellen des Pankreas und tragen so zur Entstehung des Dml bei (36). Die Zerstörung wird durch Infiltration der Langerhansschen Inseln durch dendritische Zellen, Makrophagen und T-Lymphozyten verursacht. Dabei werden durch das Einwandern der Immunzellen spezifisch insulinproduzierende β -Zellen zerstört, während glukagonproduzierende oder somatostatinbildende Zellen unbeeinflusst bleiben. Eine verlängerte Exposition gegenüber den beschriebenen Zytokinen führt zu einer verminderten Kapazität von β -Zellen hinsichtlich der Insulinsekretion und auf lange Sicht zur Zerstörung der Zellen durch Apoptose beziehungsweise Nekrosen (37, 38).

Wie bereits beschrieben, ist die Inzidenz der Dml-Erkrankung in den frühen Lebensjahren am höchsten, jedoch beginnt der zugrunde liegende Autoimmunprozess meist, bevor die Krankheit selbst diagnostiziert wird. Dieser kann durch die Anwesenheit von Autoantikörpern im Blutserum nachgewiesen werden, die sich gegen Dml-spezifische Antigene richten. Die vier wichtigsten Autoantigene sind das Insulin selbst, die Glutaminsäuredecarboxylase (65-kDa-Isoform, GAD65), das Insulin-Autoantigen 2 (eine intrazelluläre Phosphatase) und der Zinktransporter 8 (39, 40). Die Autoantikörper sind Marker der T-Lymphozyten-vermittelten β -Zell-Zerstörung, wobei sowohl CD4- (Helfer) als auch CD8-positive (zytotoxische) T-Lymphozytenuntergruppen an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Erstere erkennen extrazelluläre Antigene und vermitteln durch Zytokinfreisetzung inflammatorische Prozesse, während letztere auf endogen synthetisierte Antigene reagieren und die Zielzellen direkt töten können (39). Bis zum Zeitpunkt der Diagnose sind bereits die meisten β -Zellen abgestorben. Aus diesem Grund sind die Vorhersage und die Prävention von Dml von entscheidender Bedeutung für die Prognose der Patienten, wobei einige die Hoffnung äußern, dass eine bessere Kenntnis der genetischen Grundlagen des Dml diese erheblich erleichtern werden (41).

1.1.3 Erkrankungsfolgen mit Fokus auf Nephropathien

Infolge der verminderten beziehungsweise vollständig ausbleibenden Insulinproduktion ist, wie bereits erwähnt wurde, die Serumkonzentration der Glukose beständig erhöht, was hyperglykämische Verhältnisse in nahezu allen Organsystemen hervorruft. Dabei

gibt es zwischen den verschiedenen Dm-Typen nur marginale Unterschiede in den systemischen Folgen einer Erkrankung, da letztlich sowohl DmI- als auch DmII-Formen zu einer Schädigung der Organsysteme aufgrund der Hyperglykämie führen. Die häufigsten Dm-assoziierten Komplikationen sind in Tabelle 1 gelistet.

Tabelle 1: Dm-assoziierte Komplikationen. Eigene Darstellung in Anlehnung an (42).

Komplikation	Prävalenz
Diabetische Nephropathien	27,8 %
Kardiovaskuläre Komplikationen	26,8 %
Diabetischer Fuß	22,9 %
Diabetische Augenerkrankungen	18,9 %
Apoplex	6,6 %

Anhand der Tabelle ist ersichtlich, dass die Auswirkungen einer Dm-Erkrankung äußerst vielfältig und gerade über längere Zeiträume meist nur schwierig handhabbar sind. Nichtsdestotrotz sind die Komplikationsraten bei Dm-Erkrankten mit Bezug auf Amaurosis (43) und Amputationen (44) sowie bei Schwangerschaften (45) seit den 1990er-Jahren rückläufig. Dies ließ sich allerdings mit Bezug auf schwere Erkrankungen wie Nephropathien (46) und kardiale Erkrankungen (47) nicht feststellen.

Der Diabetes mellitus ist in der Bundesrepublik Deutschland in etwa der Hälfte aller Fälle die Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz (48). Nach einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2005 gehen 6,6 Prozent dieser Erkrankungen auf einen DmI und die verbleibenden 93,4 Prozent auf eine DmII-Erkrankung zurück (49).

Die typische Läsion in den Nieren von Dm-Patienten wird auch als Kimmelstiel-Wilson-Glomerulosklerose bezeichnet. Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen einer Albuminurie, Hypertonie und progredierendem Nierenversagen. Der Pathomechanismus der Nierenschädigung beruht auf einer Hypertonie in der Aorta, der sich durch eine Dilatation der Vas afferens auf die glomeruläre Mikrozirkulation auswirkt. Diese Druckerhöhung wird durch das vasoaktive Angiotensin zusätzlich verstärkt, indem es eine Konstriktion des Vas efferens vermittelt. Aus diesem Grund haben Angiotensinrezeptor-

antagonisten eine renoprotektive Wirkung. Infolge der höheren wirksamen Drücke in den Glomeruli kommt es zu einem vermehrten Übertritt von Proteinen wie Albumin und höhermolekularen Serumproteinen in das renale Filtrat. Diese Proteine werden in den Tubulusepithelien gespeichert, wo sie zu einer weiteren Ausschüttung von Angiotensin II beitragen. Diese Faktoren führen letztendlich zu einer fibrotischen Gewebsveränderung der Nieren und langfristig zu deren Funktionsausfall. Dabei ist zu beobachten, dass die Progression der fibrotischen Gewebsveränderung besser mit dem Funktionsverlust korreliert als die Veränderungen der Glomeruli selbst (49). Die sklerotischen Veränderungen der Nierengewebe sind in Abbildung 2 illustriert.

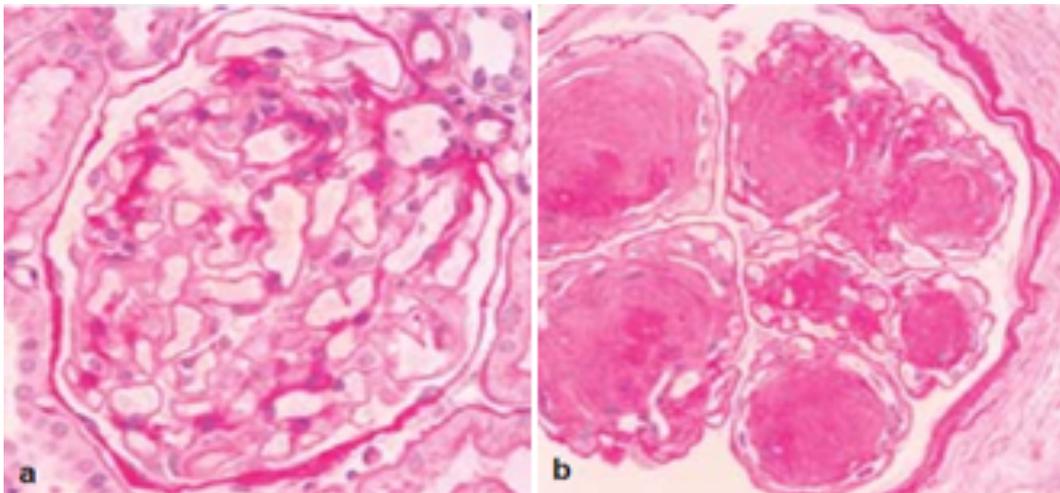


Abbildung 2: (a) Normales Nierengewebe und (b) Kimmelstiel-Wilson-Läsion mit sklerotischer Gewebsveränderung der Bowmannschen Kapsel. Abbildung entnommen aus (49: 139).

Die sich auf Grundlage des Dm entwickelnde Nephropathie verläuft in verschiedenen Stadien (Tabelle 2).

Tabelle 2: Stadien der diabetischen Nephropathie. Tabelle modifiziert nach (50: 101).

Stadium	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)	Albumin-Kreatininquotient im Urin (mg/g)	Bemerkung
Nierenschädigung mit normaler Funktion			S-Kreatinin im Normbereich, Blutdruck normal oder steigend, raschere
1a Mikroalbuminurie	> 90	20-200 (m); 30-300 (w)	

1b Makroalbuminurie	> 90	> 200 (m); > 300 (w)	Progression von Folgeerkrankungen
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)			S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht,
2 leichtgradige NI	60 - 89	> 200 (m); > 300 (w)	Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämieeigung, rasche
3 mäßiggradige NI	30 - 59	abnehmend	Progression weiterer Folgeerkrankungen wie Neuropathien
4 hochgradige NI	15 - 29	abnehmend	
5 terminale NI	< 15		

1.2 Pankreas-Nieren-Transplantation

Da eine Diabetes-Erkrankung häufig eine terminale Niereninsuffizienz zur Folge hat, wurden chirurgische Behandlungsverfahren entwickelt, deren Ziel es ist, das Überleben und einen positiven Outcome für die betroffenen Patienten zu erreichen. In diesem Zusammenhang kann eine diabetische Nephropathie eine Indikation für eine kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation (PNTx) darstellen. Eine solche Transplantation wurde erstmals im Jahr 1966 durch Kelly und Kollegen an der Universität von Minnesota durchgeführt. Retrospektiv konnten die Forscher zeigen, dass nach einer erfolgreichen Transplantation keine exogene Gabe von Insulin mehr nötig war (3). Weiterhin kann in bis zu 80 Prozent der Fälle eine vollständige Normalisierung des Glukosestoffwechsels erreicht werden (51). Die PNTx gilt in den USA seit den 1980er-Jahren als Standardbehandlung für niereninsuffiziente Dml-Patienten; in der Bundesrepublik Deutschland ist dies seit etwa Mitte der 1990er-Jahre der Fall (52). Weitere Fortschritte in der PNTx führten dazu, dass das 1-Jahres- und 5-Jahres-Transplantatüberleben heute mit dem von anderen komplexen, transplantierten Organen wie Leber oder Herz vergleichbar ist (53). Diese Fortschritte, zu denen insbesondere eine verbesserte Operationstechnik, Verfahren der Immunsuppression, die Auswahlkriterien von Spendern und Empfängern sowie die Überwachung der Transplantate beispielsweise über Biopsien gehören, haben dazu geführt, dass innerhalb einer Dekade (1999-2009) das Patientenüberleben (1

Jahr: 90 % vs. >96%; 5 Jahre: 80% vs. 85%) und das Transplantatüberleben (1 Jahr: 82% vs. 89%; 5 Jahre: 65% vs. 71%) gestiegen sind (54).

In den meisten Fällen stammen das zu transplantierende Pankreas und die Nieren vom selben Spender. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der immunologischen Identität der Organe. Jedoch ist es aufgrund des Mangels an Spenderorganen nötig und auch möglich, die Organe verschiedener Spender zu transplantieren. Denkbar wäre hier beispielsweise die Post-mortem-Spende eines Pankreas, während die Niere von einem lebenden Spender stammt (55). In der historischen Rückschau stellt sich die alleinige Transplantation eines Pankreas beziehungsweise einer Niere als umstrittene Behandlungsoption dar (56, 57). Zur Minimierung diabetischer Komplikationen werden von den US-amerikanischen Transplantationszentren eine Kreatinin-Clearance von weniger als 40 ml/min (58) und ein Serum-Kreatinin-Spiegel von mehr als 3 mg/dl (59) als Indikationen für eine PNTx empfohlen. Die Länder der Eurotransplant-Region sind zwar bestrebt, ähnliche Indikationen für die kombinierte Transplantation zu etablieren, jedoch stellt die Organknappheit hierfür eine entscheidende Limitation dar (60).

Die Immunsuppressionsprotokolle für die PNTx folgen vergleichbaren Mustern wie die anderer Organtransplantationen. Gemeinhin wird angenommen, dass die Empfänger eines Pankreastransplantats ein höheres Immunsuppressionsniveau benötigen, das mutmaßlich mit einer höheren Immunogenität des Pankreas oder dem Autoimmunstatus der Empfänger zusammenhängt (61). In den meisten Transplantationszentren erhalten die Organempfänger eine Induktionstherapie mit Antithymozytenglobulin (ATG), einem polyklonalen Antikörper oder monoklonalen Antikörpern wie Alemtuzumab oder Basiliximab (62, 63). Im Rahmen der Erhaltungstherapie erfolgt bei mehr als 80 Prozent der Patienten darüber hinaus eine Gabe von Tacrolimus und Mycophenolatmofetil (MMF) (53, 64). Weiterhin werden Steroide in mehr als 60 Prozent aller Fälle eingesetzt (53). Abbildung 3 zeigt die aktuellen US-amerikanischen Trends in der Etablierung der Immunsuppressionsregime.

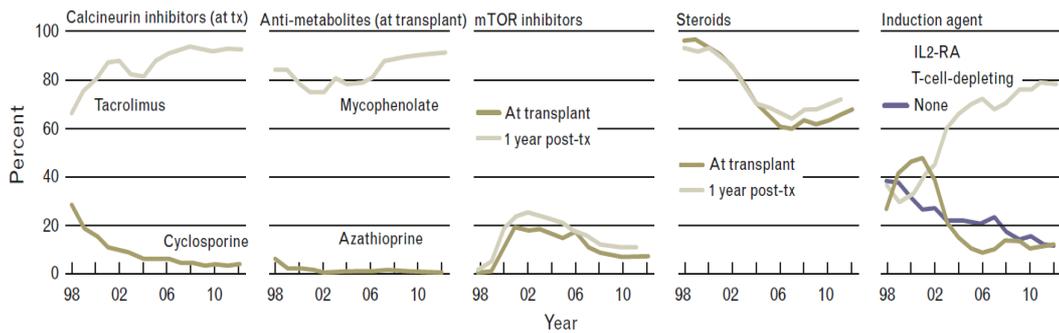


Abbildung 3: Anwendung einzelner Immunsuppressionsregime nach PNTx. Abbildung entnommen aus (61: 96).

Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass die Steroidtherapie, trotz eines großen Nebenwirkungsprofils des Wirkstoffs, wieder zugenommen hat (61). Insgesamt zeigt sich, dass die Standardimmunsuppressionstherapie mit Tacrolimus, MMF und Steroiden zu einer guten Transplantatüberlebensrate innerhalb des ersten Jahres von über 90 Prozent führt (65).

Im Fokus der vorliegenden Dissertation steht die vergleichende medikamentöse Therapie von Patienten, die sich einer PNTx oder PTx unterzogen haben, mit Tacrolimus und Cyclosporin A. Bei diesen Substanzen handelt es sich um Langzeit-Calcineurininhibitoren. Jedoch gibt es Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen der Applikation dieser Präparate und einer Transplantatglomerulopathie nahelegen, die zu einer direkten β -Zelltoxizität beziehungsweise zum Transplantatversagen führen sollen (66, 67). Als Alternative zu Langzeit-Calcineurininhibitoren wird beispielsweise der Wirkstoff Belatacept diskutiert, der keine nephrotoxischen Effekte vermitteln soll (68). Mujtaba und Kollegen (69) beschrieben anhand von zwei Patienten, die von einer Tacrolimus- auf eine Belatacept- und Sirolimusmedikation umgestellt wurden, dass es in beiden beschriebenen Fällen möglich war, die Patienten sicher von Tacrolimus zu entwöhnen, und es zu einer merklichen Verbesserung der renalen Funktion unter dem neuen Medikationsregime kam. Demgegenüber muss jedoch angemerkt werden, dass Belege für die Vorteile einer Belataceptmedikation gegenüber einer Medikation mit Langzeit-Calcineurininhibitoren noch ausstehen.

Darüber hinaus werden Steroide in der immunsuppressiven Therapie eingesetzt. Jedoch ist diese Substanzklasse mit zahlreichen Nebenwirkungen assoziiert. Zu diesen zählen insbesondere Adipositas, Muskelerkrankungen, Veränderungen des Knochenstoffwechsels, Hypertonie, Hyperlipidämie und Hyperglykämie, die jede für sich eine

ernst zu nehmende Komplikation nach einer PNTx darstellen kann (70). Auch hier muss jedoch bemerkt werden, dass belastbare statistische Daten zu den Komplikationen, die durch die Steroidgabe verursacht werden, bislang nicht vorliegen. Auf Basis der verfügbaren Literatur zu Nierentransplantationen kann jedoch geschlussfolgert werden, dass das Absetzen der Steroide im Zuge des immunsuppressiven Behandlungsregimes mit großer Vorsicht erfolgen sollte (71). Als Alternativen zu einer Medikation mit Steroiden kann auf die bereits erwähnten Alternativen wie MMF, Tacrolimus oder Präparate zur Antikörperinduktion verwiesen werden.

Eine der bedeutsamsten Komplikationen der PNTx besteht in der Rejektion der Transplantate. Eine umfangreiche Untersuchung diesbezüglich wurde kürzlich von Niederhaus und Kollegen (72) veröffentlicht. In dieser untersuchten sie die Inzidenz, Risikofaktoren und den Outcome nach einer Rejektion des Pankreastransplantats. Anhand einer Kohorte von 162 Patienten konnte ein Jahr nach der Transplantation durch humorale beziehungsweise akute zelluläre Rejektionen ein Transplantatverlust bei 21 Prozent der Patienten beobachtet werden. Dabei traten die zelluläre und die humorale Rejektion zu etwa gleichen Anteilen auf. Besonders häufig wurde in dieser und einer anderen Studie von Dong et al. (73) die Rejektion beobachtet, wenn es sich um eine nicht primäre kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation oder eine alleinige Pankreastransplantation handelte, wenn Spender und Empfänger unterschiedliche Ethnien aufwiesen und wenn der Spender ein höheres Alter aufwies (72, 73). Eine Rejektion des Transplantats kann außerdem durch demographische Parameter des Spenders und/oder Empfängers (Alter, Geschlecht, BMI), durch präoperative (z.B. Dialysedauer, Erkrankungsdauer), intraoperative (z.B. Ischämiezeit) und postoperative (z.B. Blutwerte) Parameter beeinflusst werden (96-102). Ein Einfluss dieser Parameter auf das Outcome der Patienten konnte ebenfalls in mehreren Studien bereits demonstriert werden (96-102).

Zur Abklärung einer akuten Rejektion stellt die perkutane Transplantatbiopsie heutzutage die einzige verfügbare Möglichkeit dar. Mit ihr ist es möglich, den Schweregrad der Rejektion zu bestimmen und zu ermitteln, ob es sich um eine zelluläre oder humorale beziehungsweise eine Mischform aus beiden handelt. Am häufigsten wird dabei heute eine perkutane, ultraschallgestützte Biopsie des Pankreasparenchyms durchgeführt, bei der es sich um ein weitestgehend sicheres und komplikationsarmes Verfahren handelt (74, 75). Zur histologischen Klassifizierung akuter Rejektionen wurde von Drachen-

berg und Kollegen im Jahr 1997 ein Schema erarbeitet und vorgeschlagen, das sich als effektiv und genau erwies (76). In den folgenden Jahren wurde eine histologische Klassifizierung der chronischen Rejektionen beschrieben (77). In der 2008 von Drachenberg et al. dargelegten neuen Klassifikation der Pankreasrejektion wird, in Anlehnung an die Banff-Klassifikation des Nierentransplantats, eine entsprechende in drei Schweregrade unterteilte Banff-Klassifikation des Pankreastransplantats vorgeschlagen (78). In der vorliegenden Arbeit wird die Drachenberg-Klassifikation verwendet, da die Daten aus den Jahren 1995 bis 2010 stammen und die Diagnosen in dieser Klassifikation eingeteilt sind. Das Schema der akuten Rejektion ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Drachenberg-Klassifikation zur Einteilung der Pankreasrejektion. Eigene Übersetzung nach (76).

Grad	Beschreibung
Grad 0	Unauffälliges Pankreasparenchym ohne inflammatorische Infiltrate.
Grad I	Spärliche, rein septale mononukleäre inflammatorische Infiltrate. Keine venöse Endotheliitis oder azinäre Beteiligung identifiziert.
Grad II	Rein septale Inflammation mit venöser Endotheliitis (Anlagerung von Lymphozyten an das Endothel mit assoziierter endothelialer Schädigung und Anhebung des Endothels von der Basalmembran). Beim Fehlen einer venösen Endotheliitis, sollten mindestens drei der folgenden vier histologischen Merkmale vorhanden sein: a) septale inflammatorische Infiltrate, die aus einer gemischten Population kleiner und großer („aktivierter“) Lymphozyten bestehen, b) Eosinophile, c) azinäre Inflammation in wenigen (bis zu zwei) Fokussen*, d) duktale Inflammation (Permeation inflammatorischer Zellen durch die duktale Basalmembran).
Grad III	Septale inflammatorische Infiltrate, die aus einer gemischten Population kleiner und großer („aktivierter“) Lymphozyten bestehen, die mit einer azinären Inflammation in multiplen (drei oder mehr) Fokussen* assoziiert ist. Eosinophile, venöse Endotheliitis, duktale Inflammation und der Nachweis einzelner azinärer Zellschäden können je nach Materialprobe gesehen werden. Letzteres manifestiert sich als zellulärer Ausfall oder Nekrose.

Grad IV Arterielle Endotheliitis und/oder nekrotisierende Arteritis (Vaskulitis). Die in Grad III beschriebenen Merkmale sind in der Regel vorhanden.

Grad V Ausgedehnte azinäre lymphoide oder gemischt-inflammatorische Infiltrate mit multizellulärer fokaler oder zusammenlaufender azinärer Zellnekrose. Je nach Materialprobe können vaskuläre und duktale Läsionen nachgewiesen werden.

* Inflammatorischer Fokus ist definiert als eine Ansammlung von mindestens zehn mononukleären Zellen

Abbildung 4 zeigt die histologischen Veränderungen des Pankreasgewebes bei einer Rejektion nach Transplantation.

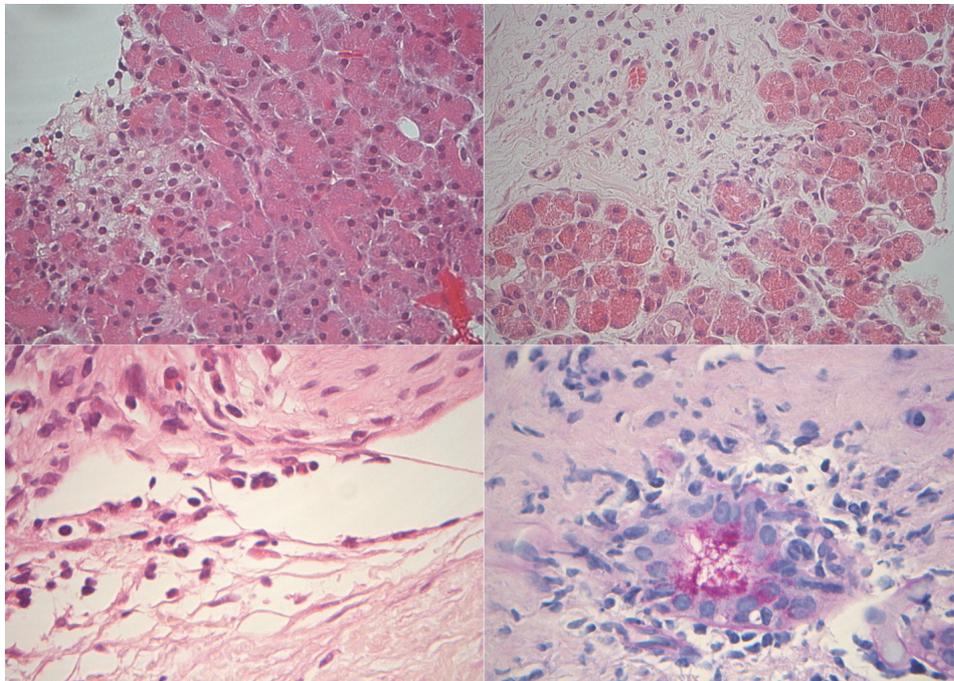


Abbildung 4: Pankreasgewebe und fortschreitende fibrotische Veränderungen. Oben links: keine Rejektion; oben rechts: Drachenberg Grad I; unten links: Drachenberg Grad III und Endotheliitis; unten rechts: Drachenberg Grad III und Duktitis (zur Verfügung gestellt durch das Institut für Pathologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin).

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Es wurden die Datensätze von Patienten zusammengetragen, die in der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum eine Pankreas- oder kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation erhielten.

Aus diesen Datensätzen wurden demographische und klinische Daten extrahiert und daraufhin untersucht, ob es Unterschiede im Outcome für Patient und Pankreastransplantat unter einer immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus oder Cyclosporin A gibt. Lassen sich Unterschiede zwischen den Medikationsregimen bezüglich der Überlebensdauer der Patienten, der Indikation zur Transplantatbiopsie und der Laborparameter finden?

Weiterhin wurde untersucht, ob Einflussfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben identifiziert werden können und wenn ja, welche Auswirkungen diese Faktoren haben.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie, für die eine Datenextraktion aus Patientenakten der Charité – Universitätsmedizin Berlin erfolgte. Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin liegt vor (EA4/049/20).

2.2 Patienten und Datenextraktion

2.2.1 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz infolge eines Dml im Zeitraum von April 1995 bis September 2010 eine Pankreastransplantation (n = 3) oder eine kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation (n = 241) erhielten und hierfür in der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt, jährlich nachuntersucht oder bei Verdacht auf Verschlechterung der Transplantatfunktion zur Diagnostik und Therapie stationär aufgenommen wurden. Der Beobachtungszeitraum für die Datenerhebung wurde am 31.12.2012 für beendet erklärt. Der Datensatz wurde vom Autor der vorliegenden Arbeit auf Basis elektronischer Patientenakten (MedVision™ und SAP®) zusammengestellt und durch im Zentralarchiv der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Papierform verfügbaren Patientenakten ergänzt. Gedruckte und elektronische Daten wurden dazu in einer eigens angelegten Datenbank des Statistikprogramms SPSS von IBM® gesammelt und nach doppeltem Abgleich mit den ursprünglichen Dokumenten als Basis der Auswertung genutzt. Der Datensatz umfasst Informationen zu 244 Patienten mit insgesamt 251 Transplantationen, wobei keinerlei Einschränkungen bezüglich des Geschlechts, Alters oder sonstiger klinischer beziehungsweise demographischer Charakteristika vorgenommen wurden. Da nicht alle erwarteten Charakteristika der Stichprobe anhand der Datenlage gleichermaßen für jeden Patienten verfügbar waren, umfasst jeder Datensatz unterschiedlich viele Informationen. Daten, die sich nachträglich nicht mit hinreichender Genauigkeit ermitteln lassen konnten, wurden in der SPSS-Datenbank dementsprechend mit „999“ oder „NA“ als fehlend gekennzeichnet.

2.2.2 Erhebungsumfang

Der Datensatz jedes Falles umfasst 356 Variablen. Dazu zählen sowohl demographische als auch klinische Parameter, unter anderem das Alter, Geschlecht, vorausgegangene Dialysebehandlungen und die Art der durchgeführten Transplantation (PNTx oder PTx). Weiterhin sind Angaben zu transplantationsrelevanten Charakteristika wie der Cytomegalievirusstatus oder zu den humanen Leukozytenantigenen (HLA) enthalten. Bei Patienten mit dem Verdacht einer Rejektion des Pankreastransplantats wurden Biopsien durchgeführt. Dabei wurden verschiedene Blutparameter jeweils am Aufnahme- tag, am Punctionstag, 5, 10 und 15 Tage nach der Punction sowie am Entlassungstag erhoben. Die auswertungsrelevanten Blutparameter sind dabei die HbA1c-, Lipase-, Kreatinin-, Hämoglobin- und Harnstoffwerte, die Höhe des C-reaktiven Proteins sowie die Leukozytenzahl. Der Datensatzes beinhaltet die Angaben zum jeweiligen Medikationsregime (Tacrolimus oder Cyclosporin A), ein Wechsel der Medikation und die Differentialdiagnosen nach erfolgter Biopsie. Zudem wurden Daten bezüglich möglicher Einflussfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben (Dm-Vorerkrankung, Wartezeit auf Organ, Spenderalter, kalte Ischämiezeit, Laborwerte) extrahiert, ebenso wie Informationen zur Mortalität und Überlebensdauer der Patienten.

2.2.3 Deklaration auswertbarer Daten

Nicht für alle Patienten stand ein vollständiger Datensatz zur Verfügung, sodass sich die Anzahl der Patienten für jeden untersuchten Parameter unterscheidet. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse für eine bessere Vergleichbarkeit als relative (prozentuale) Anteile dargestellt. Da die Auswertung der Daten mit der Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 24) erfolgte, welche mit einem internen Rundungsalgorithmus arbeitet, ergeben aufaddierte Prozentwerte nicht zwangsläufig 100 Prozent.

2.3 Statistische Methoden

2.3.1 Statistische Grundannahmen

Für jedes statistische Testverfahren wurde das Konfidenzintervall auf 95 Prozent festgesetzt. Damit wird ein Zusammenhang dann statistisch signifikant, wenn die Wahrscheinlichkeit für einen Irrtum bei $p < 0,05$ liegt. Dementsprechend ergeben sich falsche signifikante Zusammenhänge mit einer Wahrscheinlichkeit unter fünf Prozent. Alle angegebenen Signifikanzen wurden zweiseitig berechnet.

2.3.2 Chi²-Test

Die Geschlechterverteilung des Studienkollektivs wurde mit dem Chi²-Test untersucht (79). Mit diesem Verfahren wird geprüft, ob die Geschlechter in der Stichprobe erwartungsgemäß zu gleichen Anteilen vertreten sind. Ist der errechnete p-Wert kleiner als 0,05, kann davon ausgegangen werden, dass ein Geschlecht in der Stichprobe überwiegt.

2.3.3 Exakter Test nach Fisher

Der exakte Test nach Fisher ist ein Test, der einen signifikanten Zusammenhang zwischen zwei Stichproben untersucht (79). Im Unterschied zum Chi²-Test liefert der exakte Fisher-Test auch für sehr kleine Stichproben ($n < 5$) zuverlässige Ergebnisse.

2.3.4 Kolmogorov-Smirnov-Test

Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist ein statistisches Verfahren, mit dem ermittelt werden kann, ob ein skaliertes Merkmal einer Stichprobe eine Normalverteilung aufweist (80). Diese Information ist dann von Bedeutung, wenn nachfolgend die Entscheidung zwischen parametrischen und parameterfreien Testverfahren getroffen werden muss.

2.3.5 Mann-Whitney-U-Test

Zum paarweisen Vergleich von Merkmalsausprägungen dient der Mann-Whitney-U-Test (81). Hierbei handelt es sich um ein parameterfreies Testverfahren, mit dem signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen festgestellt werden können.

2.3.6 t-Test

Mit einem t-Test kann die Frage beantwortet werden, ob es zwischen der Merkmalsausprägung zwischen zwei Gruppen einen signifikanten Unterschied gibt (82). Der Test beruht darauf, dass für zwei normalverteilte Messwertreihen X und Y ein t-Wert ermittelt wird. Der ermittelte t-Wert bildet dann zusammen mit den statistischen Freiheitsgraden der Merkmalsausprägung die Grundlage zur Beurteilung der Signifikanz nach bestimmten t-Wertetabellen.

2.3.7 Spearman-Korrelation

Um zu beurteilen, ob die Ausprägungen zweier Merkmale einer Stichprobe miteinander korrelieren, wurde die Spearman-Korrelation genutzt (83). Liegt der Spearmansche

Korrelationskoeffizient r_s bei einem Wert zwischen -1 und +1, beschreibt er eine positive oder negative Korrelation der Merkmalsausprägungen. Ist der Wert von r_s 0, so besteht keine statistische Korrelation nach Spearman.

2.3.8 Multiple Regression

Die multiple Regressionsanalyse (84) ist ein komplexes mathematisches Analyseverfahren, dessen Ziel es ist, den Einfluss von unabhängigen auf abhängige Variablen zu untersuchen. Die Besonderheit der multiplen Regression gegenüber einigen anderen Regressionsverfahren besteht darin, dass ihr Ergebnis ein Vorhersagemodell ist, dessen Güte sich über die Variation eines Schwellenwertes anhand der empirisch erhobenen Daten überprüfen lässt.

2.3.9 Kaplan-Meier-Kurven

Die von Kaplan und Meier vorgeschlagene Methode zur Abschätzung des Überlebens (Product-Limit-Methode) wurde für die Darstellung des Transplantatüberlebens und des Patientenüberlebens genutzt (85). Dabei wird der Anteil einer Population, bei welcher das betreffende Ereignis nicht eingetreten ist, gegen die Zeit aufgetragen. Zum Zeitpunkt Null (beispielsweise zum Beginn einer Therapie) sind alle Patienten am Leben, sodass die Kurve bei 100 Prozent beginnt. Tritt das Ereignis (beispielsweise der Tod) nun bei einem Patienten nach einer gewissen Zeit ein, nähert sich die Kurve schrittweise um den Anteil der Verstorbenen der 0-Prozent-Marke an. Daraus resultiert ein stetig fallender Kurvenverlauf.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Parameter

In Tabelle 4 sind die demographischen Parameter der 244 Patienten der Studienkohorte gelistet. Die Mehrheit der Patienten war männlich (n = 146; 59,84 %) und die Unterschiede in der Geschlechterverteilung im Chi²-Test signifikant (Chi² = 9,443; df = 1; p = 0,002). Am Ende des Beobachtungszeitraums (Dezember 2012) waren 80,74 % (n = 197) der Patienten am Leben und 19,26 % (n = 47) zwischenzeitlich verstorben.

Tabelle 4: Demographische Parameter der Studienkohorte.

Parameter	Relativer Anteil (%)
Geschlecht	
männlich	59,84
weiblich	40,16
Status Ende Beobachtungszeitraum	
lebt	80,74
verstorben	19,26
Altersverteilung der Empfänger	
10-19 Jahre	1,23
20-29 Jahre	2,46
30-39 Jahre	33,61
40-49 Jahre	35,66
50-59 Jahre	25,41
60-69 Jahre	1,64
Altersverteilung der Spender	
10-19 Jahre	13,93
20-29 Jahre	25,82
30-39 Jahre	22,95
40-49 Jahre	29,51
50-59 Jahre	7,79

Die in Tabelle 4 gelisteten Altersverteilungen der Empfänger und Spender bei dokumentierten Ersttransplantationen zeigen, dass die Empfänger mit 42,89 Jahren ($\pm 8,95$ Jahre) durchschnittlich etwa zehn Jahre älter als die Spender ($33,64 \pm 11,73$ Jahre) waren. Zum Vergleich des durchschnittlichen Alters beim ersten Transplantationsereignis zeigt der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test, dass die Empfänger statistisch signifikant älter waren als die Spender (Mann-Whitney-U-Test = -8,442; $p < 0,001$).

In der Ersttransplantation erhielten 241 der 244 Patienten eine PNTx, während bei drei Patienten eine PTx durchgeführt wurde. Neben den Ersttransplantationsereignissen umfassten die Datensätze auch zweite und dritte Transplantationen, die jedoch aufgrund ihrer geringen Anzahl nicht in die obige Statistik eingeflossen sind. Die Altersverteilungen bei diesen Ereignissen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Empfänger- und Spenderalter bei Zweit- und Dritttransplantation.

Anzahl durchgeführter Transplantationen	Alter des Empfängers (Jahre)	Alter des Spenders (Jahre)
2	25	37
2	57	18
2	36	26
2	35	39
2	39	32
2	47	38
3	39	29

3.2 Klinische Parameter

Alle transplantierten Patienten waren über Jahre hinweg an Dml erkrankt. Informationen bezüglich der Dauer der Erkrankung waren nicht für alle Patienten verfügbar (n = 230) (Tabelle 6). Über 40% der Patienten war zum Zweitpunkt der Transplantation seit 20 - 29 Jahren an Dml erkrankt. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer bis zur Transplantation lag bei 28,59 Jahren (± 9 Jahre).

Tabelle 6: Klinische Parameter.

Parameter	Relativer Anteil (%)
Dauer der Dm-Erkrankung	
< 10 Jahre	2,17
10-19 Jahre	12,17
20-29 Jahre	43,91
30-39 Jahre	30,00
40-49 Jahre	10,43
50-59 Jahre	0,87
> 60 Jahre	0,43
Dauer einer vorausgehenden Dialyse	
< 1 Jahr	30,70
1-2 Jahre	29,30
2-3 Jahre	18,60
3-4 Jahre	7,44
4-5 Jahre	6,51
5-6 Jahre	3,72
6-7 Jahre	1,86
7-8 Jahre	1,40
> 10 Jahre	0,47
Wartezeit bis zur Ersttransplantation	
< 100 Tage	21,82
100-200 Tage	20,00
200-300 Tage	17,73

300-400 Tage	19,09
400-500 Tage	7,73
500-600 Tage	5,45
600-700 Tage	3,64
700-800 Tage	2,27
800-900 Tage	0,45
> 900 Tage	1,82

Eine langjährige Dm-Erkrankung geht oftmals mit einer diabetischen Nephropathie einher, die zu einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz führen kann. Deshalb wurde der Zeitraum der Dialysepflichtigkeit der Patienten bis zur ersten Transplantation untersucht (Datensätze verfügbar für n = 215 Patienten). Etwa ein Drittel der Patienten waren für bis zu 14 Monate vor der ersten Transplantation dialysepflichtig, bei zwei Drittel der Patienten dauerte eine vorausgehende Dialyse bis zu 28 Monate (Tabelle 6). Die längste vorangehende Dialysedauer betrug dabei über zehn Jahre, im Mittel lag die Dauer bei 26,09 Monaten (\pm 21,03 Monate).

Weiterhin wurde erfasst, wie lange die Empfänger auf ein passendes Transplantat warten mussten. Die Wartedauer betrug dabei im Durchschnitt 280,16 Tage (\pm 219,55 Tage) (Tabelle 6, n = 220). Dabei zeigte sich, dass die Empfänger mit zunehmendem Alter signifikant länger auf ein Spenderorgan warten mussten (Spearman $r = 0,171$; $p = 0,011$). Der Trend einer Korrelation der Wartedauer bis zur Ersttransplantation mit der Zeit der Dm-Vorerkrankung war nicht statistisch signifikant (Spearman $r = 0,128$; $p = 0,065$), die Korrelation zwischen der Wartezeit und der Dauer der Dialyse jedoch schon (Spearman $r = 0,253$; $p < 0,001$).

Um Komplikationen nach der Transplantation vorzubeugen, wurde der serologische Status bezüglich einer Infektion mit dem humanen Cytomegalievirus (CMV) von Spender und Empfänger miteinander verglichen, um das geeignete Medikationsregime zur Immunsuppression auswählen zu können. Dabei zeigte sich in 139 Fällen (57 %) eine identische Serologie, in 80 Fällen (32,8 %) war der serologische Status von Spender und Empfänger verschieden und zu 25 Fällen (10,2 %) lagen keine Angaben vor.

In Tabelle 7 sind die Todesursachen der 47 bis zum Ende der Studie verstorbenen Patienten aufgeführt, soweit Informationen hierzu in den Patientenakten zu finden waren.

Tabelle 7: Todesursachen verstorbener Patienten.

Todesursache	Anzahl der Verstorbenen
unbekannt	15
Bronchialkarzinom	4
Aspiration	3
Sepsis	3
Suizid	3
Blutung, cerebral	2
Blutung, nicht näher bezeichnet	2
Myokardinfarkt	2
Pankreaskarzinom	2
PTLD	2
Apoplex	1
Herzinsuffizienz	1
Hirnödem	1
Hypopharynxkarzinom	1
Multiorganversagen	1
Ösophaguskarzinom	1
Pneumonie	1
Status epilepticus	1
Verkehrsunfall	1

Nachfolgendes Diagramm zeigt die Überlebensfunktion für die verstorbenen Patienten vom Ereignis der Ersttransplantation bis zum Tod.

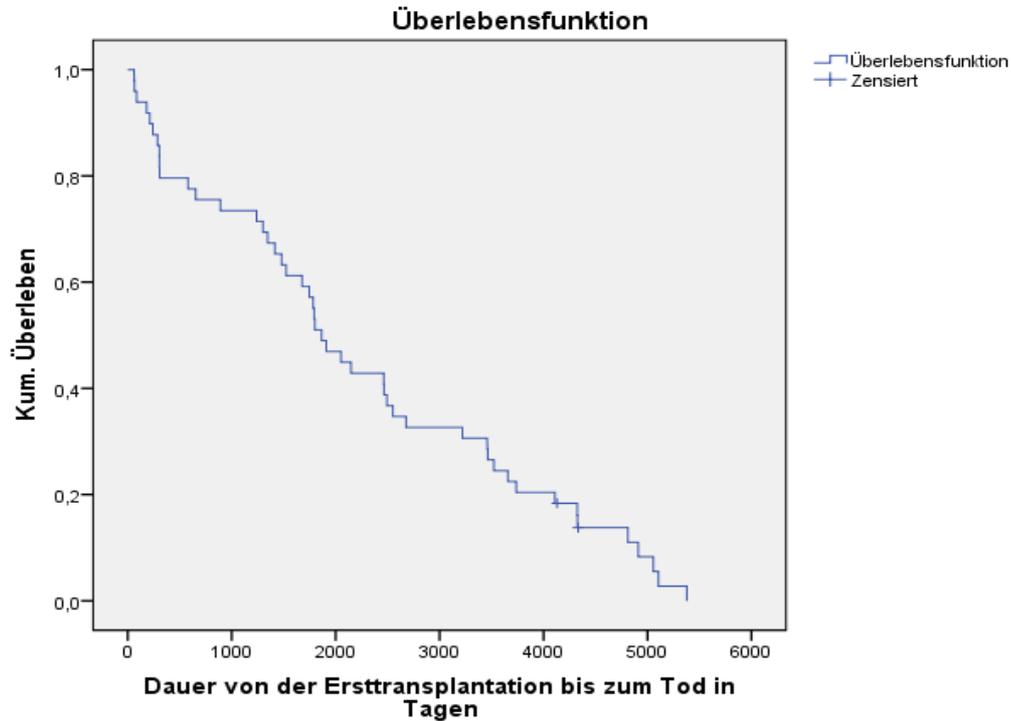


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse des kumulativen Überlebens ab der Ersttransplantation.

3.3 Einfluss der Immunsuppression auf das Outcome

3.3.1 Überleben und Medikationsregime

Wird die Überlebensfunktion danach differenziert, welches Medikationsregime bei den Verstorbenen nach der Ersttransplantation initial begonnen wurde (Tacrolimus versus Cyclosporin A), ergibt sich das in Abbildung 6 dargestellte Bild. Für 17 der verstorbenen Patienten konnte das initiale Medikationsregime eindeutig in den Patientenakten identifiziert werden. Mit Tacrolimus wurden 14 Patienten und mit Cyclosporin A drei Patienten behandelt. Basierend auf diesen limitierten Informationen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben nach Behandlung mit Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin A ($\chi^2 = 0,787$; $df = 1$; $p = 0,375$). Die mit Tacrolimus behandelten Patienten ($n = 14$) hatten eine durchschnittliche Überlebensdauer von 1.624,5 Tagen ($\pm 346,28$ Tage), bei den mit Cyclosporin A ($n = 3$) behandelten Patienten lag die Überlebensdauer bei durchschnittlich 1.846,41 Tagen ($\pm 366,02$ Tage).

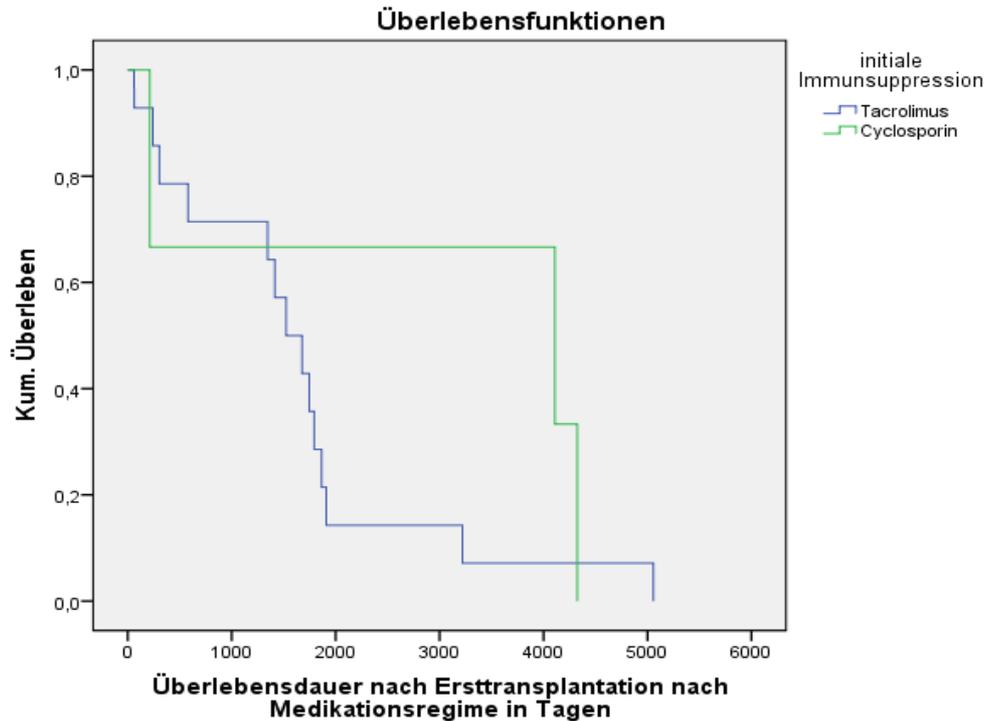


Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse nach Medikationsregime.

3.3.2 Bewertung der Transplantatbiopsien

Pro Patient wurden bis zu fünf Transplantatbiopsien durchgeführt. Hielten es die behandelnden Ärzte nach der histologischen Begutachtung des Biopsats für sinnvoll, so konnte dies zu einer medikamentösen Akuttherapie und/oder einer Anpassung des Behandlungsregimes führen, also zu der Umstellung von Tacrolimus auf Cyclosporin A oder umgekehrt. Insgesamt wurden 99 Erstbiopsien, 56 Zweitbiopsien, 21 Drittbiopsien, zehn Viertbiopsien und sechs Fünftbiopsien durchgeführt. Die Befunde für die jeweiligen Biopsate und die Drachenberg-Grade sind in Tabelle 8 zusammengetragen, in Tabelle 9 sind die Indikationen für die Biopsien gelistet.

Tabelle 8: Differentialdiagnosen und Grad nach Drachenberg aller Biopsien.

	Anzahl durchgeführter Biopsien				
	1	2	3	4	5
Drachenberg Grad I	14	4	2	4	0
Drachenberg Grad II	7	11	6	1	2

Drachenberg Grad III	5	4	1	1	0
Drachenberg Grad IV	2	1	0	0	0
Borderline-Befund	2	0	0	0	0
Toxizität	1	3	3	0	0
keine Rejektion	41	17	7	1	4
nicht repräsentativ	27	16	1	3	0
humorale Rejektion	0	0	1	0	0
Gesamt	99	56	21	10	6

Tabelle 9: Indikationen für die Durchführung der Biopsien.

Indikation	Anzahl durchgeführter Biopsien				
	1	2	3	4	5
Lipaseanstieg	56	26	11	5	2
HbA1c-Anstieg	16	15	4	1	1
BZ-Profilanstieg	17	8	2	4	1
HbA1c- und BZ-Anstieg	3	5	1	0	2
Lipase- und BZ-Anstieg	7	1	1	0	0
HbA1c- und Lipaseanstieg	0	1	1	0	0
Kreatininanstieg	0	0	1	0	0
Gesamt	99	56	21	10	6

Nachfolgend wurde das angewendete immunsuppressive Medikationsregime zu den Indikationen für die Durchführung der Erstbiopsie ins Verhältnis gesetzt (Abbildung 7).

Dabei wurden solche Fälle, in denen ein Transplantatversagen zur Explantation führte, nicht berücksichtigt. Es wurden alle 192 Biopsien betrachtet, von denen 157 unter einer Tacrolimusmedikation stattfanden und 30 unter der Gabe von Cyclosporin A. Fünf Biopsien können anhand des Datensatzes keiner Medikationsgruppe zugeordnet werden, da bei diesen weder Tacrolimus noch Cyclosporin A verordnet wurden. Indikationen für diese Biopsien waren ein unerwarteter Lipaseanstieg, ein unerwarteter HbA1c-Anstieg, ein gleichzeitiger HbA1c- und Blutzuckeranstieg (jeweils $n = 1$) sowie ein Anstieg des Blutzuckerprofils ($n = 2$).

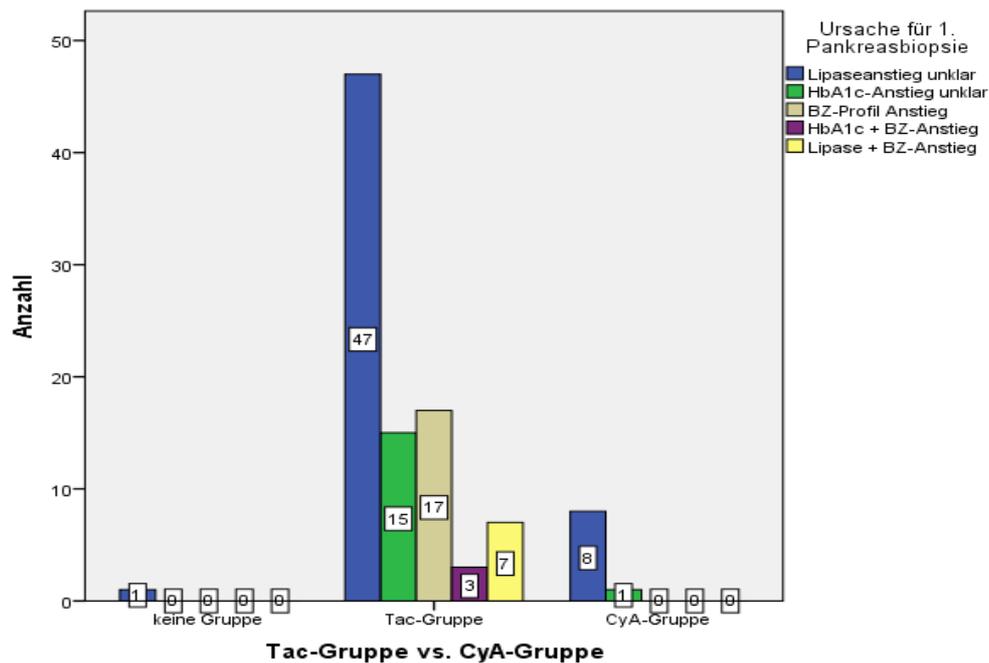


Abbildung 7: Indikationen für Biopsien nach Medikationsregime.

Unterschiede zwischen den Biopsieindikationen unter beiden Medikationsregimen wurden mit dem exakten Test nach Fisher ermittelt, da die Fallzahlen die kritische Grenze von fünf oder kleiner unterschritten wurde (Tabelle 10). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikationsregimen bezüglich der Indikationen für die durchgeführten Biopsien.

Tabelle 10: Biopsieindikationen nach Medikationsregime.

Biopsieindikation	Tacrolimus	Cyclosporin A	p-Wert
Lipaseanstieg	80	19	0,097
HbA1c-Anstieg	30	6	0,801

BZ-Profilanstieg	27	3	0,585
HbA1c-/BZ-Anstieg	9	1	---
Lipase-/BZ-Anstieg	8	1	---
HbA1c-/Lipaseanstieg	2	0	---
Kreatininanstieg	1	0	---

In Tabelle 11 werden die Indikationen für alle erfassten Biopsien den jeweiligen Diagnosen beziehungsweise Drachenberg-Graden gegenübergestellt. Ein unerwarteter Lipaseanstieg war in 52 % der Fälle (n = 100) der ausschlaggebende Grund für eine Transplantatbiopsie, gefolgt von einem HbA1c-Anstieg in 19 % der Fälle (n = 37) und einem Blutzuckerprofilanstieg in 16 % der Fälle (n = 32). Es zeigten jedoch 30 % der Biopsien bei einem unerwarteten Lipaseanstieg keine Rejektion (n = 30). In 41 % der Biopsien bei einem HbA1c-Anstieg konnte eine Rejektion nicht nachgewiesen werden (n = 15). Bei einem Blutzuckeranstieg als Indikation für eine Biopsie konnte in 47 % der Biopsate eine Rejektion nicht nachgewiesen werden (n = 15). Insgesamt wurden zwei Borderline-Befunde gestellt. Davon war einer auf einen unerwarteten Lipaseanstieg, der andere auf einen HbA1c- und Blutzuckeranstieg zurückzuführen.

Tabelle 11: Gegenüberstellung der Biopsieindikationen und Diagnosen.

Biopsieindika- tion	Dra- chen berg I	Dra- chen berg II	Dra- chen berg III	Dra- chen berg IV	Bord erli- ne	To- xizi- tät	kei- ne Re- jek- tion	Nicht re- prä- sen- tativ	Hum. Rej.
Lipaseanstieg	10	20	9	1	1	4	30	25	0
HbA1c-Anstieg	5	2	0	1	0	2	15	12	0
BZ- Profilanstieg	7	2	1	0	0	0	15	7	0

HbA1c-/BZ- Anstieg	0	0	0	0	1	1	8	1	0
Lipase-/BZ- Anstieg	2	2	0	1	0	0	2	2	0
HbA1c- /Lipaseanstieg	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Kreatininan- stieg	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Zur Akuttherapie einer Rejektion kann vor beziehungsweise nach einer Biopsie eine Stoßtherapie mit Methylprednisolon (Urbason®) durchgeführt werden. Aus Tabelle 12 geht hervor, bei wie vielen Biopsien ob und in welcher Dosierung eine solche Therapie durchgeführt wurde. Mehrheitlich wurde sowohl vor (n = 150) als auch nach (n = 135) der Biopsie keine Urbasonstoßtherapie im Sinne einer medikamentösen Akuttherapie. Lediglich im Falle der vierten durchgeführten Biopsie wurde bei einer knappen Mehrheit der Biopsien (n = 6 von 10) nach der Biopsie eine medikamentöse Akuttherapie durchgeführt.

Tabelle 12: Urbasonstoßtherapie vor und nach Biopsien.

Biopsie	1	2	3	4	5
Urbasonstoßtherapie vor					
keine Therapie	74	44	17	10	5
5 x 500 mg	14	7	3	0	1
3 x 500 mg	5	2	1	0	0
3 x 500 mg + 5 x 500 mg	4	1	0	0	0
2 x 5 x 500 mg	2	2	0	0	0
Urbasonstoßtherapie nach					

keine Therapie	66	44	16	4	5
5 x 500 mg	28	8	5	4	0
3 x 500 mg	4	4	0	2	1
3 x 500 mg + 5 x 500 mg	1	0	0	0	0
2 x 5 x 500 mg	0	0	0	0	0

Wenn bei den Patienten eine Steroidresistenz festgestellt wurde beziehungsweise im Vorfeld bekannt war, wurden andere immunsuppressive Therapien verordnet (Tabelle 13). Bei diesen Patienten wurde entweder der monoklonale CD3-Antikörper Muromonab-CD3 (OKT3®), das Antithymozytenglobulin (ATG) oder der gegen den IL-2-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper Daclizumab eingesetzt. Mit diesen Medikamenten können Immunglobuline oder eine Plasmapherese kombiniert werden. Bei den meisten Biopsiepatienten wurde keine Therapie wegen einer etwaigen Steroidresistenz durchgeführt. 18 Patienten erhielten Muromonab-CD3 (OKT3®) und 14 Antithymozytenglobulin. Jeweils einmal wurden Daclizumab allein und Daclizumab in Kombination mit Plasmapherese durchgeführt.

Tabelle 13: Immunsuppressive Therapien bei Steroidresistenz.

Biopsie	1	2	3	4	5
keine Therapie	82	46	15	8	4
Muromonab-CD3	11	4	1	1	1
Daclizumab	1	0	0	0	0
ATG	5	6	3	0	0
Immunglobuline	0	0	1	1	0
Plasmapherese + ATG + Immunglobuline	0	0	1	0	0
Plasmapherese + Immunglobuline	0	0	0	0	1

Blutlaborparameter wurden am Aufnahmetag, am Biopsietag sowie 5, 10 und 15 Tage nach der Biopsie und am Entlassungstag bestimmt. Nur für den HbA1c-Wert wurden alle verfügbaren Messwerte in die Berechnung einbezogen, unabhängig davon, wann dieser erhoben wurde. In Tabelle 14 sind die Vergleiche der Laborparameter aufgeschlüsselt nach dem Medikationsregime aufgelistet.

Tabelle 14: Laborparameter nach Medikationsregime. Patientenzahl n = 134. Einheiten: HbA1c [%]; Lipase [U/l]; Kreatinin [mg/dl]; Harnstoff [mg/dl]; CRP [mg/dl]; Leukozyten [1/nl]; Hämoglobin [g/dl].

Parameter	Zeitpunkt	Tacrolimus		Cyclosporin A		p-Wert
		Wert	SD	Wert	SD	
HbA1c-Wert	1. Wert	6,83	1,49	6,54	1,14	0,318
	2. Wert	6,92	1,41	6,85	0,7	0,889
	3. Wert	6,83	1,3	6,37	0,64	0,548
	4. Wert	6,64	0,99	6,15	0,49	0,491
	5. Wert	6,46	0,89	5,75	0,07	0,271
	6. Wert	6,25	0,93	6,4	1,27	0,828
Lipase	Aufnahme	94,47	132,36	270,2	383,8	< 0,001
	Biopsie	129,62	207,27	185,54	303,7	0,223
	5 d	75,77	89,44	120,95	180,55	0,077
	10 d	82,29	88,35	100,45	113,06	0,533
	15 d	83,75	112,23	109,57	67,59	0,553
	Entlassung	68,23	67,92	100,67	133,79	0,052
Kreatinin	Aufnahme	2,37	2,29	2,07	1,83	0,496
	Biopsie	1,61	1,22	1,73	0,88	0,615

	5 d	1,69	1,35	1,86	0,91	0,598
	10 d	1,77	1,47	1,84	0,79	0,876
	15 d	1,93	1,7	2,28	1,02	0,591
	Entlassung	1,45	0,84	1,66	0,72	0,219
Harnstoff	Aufnahme	66,09	39,19	71,73	48,27	0,507
	Biopsie	59,95	36,92	79,65	50,34	0,05
	5 d	66,82	40,47	100,12	43,39	0,028
	10 d	67,38	46,08	96,4	78,78	0,193
	15 d	74,51	47,81	120,67	11,59	0,102
	Entlassung	54,06	29,03	74,69	69,95	0,042
CRP	Aufnahme	1,59	3,94	2,34	6,36	0,412
	Biopsie	3,55	6,11	2,25	4,8	0,494
	5 d	4,67	6,49	3,97	6,79	0,749
	10 d	4	4,91	7,32	9,08	0,100
	15 d	4,08	6,14	7,29	8,48	0,324
	Entlassung	1,4	3,89	2,29	5,9	0,425
Leukozyten	Aufnahme	7,86	3,13	8,43	6,21	0,431
	Biopsie	7,93	4,18	7,67	4	0,753
	5 d	9,51	5,26	10,22	5,34	0,589
	10 d	8,83	4,48	9,13	4,79	0,837
	15 d	7,89	3,91	9,23	5,77	0,405

	Entlassung	7,05	2,96	7,41	3,14	0,543
Hämoglobin	Aufnahme	12,4	1,95	12,68	1,92	0,455
	Biopsie	11,81	1,98	12,43	2,36	0,125
	5 d	11,65	1,98	11,77	1,74	0,805
	10 d	10,91	1,75	12,05	1,85	0,043
	15 d	10,51	1,71	1,81	2,14	0,662
	Entlassung	11,95	1,98	12,51	1,96	0,158

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass die Werte für Lipase, Harnstoff und Hämoglobin in der Cyclosporin A-Gruppe zu verschiedenen Messzeitpunkten gegenüber der Tacrolimus-Gruppe signifikant erhöht waren. Insbesondere der Harnstoffwert lag in der Cyclosporin A-Gruppe zu jedem Messzeitpunkt über dem der Tacrolimus-Gruppe.

Darüber hinaus wurde auch untersucht, welche Auswirkungen eine medikamentöse Akuttherapie mit Methylprednisolon (Urbason®) auf die entsprechende Biopsieindikation hatte (Tabellen 15-17).

Tabelle 15: Outcome bei Urbasonstoßtherapie vor Biopsie (n = 34).

Urbason- stoßtherapie vor Biopsie	Keine Besse- rung	Lipase normal	HbA1c normal	BZ normal	Lipase und BZ normal	Werte regre- dient	HbA1c/ BZ normal
5 x 500 mg	3	9	0	1	1	5	0
3 x 500 mg	3	2	0	0	0	2	0
3 x 500 mg + 5 x 500 mg	0	1	0	0	1	2	0
2 x 5 x 500 mg	2	1	0	0	0	1	0

1 x 500 mg	0	0	0	0	0	0	0
------------	---	---	---	---	---	---	---

Bei entsprechender Klinik und pathologischen Laborwerten wurde bei Verdacht auf eine Rejektion des Pankreastransplantats in 34 Fällen ausschließlich vor der Biopsie eine Urbasonstoßtherapie durchgeführt. In 47 % der Fälle (n = 16) kam es zu einer Normalisierung der Laborwerte, die die Biopsie indizierten. In 29 % der Fälle (n = 10) waren die Laborwerte regredient und in 24 % (n = 8) kam es zu keiner Verbesserung.

Tabelle 16: Outcome bei Urbasonstoßtherapie nach Biopsie (n = 49).

Urbason- stoßtherapie nach Biop- sie	Keine Besse- rung	Lipase normal	HbA1c normal	BZ normal	Lipase und BZ normal	Werte regre- dient	HbA1c/ BZ normal
5 x 500 mg	5	14	1	2	3	13	0
3 x 500 mg	2	5	0	0	0	3	0
3 x 500 mg + 5 x 500 mg	0	0	0	0	0	1	0

Eine Urbasonstoßtherapie nach erfolgter Biopsie und Diagnosesicherung wurde in 49 Fällen durchgeführt. In 51 % der Fälle (n = 25) normalisierten sich die Laborwerte nach der medikamentösen Akuttherapie, in 35 % der Fälle (n = 17) waren die Laborwerte regredient und in 14 % der Fälle (n = 7) kam es zu keiner Besserung.

Tabelle 17: Outcome bei Urbasonstoßtherapie vor und nach Biopsie (n = 8).

Urbason- stoßtherapie vor / nach Biopsie	Keine Besse- rung	Lipase normal	HbA1c normal	BZ normal	Lipase und BZ normal	Werte regre- dient	HbA1c/ BZ normal
keine Ther. / keine Ther.	24	15	8	9	1	43	1

5 x 500 mg / 5 x 500 mg	1	2	0	1	0	1	0
5 x 500 mg / 3 x 500 mg	0	0	0	0	0	1	0
3 x 500 mg / 5 x 500 mg	0	0	0	0	0	1	0
3 x 500 mg + 5 x 500 mg / 5 x 500 mg	0	0	0	0	0	1	0

Lediglich in 8 Fällen wurde sowohl vor als auch nach der Biopsie eine Urbasonstoßtherapie durchgeführt. In 3 Fällen normalisierten sich die Laborwerte, in 4 Fällen waren die Werte regredient und in einem Fall zeigte sich keine Verbesserung. Bei Patienten ohne eine Urbasonstoßtherapie zeigte sich in 31 % der Fälle (n = 34) eine Normalisierung der Laborwerte, in 39 % (n = 43) waren die Werte regredient und in 22 % (n = 24) kam es zu keiner Verbesserung.

Insgesamt wurde in 47 % der Fälle (n = 91) eine Urbasonstoßtherapie durchgeführt, in 53 % der Fälle (n = 101) nicht. Bei 23 % der Fälle (n = 44) mit einer Akuttherapie kam es zu einer Normalisierung der Laborwerte, bei 18 % (n = 34) ohne eine solche Therapie. In 16 % der Fälle (n = 31) waren nach einer Akuttherapie die Laborwerte regredient, im Vergleich zu 22 % der Fälle (n = 43) ohne eine solche Therapie. Bei 8 % der Fälle (n = 16) mit einer Akuttherapie zeigte sich keine Veränderung der Laborwerte, während dies auf 13 % der Fälle (n = 24) ohne eine solche Therapie zutraf.

Die Häufigkeit eines Medikationswechsels nach einer Biopsie ist in Tabelle 18 dargestellt. Nach der ersten Biopsie kam es am häufigsten (n = 11) zu einem Medikationswechsel.

Tabelle 18: Wechsel der Medikationsregime.

Biopsie	Tacrolimus			Cyclosporin A		
	vor	nach	Δ	vor	nach	Δ
1	89	78	11	9	20	11
2	45	39	6	10	16	6
3	14	13	1	6	7	1
4	6	4	2	3	5	2
5	3	3	0	2	2	0

Es wurde ein lineares Regressionsmodell erstellt, um Faktoren zu ermitteln, die die Laborparameter statistisch vorhersagen. Als unabhängige Variablen wurden dazu Alter, Geschlecht, Art der Transplantation, Biopsieindikation, Dauer einer vorausgegangenen Dm-Erkrankung und einer Dialysebehandlung, Wartezeit bis zur Transplantation und Medikationsregime berücksichtigt. Es konnten jedoch keine statistisch signifikanten Einflussfaktoren identifiziert werden (alle $R^2 < 0,1$; alle $p > 0,05$).

3.3.3 Betrachtung der Explantationen

Bei 41 Patienten wurden 43 Explantationen durchgeführt. Davon waren 21 männlich und 20 weiblich. Von diesen 41 Patienten wiederum verstarben 15 im Verlauf des Beobachtungszeitraums. Das durchschnittliche Alter entspricht mit 43,68 Jahren ($\pm 11,47$ Jahre) in etwa dem der Gesamtstichprobe.

Die Gründe für die Durchführung der Explantationen waren vielfältig. Unter anderem wurden Gefäßthrombosen, hämorrhagische Infarzierungen der Transplantate, ischämische Nekrosen, nekrotisierende Pankreatitiden, Transplantvaskulopathien sowie akute zelluläre Rejektionen festgestellt. In 4 Fällen wurde eine medikamentöse Akuttherapie mit Urbason durchgeführt, in 39 Fällen nicht. Von den 43 erfassten Explantationsereignissen wurden 35 als Konsequenz der ersten Biopsie durchgeführt, 4 weitere nach einer zweiten Biopsie, 2 nach der dritten Biopsie und jeweils eine nach der vierten und fünften Biopsie.

Die Fallzahlen in beiden Medikationsgruppen nach der Explantation waren zu gering, um einen statistisch belastbaren Vergleich der Laborparameter in beiden Gruppen anzustellen. Nach der ersten Biopsie erhielt nur ein Patient Cyclosporin A. Zur Identifikation von Faktoren, die die Laborparameter für Patienten mit einer Transplantatexplantation beeinflussen könnten, wurde zunächst ein lineares Regressionsmodell erstellt. Als unabhängige Variablen wurden dazu wiederum Alter, Geschlecht, Biopsieindikation, die Dauer einer vorausgegangenen Dm-Erkrankung und einer Dialysebehandlung sowie die Wartezeit bis zur Transplantation festgelegt. Anhand dieses Modells konnten keine statistisch signifikanten Einflussfaktoren identifiziert werden (alle $R^2 < 0,1$; alle $p > 0,05$).

3.4 Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben

Es wurde eine binär-logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um Faktoren zu identifizieren, die einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben hatten. Hierbei waren Geschlecht, Alter Empfänger, Alter Spender, Dm-Vorerkrankung, Dialysezeit, Wartezeit auf Organ, kalte Ischämiezeit, und verschiedene Laborwerte die unabhängigen Variablen. Das Transplantatüberleben war die abhängige Variable.

Die kalte Ischämiezeit, der Kreatininwert am Entlassungstag und der Harnstoffwert am Entlassungstag konnten als Faktoren identifiziert werden, die einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben ausüben (kalte Ischämiezeit: $p = 0,028$, OR = 1,813; Kreatininwert am Entlassungstag: $p = 0,040$, OR = 15,543; Harnstoffwert am Entlassungstag: $p = 0,022$, OR = 0,067). Dies bedeutet, dass eine längere kalte Ischämiezeit unter Berücksichtigung der Kreatinin- und Harnstoffwerte am Entlassungstag das Risiko für eine Explantation um den Faktor 1,813, also um 81,3 %, erhöht (Abbildungen 8 und 9).

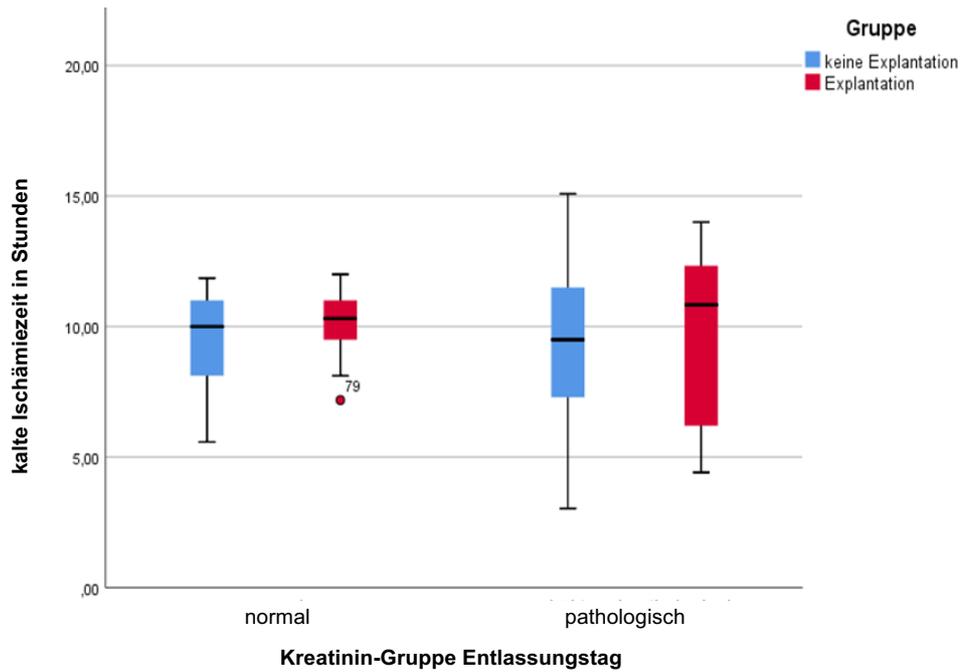


Abbildung 8: Explantation in Abhängigkeit der kalten Ischämiezeit und dem Kreatininwert am Entlassungstag (kalte Ischämiezeit $p = 0,028$, Kreatinin am Entlassungstag $p = 0,04$).

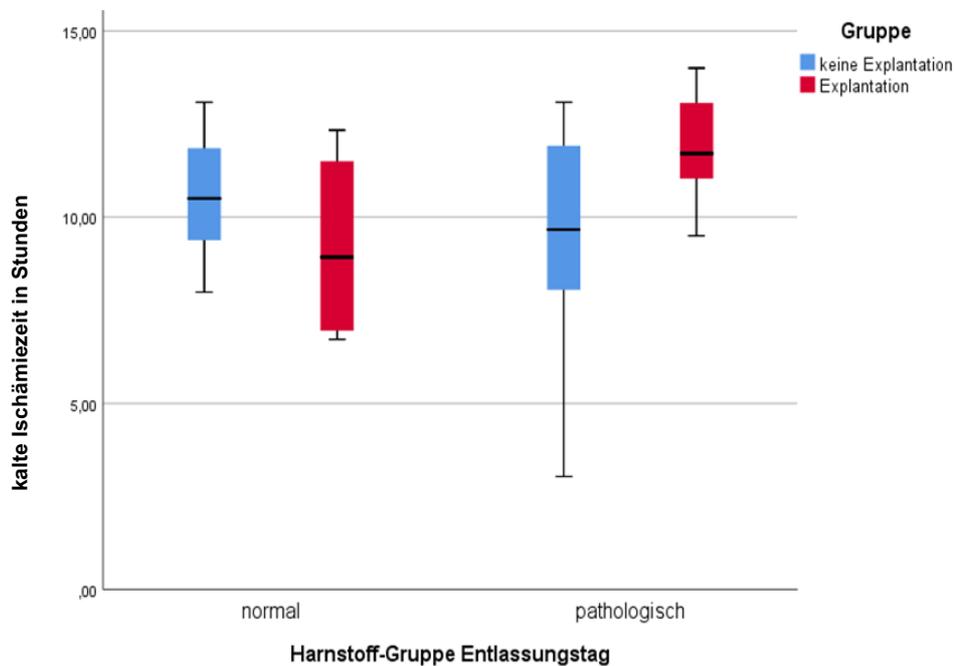


Abbildung 9: Explantation in Abhängigkeit der kalten Ischämiezeit und dem Harnstoffwert am Entlassungstag (kalte Ischämiezeit $p = 0,028$, Harnstoffwert am Entlassungstag $p = 0,022$).

Es wurden zudem Kaplan-Meier-Kurven für das Transplantatüberleben in Abhängigkeit der Kreatinin- und Harnstoffwerte am Entlassungstag erstellt (Abbildungen 10-13).

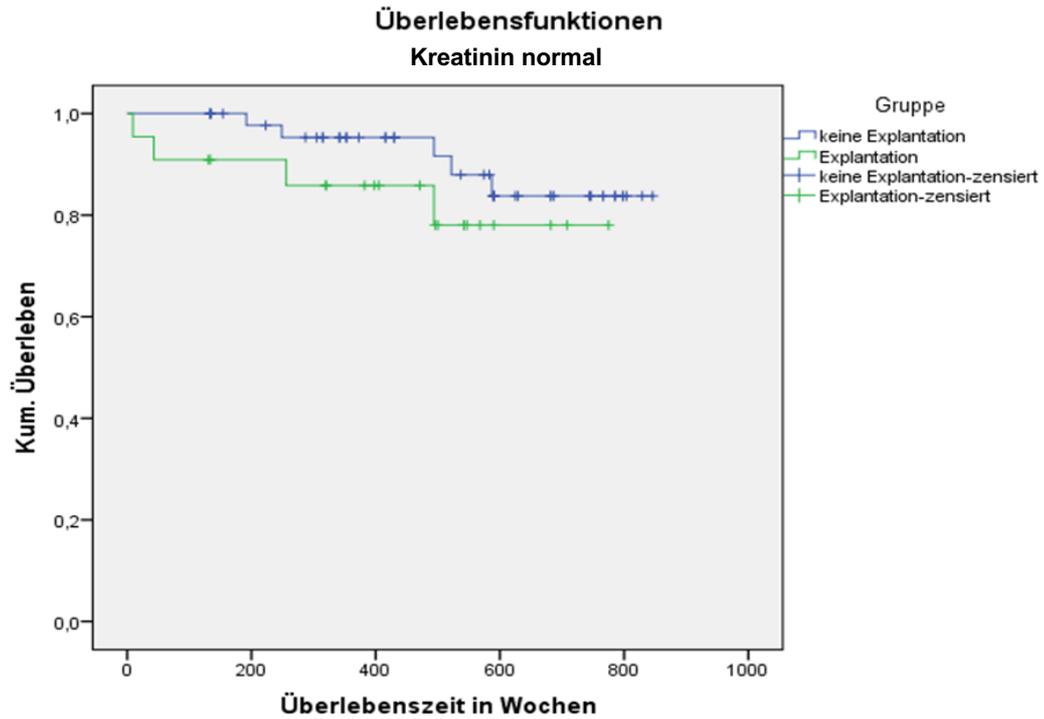


Abbildung 10: Transplantatüberlebenszeit in Wochen bei normalem Kreatininwert am Entlassungstag.

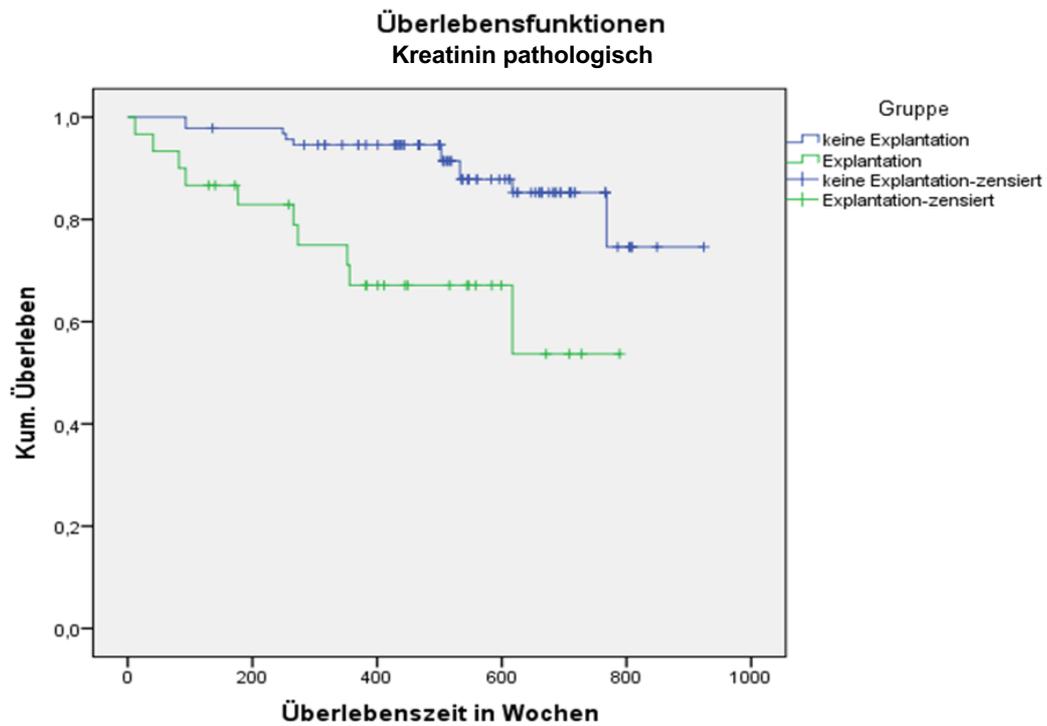


Abbildung 11: Transplantatüberlebenszeit in Wochen bei pathologischem Kreatininwert am Entlassungstag.

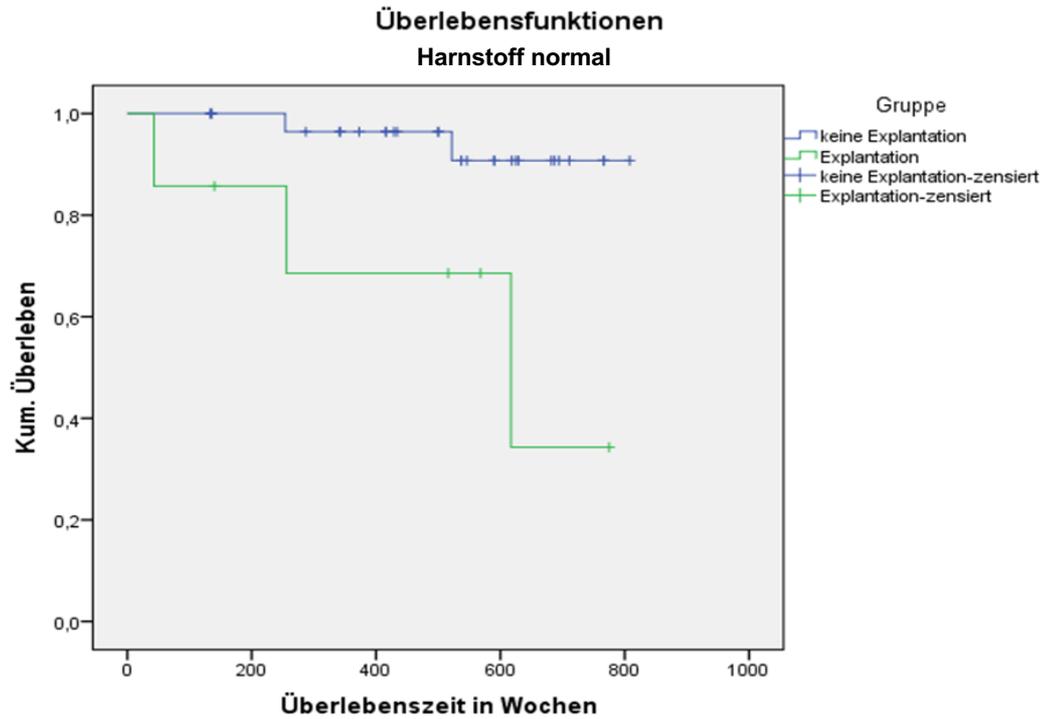


Abbildung 12: Transplantatüberlebenszeit in Wochen bei normalem Harnstoffwert am Entlassungstag.

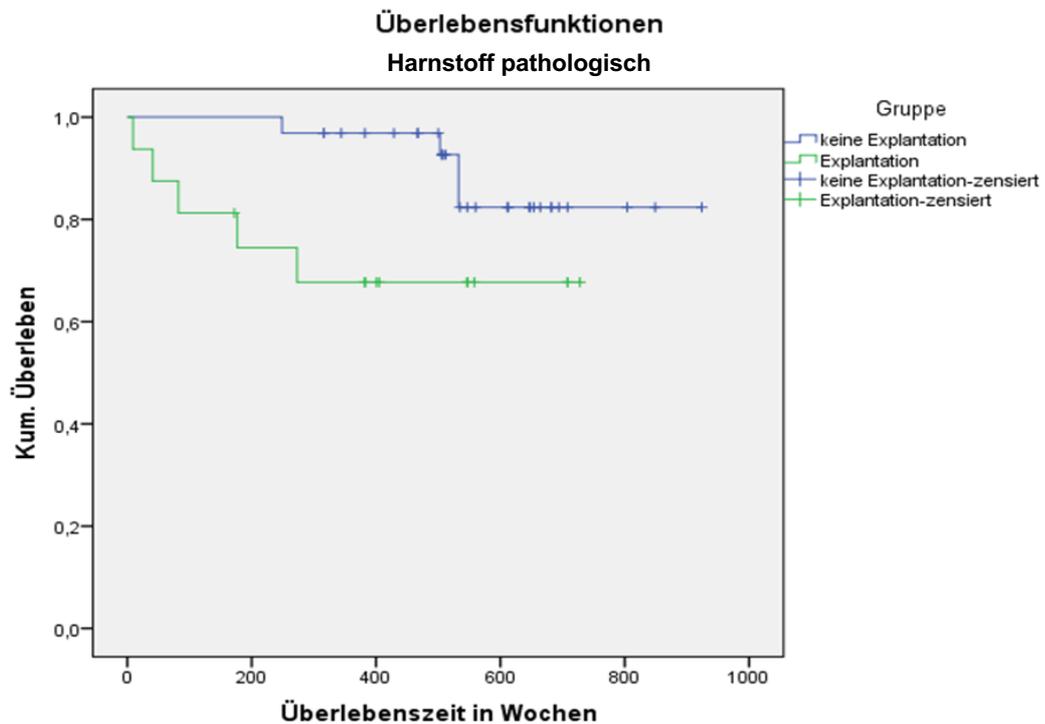


Abbildung 13: Transplantatüberlebenszeit in Wochen bei pathologischem Harnstoffwert am Entlassungstag.

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven wird deutlich, dass bei pathologischen Kreatininwerten die Kurve der Explantationspatienten deutlich unter der Kurve der Patienten

ohne eine Explantation verläuft, d. h., das Transplantatüberleben wird verkürzt, wenn am Entlassungstag ein pathologischer Kreatininwert vorliegt. Für den Harnstoffwert am Entlassungstag ist dieser Zusammenhang nicht eindeutig, da auch bei Patienten mit einer normalen Harnstoffkonzentration die Überlebenskurve der Patienten mit Explantation deutlich unter der Kurve der Patienten ohne Explantation verläuft.

3.5 Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben

3.5.1 Cox-Regressionsanalyse

Es wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben zu identifizieren. Hierbei war das kumulative Überleben die abhängige Variable. Folgende Parameter waren die unabhängigen Variablen: Geschlecht, Alter Empfänger, Alter Spender, Dm-Vorerkrankung, Dialysezeit, Wartezeit auf Organ, kalte Ischämiezeit, und verschiedene Laborwerte. In der Regressionsanalyse zeigten das Alter des Empfängers, der Lipasewert am Aufnahmetag, die Dm-Vorerkrankung und der Kreatininwert am Entlassungstag einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Insbesondere der Kreatininwert am Entlassungstag beeinflusste das Gesamtüberleben mit einer OR von 9,850 stark ($p = 0,003$). Die OR der anderen drei Variablen waren niedriger und untereinander vergleichbar (Alter des Empfängers: $p = 0,033$, OR = 1,090; Dm-Vorerkrankung: $p = 0,022$, OR = 0,870; Lipasewert am Aufnahmetag: $p = 0,023$, OR = 0,993).

3.5.2 Binär-logistische multivariable Regressionsanalyse

Der Einfluss der Variablen Alter des Empfängers, Lipasewert am Aufnahmetag, Kreatininwert am Entlassungstag und Dm-Vorerkrankung wurde anschließend in einer binär-logistischen multivariablen Regressionsanalyse untersucht. Hier zeigte ausschließlich das Alter des Empfängers einen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben. Das Risiko zu versterben ist bei einer OR von 1,177-1,222 um etwa 20 % erhöht.

3.5.3 Überlebenszeitanalyse abhängig von einer Explantation

Zur Bewertung des Einflusses einer Explantation auf das Gesamtüberleben wurden Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben von Patienten mit und ohne Explantation erstellt, und diese sowohl als Gesamtkohorte als auch getrennt nach männlichen und

weiblichen Patienten betrachtet und mit einem Log-Rank-Test auf Signifikanz getestet (Abbildungen 14-16). Das Ergebnis dieses Tests zeigt, dass Patienten mit einer Explantation signifikant kürzer leben als solche ohne eine Explantation ($p = 0,0007$).

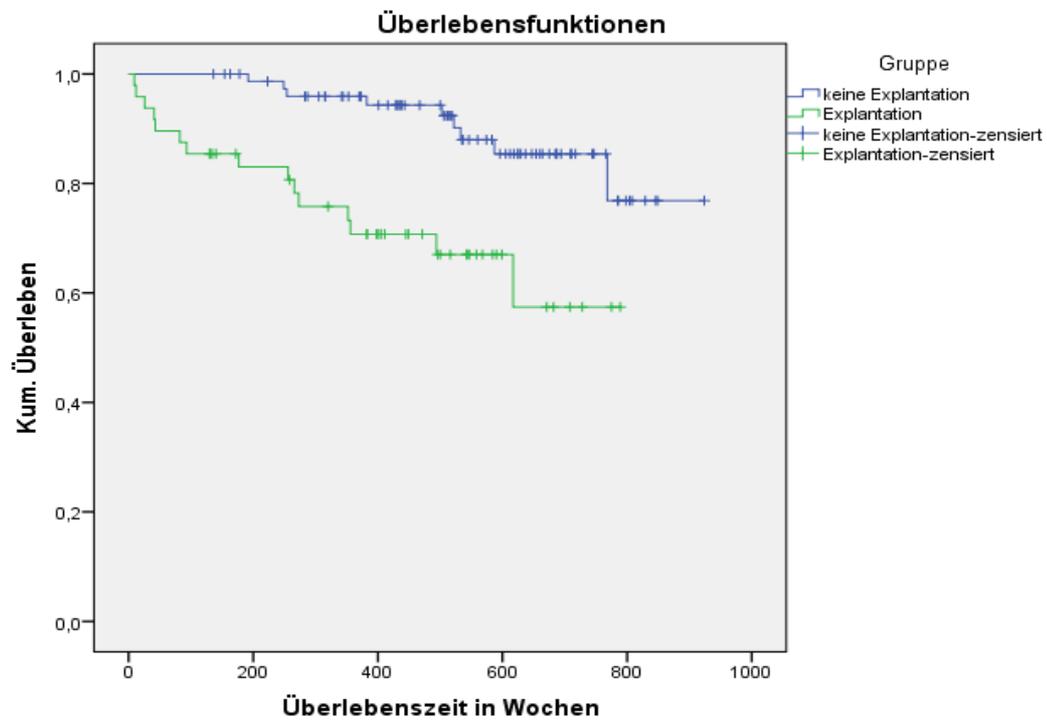


Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse des kumulativen Überlebens für die gesamte Patientenkohorte in Abhängigkeit von der Explantation.

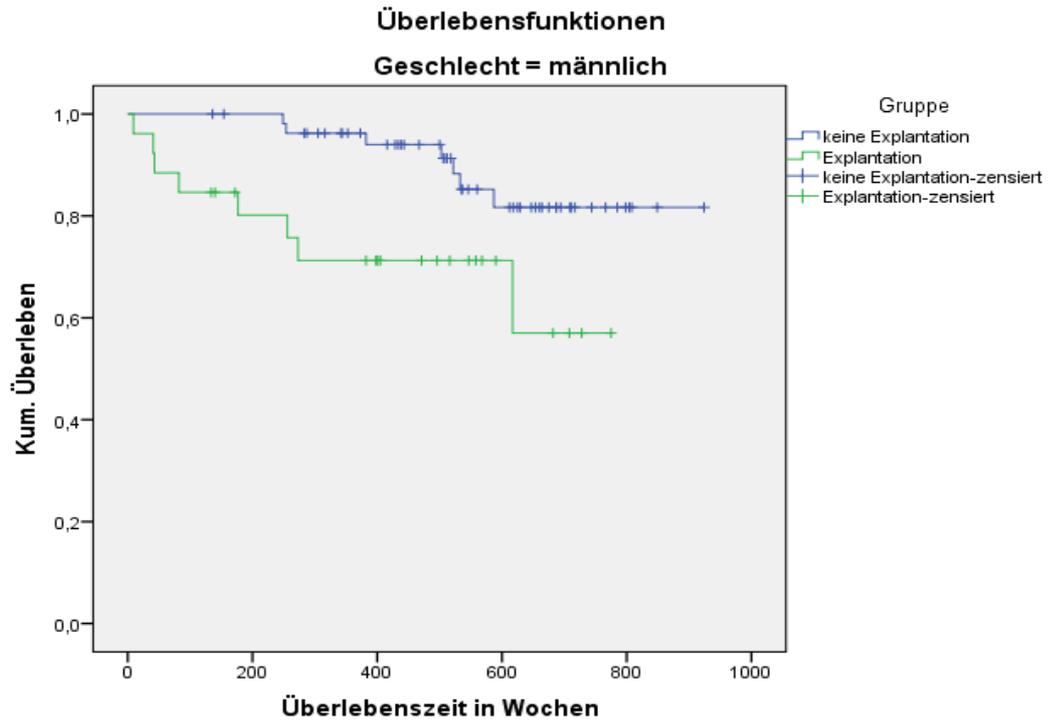


Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse des kumulativen Überlebens für männliche Patienten in Abhängigkeit von der Explantation.

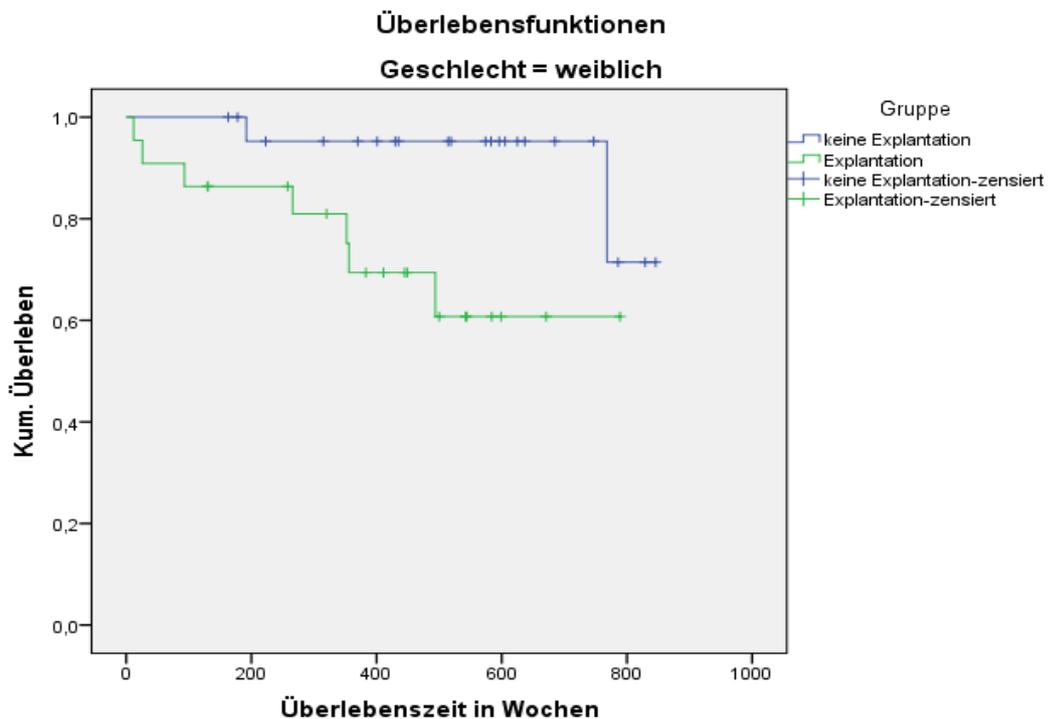


Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse des kumulativen Überlebens für weibliche Patienten in Abhängigkeit von der Explantation.

3.5.4 Überlebenszeitanalyse abhängig von Patientencharakteristika

Zusätzlich zu den oben beschriebenen multivariablen Analysen wurden einzelne Patientencharakteristika abschließend einzeln und unabhängig von den anderen Parametern betrachtet.

Die Analyse des Alters des Transplantatempfänger ergab, dass männliche Transplantatempfänger (Median: 43,5 Jahre; Range: 10,0-63,0 Jahre; Mean \pm SD: 43,813 \pm 8,592 Jahre; n = 150) signifikant älter waren als weibliche (Median: 39,0 Jahre; Range: 15,0-65,0 Jahre; Mean \pm SD: 39,812 \pm 8,985 Jahre; n = 101) (p = 0,0002, Abbildung 17).

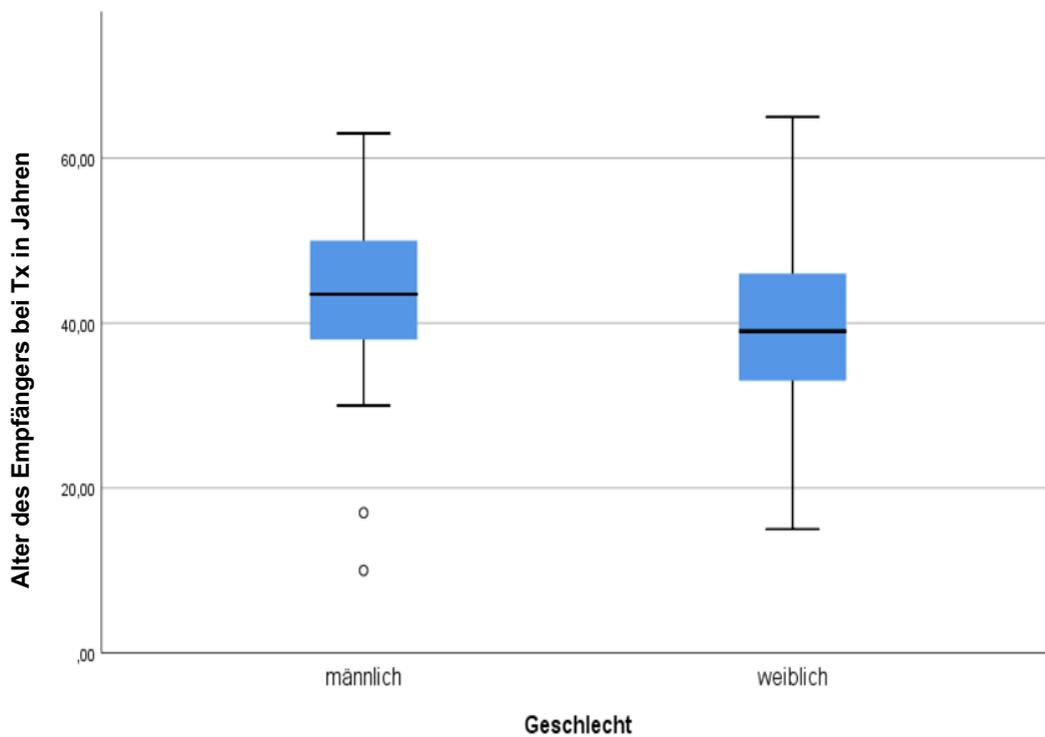


Abbildung 17: Alter der Transplantatempfänger nach Geschlecht (männlich n = 150, weiblich n = 101, p = 0,0002).

Ebenso war für männliche Transplantationsempfänger die Wartezeit auf ein Organ signifikant länger (Median: 280,5 Wochen; Range: 8,0-1.313,0 Wochen; Mean \pm SD: 309,933 \pm 237,142 Wochen; n = 134) als für weibliche Patienten (195,5 Wochen; 8,0-773,0 Wochen; Mean \pm SD: 249,822 \pm 197,252 Wochen; n = 90) ($p = 0,0357$, Abbildung 18).

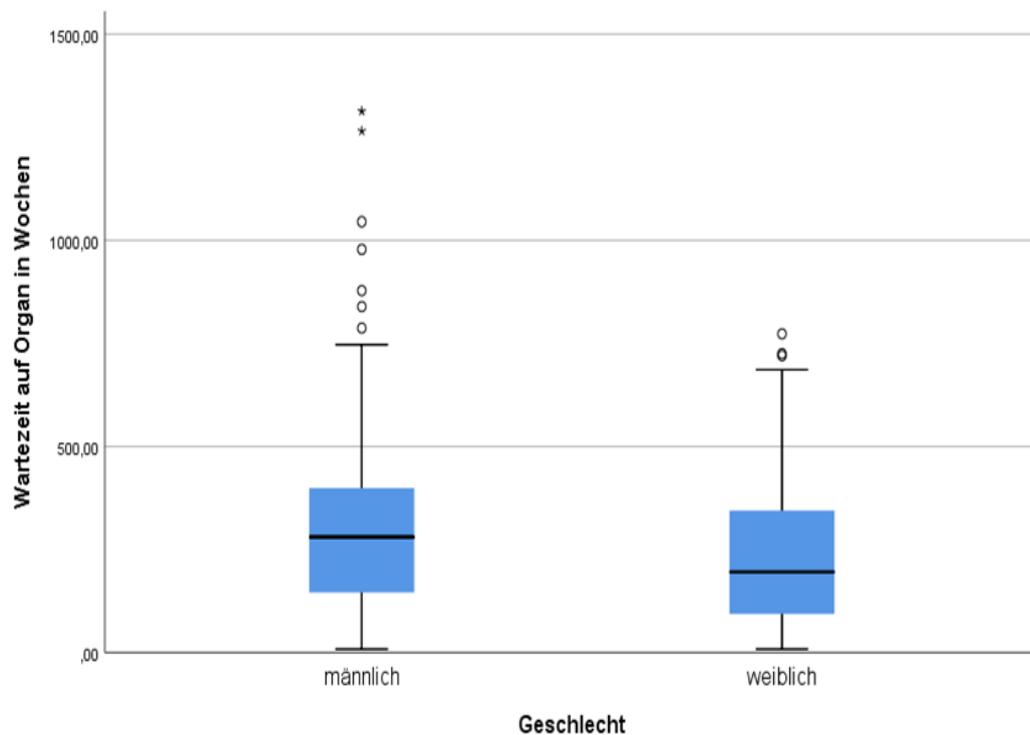


Abbildung 18: Wartezeit auf Organ in Wochen nach Geschlecht (männlich n = 134, weiblich n = 90, $p = 0,0357$).

Auch das Überleben und die Überlebenszeit wurden von Parametern in der Einzeluntersuchung der Patientencharakteristika beeinflusst. Patienten ohne eine Explantation (Mean \pm SD: 535,385 \pm 190,982 Wochen; n = 93) überlebten signifikant länger als solche mit einer Explantation (Mean \pm SD: 385,917 \pm 222,552 Wochen; n = 41) (p = 0,0001, Abbildung 19).

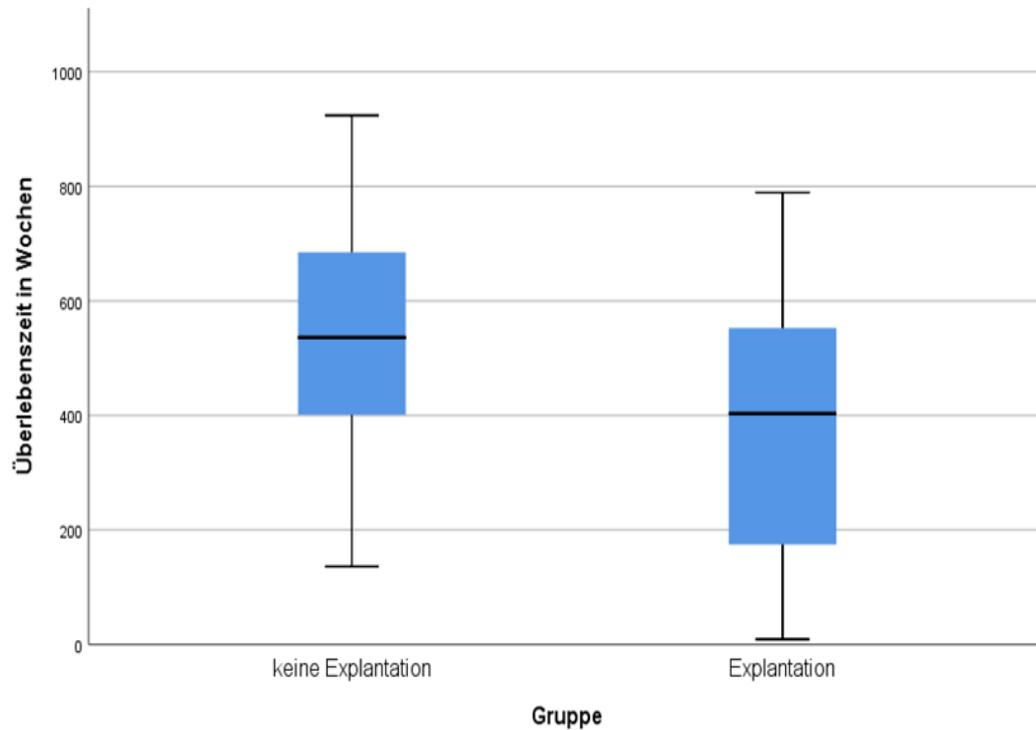


Abbildung 19: Überlebenszeit in Wochen von Patienten mit und ohne Explantation (ohne Explantation n = 93, mit Explantation n = 41, p = 0,0001).

Transplantatempfänger, die überlebten, waren signifikant jünger (Median: 40,0 Jahre; Range: 10,0-62,0 Jahre; Mean \pm SD: 41,299 \pm 8,526 Jahre; n = 204) also solche, die verstarben (48,0 Jahre; Range: 25,0-65,0 Jahre; Mean \pm SD: 46,128 \pm 9,773 Jahre; n = 47) (p = 0,0022, Abbildung 20).

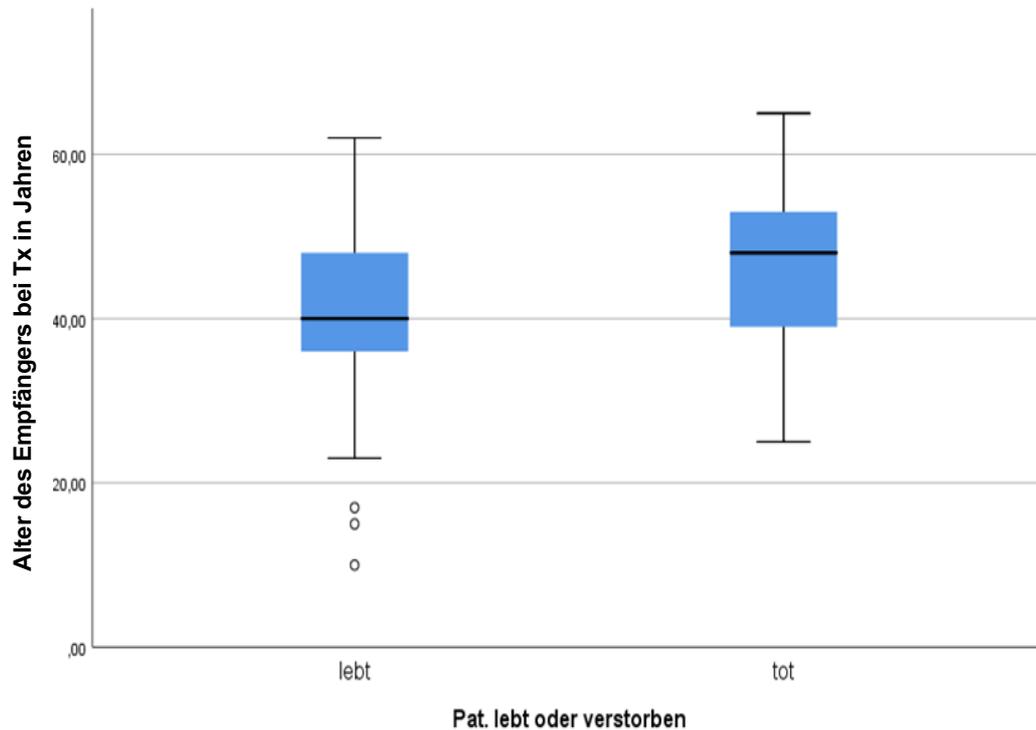


Abbildung 20: Alter der lebenden und verstorbenen Transplantatempfänger (lebt n = 204, verstorben n = 47, p = 0,0022).

Das Alter des Transplantatspenders spielt beim Überleben der Transplantatempfänger eine signifikante Rolle. Patienten, die überlebten, erhielten ihr Transplantat von einem signifikant jüngeren Spender als solche, die verstarben. Für überlebende Patienten betrug das Alter des Spenders zum Zeitpunkt der Transplantation im Median 33,0 Jahre (Range: 10,0-57,0 Jahre; Mean \pm SD: 32,719 \pm 12,022 Jahre; n = 204), bei verstorbenen Patienten hingegen 38,0 Jahre (Range: 19,0-58,0 Jahre; Mean \pm SD: 36,872 \pm 9,289 Jahre; n = 47) ($p = 0,0022$, Abbildung 21).

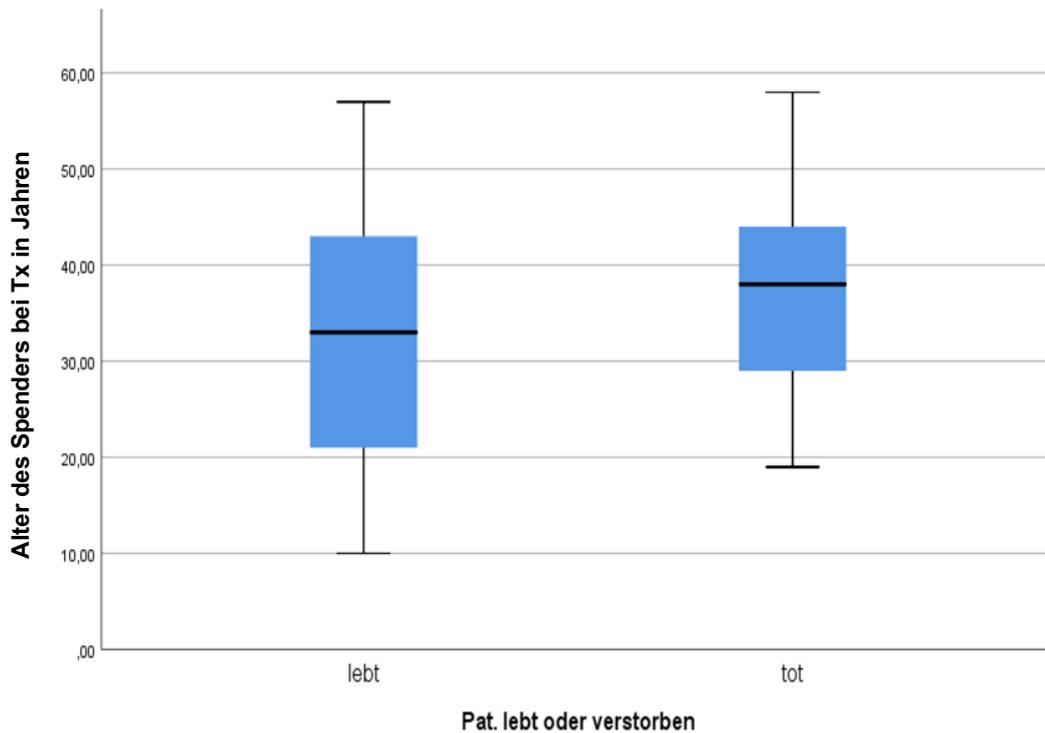


Abbildung 21: Alter des Spenders zum Zeitpunkt der Transplantation bei lebenden und verstorbenen Transplantatempfängern (lebt n = 204, verstorben n = 47, $p = 0,0022$).

Bei einer getrennten Betrachtung von Patienten mit und ohne Explantation fiel bezüglich des Überlebens auf, dass signifikant mehr Patienten mit einer Explantation verstarben als Patienten ohne eine Explantation, d. h. die Explantation hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0,0095$, Abbildung 22).

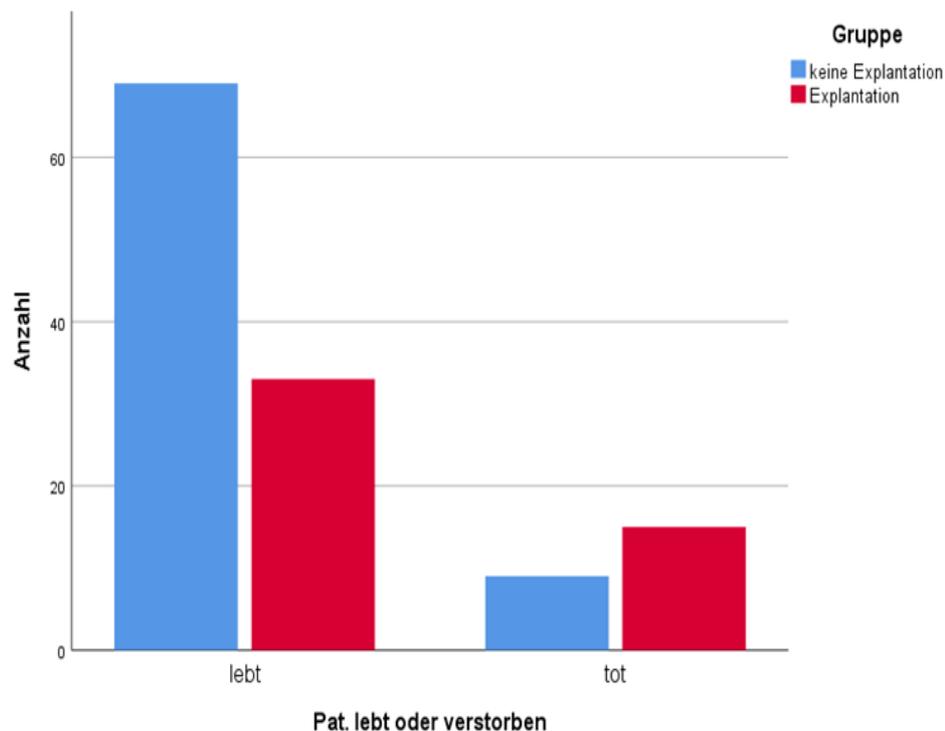


Abbildung 22: Überleben von Patienten mit und ohne Explantation.

Die Korrelationsanalyse einzelner Parameter zeigte zudem, dass

- die Parameter „Überlebenszeit in Wochen“ und „Wartezeit auf Organ in Wochen“ mittelstark negativ miteinander korrelierten ($\rho = -0,4179$, $p < 0,0001$),
- die Parameter „Dialyse-Zeit in Monaten“ und „Wartezeit auf Organ in Wochen“ sehr schwach miteinander korrelierten ($\rho = 0,2326$, $p = 0,0010$),
- die Parameter „Alter des Transplantatempfängers bei der Transplantation“ und „Dm-Vorerkrankung in Jahren“ mittelstark miteinander korrelierten ($\rho = 0,5419$, $p < 0,0001$).

3.5.5 Überlebenszeitanalyse abhängig von Laborparametern

Eine Einzelbetrachtung der erhobenen Laborparameter im Zusammenhang mit der Explantation zeigte die folgenden Ergebnisse:

Der durchschnittliche Harnstoffwert am Aufnahmetag lag bei Patienten ohne eine Explantation (Median: 49,0 mg/dl; Range: 19,0-174,0 mg/dl; Mean \pm SD: 62,119 \pm 34,917 mg/dl; n = 134) signifikant unter dem der Patienten mit einer Explantation (Median: 80,5 mg/dl; Range: 11,0-232,0 mg/dl; Mean \pm SD: 81,519 \pm 46,986 mg/dl; n = 42) ($p = 0,0094$). Ebenso wiesen Patienten ohne eine Explantation (Median: 49,0 mg/dl; Range: 21,0-182,0 mg/dl; Mean \pm SD: 55,195 \pm 27,75 mg/dl; n = 87) am Punctionstag einen signifikant geringeren Harnstoffwert auf als solche mit einer Explantation (Median: 66,0 mg/dl; Range: 25,0-235,0 mg/dl; Mean \pm SD: 83,039 \pm 50,895 mg/dl; n = 41) ($p = 0,0001$).

Patienten ohne eine Explantation (Median: 6,4 %; Range: 4,6-12,2 %; Mean \pm SD: 6,664 \pm 1,313 %; n = 138) wiesen einen signifikant niedrigeren durchschnittlichen HbA1c-Wert auf als solche mit einer Explantation (Median: 7,5 %; Range: 5,1-13,9 %; Mean \pm SD: 8,135 \pm 2,005 %; n = 38) ($p < 0,0001$).

Der Kreatininwert am Aufnahmetag lag für Patienten ohne eine Explantation (Median: 1,38 mg/dl; Range: 0,06-10,1 mg/dl; Mean \pm SD: 1,789 \pm 1,464 mg/dl; n = 149) signifikant unter dem von Patienten mit einer Explantation (Median: 3,51 mg/dl; Range: 0,5-11,3 mg/dl; Mean \pm SD: 4,253 \pm 3,138 mg/dl; n = 43) ($p < 0,0001$). Ebenso hatten Patienten ohne eine Explantation (Median: 1,32 mg/dl; Range: 0,62-2,88 mg/dl; Mean \pm SD: 1,379 \pm 0,43 mg/dl; n = 139) am Punctionstag einen signifikant niedrigeren Kreatininwert als solche mit einer Explantation (Median: 1,6 mg/dl; Range: 0,59-8,2 mg/dl; Mean \pm SD: 2,651 \pm 2,107 mg/dl; n = 42) ($p = 0,0020$).

Patienten ohne eine Explantation wiesen sowohl am Aufnahmetag als auch an den Punctions- und Entlassungstagen signifikant höhere Lipasewerte auf als Patienten mit einer Explantation.

Am Aufnahmetag lag der Lipasewert von Patienten ohne eine Explantation im Median bei 61,5 U/l (Range: 12,0-1500,0 U/l; Mean \pm SD: 135,932 \pm 219,283 U/l; n= 148), bei Patienten mit einer Explantation im Median bei 36,0 U/l (Range: 3,0-865,0 U/l; Mean \pm SD: 90,275 \pm 182,705 U/l; n = 41) ($p < 0,0001$).

Am Punctionstag betrug der Lipasewert von Patienten ohne eine Explantation im Median 81,0 U/l (Range: 11,0-1532,0 U/l; Mean \pm SD: 141,891 \pm 216,414 U/l; n = 128), wäh-

rend der Wert von Patienten mit einer Explantation im Median bei 36,0 U/l lag (Range: 8,0-1645,0 U/l; Mean \pm SD: 153,889 \pm 302,476 U/l; n = 36) (p = 0,0004).

Am Entlassungstag wiesen Patienten ohne eine Explantation im Median einen Lipasewert von 55,5 U/l auf (Range: 16,0-716,0 U/l; Mean \pm SD: 82,424 \pm 88,251 U/l; n = 132), während dieser Wert bei Patienten mit einer Explantation bei 18,0 U/l lag (Range: 5,0-202,0 U/l; Mean \pm SD: 39,889 \pm 56,262 U/l; n = 29) (p < 0,0001).

4 Diskussion und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden in einer retrospektiven Datenanalyse das Outcome für Patient und Pankreastransplantat je nach immunsuppressiver Therapie mit Tacrolimus und Cyclosporin A und Einflussfaktoren, die sich auf Transplantat- und Patientenüberleben auswirken, untersucht.

4.1 Beantwortung der Fragestellung

Zwischen den Tacrolimus- und Cyclosporin A-basierten Medikationsregimen zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebensdauer der Patienten. Bezüglich der Indikation zur Transplantatbiopsie ließ sich kein Unterschied zwischen der Tacrolimus- und der Cyclosporin A-Gruppe feststellen. Die Laborparameter Lipase, Harnstoff und Hämoglobin sind in der Cyclosporin A-Gruppe zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten im Rahmen der Transplantatbiopsie signifikant im Vergleich zur Tacrolimus-Gruppe erhöht. Sowohl für die Biopsie- als auch die Explantationsergebnisse wurden lineare Regressionsmodelle berechnet, um Einflussfaktoren auf den Outcome für die Patienten zu identifizieren, jedoch hatten keine der einbezogenen Faktoren einen statistisch signifikanten Vorhersagewert. Entsprechend lassen sich in der vorliegenden Untersuchung keine Unterschiede im Outcome für die Patienten nach dem jeweils verwendeten Medikationsregime nachweisen.

Es wurden 3 Faktoren identifiziert, die einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben ausübten: die kalte Ischämiezeit, der Kreatininwert am Entlassungstag und der Harnstoffwert am Entlassungstag. Die Faktoren Alter des Transplantatempfängers, Lipasewert am Aufnahmetag, Kreatininwert am Entlassungstag und Dauer der Dm-Vorerkrankung zeigten in der Cox-Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben. In der multivariablen Regressionsanalyse konnte der signifikante Einfluss auf das Patientenüberleben nur für den Faktor Alter des Transplantatempfängers nachgewiesen werden.

4.2 Einordnung in den aktuellen Stand der Wissenschaft

Eine mögliche Ursache dafür, dass im Rahmen der vorliegenden Untersuchung keine Hinweise auf unterschiedliche Auswirkungen des Tacrolimus- beziehungsweise Cyc-

losporin A-Medikationsregimes gefunden werden konnten, besteht darin, dass beiden Wirkstoffen ein ähnlicher Wirkmechanismus zugrunde liegt. Sowohl bei Tacrolimus als auch bei Cyclosporin A handelt es sich um Calcineurininhibitoren, die seit längerer Zeit in der immunsuppressiven Therapie nach Transplantationen eingesetzt werden (86).

Im Rahmen einer Studie der European Multicentre Tacrolimus (FK506) Renal Study Group (87), die im Jahr 1998 publiziert wurde, wurden vergleichend die Auswirkungen einer Tacrolimus- gegenüber einer Cyclosporin A-Medikation bei Patienten untersucht, die eine Spenderniere erhalten hatten. Insgesamt wurden dabei 448 Patienten in sieben europäischen Ländern in die Studie eingeschlossen, von denen 33 als Hochrisikopatienten im Hinblick auf serologisch nachgewiesene Antikörper eingestuft wurden. Von diesen Hochrisikopatienten erhielten 22 eine Tacrolimusmedikation und 11 ein Cyclosporin A-Medikationsregime. Als Standardrisikopatienten wurden in der Tacrolimus-Gruppe 281 Patienten klassifiziert, während es in der Cyclosporin A-Gruppe 134 waren. Bezüglich des Patienten- und Transplantatüberlebens zeigte sich bei den Standardrisikopatienten ein besserer Outcome in der Cyclosporin A-Gruppe (1-Jahres-Überleben: 97 % (Patienten); 87 % (Transplantat) versus 92,5 % (Patienten); 82 % (Transplantat) in der Tacrolimus-Gruppe). Demgegenüber zeigten sich bei den Patienten, die Cyclosporin A erhielten, wesentlich häufiger Rejektionen, was sowohl in der Standard- als auch in der Hochrisikogruppe der Fall war. So lag die 1-Jahres-Rejektionsrate bei den Hochrisikopatienten, die Cyclosporin A erhielten, bei 54,5 Prozent, während es bei den Tacrolimus-Patienten lediglich 31,8 Prozent waren. Auch in der Gruppe der Patienten mit normalem Risiko waren die 1-Jahres-Rejektionsraten in der Cyclosporin A-Gruppe deutlich höher (23,5 % versus 42,5 %). Das Auftreten anderer Nebenwirkungen war in beiden Versuchsgruppen vergleichbar. Auf Basis dieser Untersuchung schlussfolgern die Autoren, dass sich ein Tacrolimus-Regime gerade bei Hochrisikopatienten als vorteilhaft erweisen könnte. Einschränkend muss bezüglich dieser Studie jedoch angemerkt werden, dass sich die Daten ausschließlich auf Patienten, die sich einer Nierentransplantation unterzogen haben, beziehen.

Ein Pankreastransplantatversagen, das als Folge einer Organschädigung durch Tacrolimus beziehungsweise Cyclosporin A hervorgerufen werden könnte, wurde von Drachenberg und Kollegen untersucht (88). Die Untersuchung geht dabei auf die Forscherin zurück, die an der Entwicklung der bereits erwähnten Drachenberg-Grade (siehe Kapitel 1.2) maßgeblich beteiligt war. Im Fokus der Untersuchung standen dabei 26

Pankreasbiopsien, die in einem Zeitraum von einem bis acht Monaten nach der Transplantation durchgeführt wurden. Die Gruppe konnte anhand der Biopsien Inselzellschädigungen sowohl bei den Patienten nachweisen, die Cyclosporin A erhielten, als auch bei jenen, die Tacrolimus verordnet bekamen. Zu den lichtmikroskopisch feststellbaren Veränderungen zählten insbesondere eine Vermehrung des Zytoplasmas, Vakuolisierungen und apoptotisches Gewebe sowie ein abnormales immunologisches Muster der Insulinproduktion. Dabei waren die pathologischen Veränderungen bei Patienten, die Tacrolimus erhielten, ausgeprägter als in der Cyclosporin A-Gruppe (10 von 13 versus 5 von 13 Patienten). Darüber hinaus wiesen die Forscher einen Zusammenhang zwischen hyperglykämischen Episoden und den beiden Präparaten nach, die wiederum bei der Medikation mit Tacrolimus häufiger auftraten als mit Cyclosporin A (8 versus 26 Prozent).

Auf Basis dieser beiden Untersuchungen lassen sich also keine statistisch belastbaren Unterschiede zwischen beiden Medikationsregimen feststellen. Wie bereits erwähnt, kann diese Tatsache auf einen ähnlichen Wirkmechanismus beider Substanzen zurückgeführt werden. Beide Substanzen inhibieren die Produktion von Zytokinen, wie beispielsweise Interleukin 2 und γ -Interferon. Auch die Expression des Interleukin-2-Rezeptors und die T-Zell-Proliferation werden durch die Präparate negativ beeinflusst (89). Jedoch wird Tacrolimus gemeinhin eine höhere immunsuppressive Potenz zugesprochen als Cyclosporin A (90). Neben der von Drachenberg und Kollegen beschriebenen Pankreastoxizität teilen sich beide Präparate die Eigenschaft der Nephrotoxizität, die für beide Präparate etwa gleich stark ausgeprägt ist (91).

Eine Publikation aus der EURO-SPK-Studie liefert eine weitere vergleichende Untersuchung zum Einfluss einer Tacrolimus- beziehungsweise Cyclosporin A-Medikation nach einer kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation (92). Es handelt es sich um eine offene, prospektive und randomisierte Studie, die im Zeitraum zwischen 1998 und 2000 an elf europäischen Untersuchungszentren durchgeführt wurde und vergleichend das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der beiden Calcineurininhibitoren untersuchen sollte. Insgesamt wurden 205 Patienten, bei denen eine PNTx durchgeführt wurde, in die Studie eingeschlossen, wobei 103 in der Tacrolimus-Gruppe und 102 in der Cyclosporin A-Gruppe waren. Bezüglich des 1-Jahres-Patientenüberlebens ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Die Untersu-

chung kommt zu dem Ergebnis, dass Tacrolimus Cyclosporin A in Bezug auf die Inzidenz bioptisch gesicherter Rejektionen ein Jahr nach der Transplantation überlegen ist (92).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Datenlage nach wie vor nicht einheitlich ist, da mehrere kleinere Studien keine Überlegenheit eines Medikationsregimes vor einem anderen ausmachen konnten (93-95).

Mögliche Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben und das Patientenüberleben nach einer PNTx oder einer PTx wurden in mehreren vorherigen Studien untersucht. Bédat et al. (2015) untersuchten in ihrer retrospektiven Analyse mehr als 21.000 Pankreastransplantatempfänger bezüglich Faktoren, die das Transplantatüberleben beeinträchtigen könnten (96). Der Fokus lag hierbei auf solchen Faktoren, die zu der Entstehung eines NODAT (new onset diabetes after transplantation) führen könnten, der insbesondere bei übergewichtigen und adipöse Patienten auftreten kann. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass eine negative Korrelation zwischen einem auftretenden NODAT und dem Transplantatüberleben besteht. In der retrospektiv untersuchten Kohorte war etwa ein Drittel der Patienten übergewichtig oder adipös. Anhand von Kaplan-Meier-Kurven des 5-Jahres-Überlebens demonstrierten die Autoren entsprechend ihrer Ausgangshypothese, dass das Überleben der Transplantate signifikant invers mit einem hohen BMI des Transplantatempfängers korrelierte. Im Gegensatz dazu konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem hohen BMI und dem Gesamtüberleben festgestellt werden, jedoch bestand ein signifikant inverser Zusammenhang zwischen dem Kurzzeitüberleben (90 Tage nach der Transplantation) und dem BMI des Empfängers bei Patienten, die eine PNTx erhalten hatten. Das Langzeitüberleben der Transplantate (90 Tage bis 5 Jahre) wurde nur bei PNTx-Patienten signifikant von einem hohen BMI beeinträchtigt, nicht jedoch bei PTx. Innerhalb dieses Zeitraums konnte kein Zusammenhang zwischen dem Patientenüberleben und dem Empfänger-BMI festgestellt werden.

Chen et al. führten 2019 ebenfalls eine retrospektive Untersuchung mit Daten von PNTx-Patienten durch, bei der sie Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben nach Transplantation von Organen von Spendern nach Herztod analysierten (97). Hierbei lag der Fokus auf Eigenschaften des Transplantatspenders. Es wurden 227 Transplantationen analysiert, wobei die meisten Spender über 40 Jahre alt und männlich waren. Das

Überleben des Pankreastransplantats nach einem Jahr und nach 10 Jahren war signifikant geringer, wenn das Spenderorgan von älteren Spendern stammte. Bei den Nierentransplantaten zeigte sich ein Jahr nach der Transplantation noch kein Unterschied im Transplantatüberleben abhängig vom Spenderalter, jedoch war das Überleben der Nierentransplantate nach 10 Jahren signifikant geringer bei Organen von älteren Spendern. Im Gegensatz dazu zeigte eine Analyse des Patientenüberlebens, dass weder ein Jahr noch 10 Jahre nach der Transplantation das Überleben der Patienten mit dem Alter des Spenders korrelierte.

Dinckan et al. betrachteten 2012 das Transplantatüberleben und das Patientenüberleben nach einer PNTx im Vergleich zu einer PAK im Rahmen eines 5-Jahres-Follow-ups (98). Insgesamt wurden klinische Parameter von 55 Patienten untersucht (21 davon hatten eine PNTx). Das Gesamtüberleben der PNTx-Patienten lag bei 95,2 %, das Überleben der Nierentransplantate bei 95,2 % und das Überleben der Pankreastransplantate bei 61,9 %. Patienten, die eine PAK erhalten hatten, zeigten sehr ähnliche Überlebensraten. 38,1 % der 21 Patienten mit einer PNTx erlitten ein Transplantatverlust, in der Vergleichsgruppe waren es vergleichbare 38,2 %. Die Autoren schlussfolgerten, dass das Patientenüberleben und das Transplantatüberleben nicht von der Art der Transplantation (simultane oder konsekutive Transplantation der Niere und des Pankreas) beeinflusst werden.

Fellmer et al. fokussierten 2010 ihre retrospektive Studie auf Einflussfaktoren der Spender und der Empfänger auf das Outcome von 182 PNTx-Patienten (99). Aufseiten der Transplantatspender waren weder das Geschlecht noch pankreasspezifische oder operationsbedingte Komplikationen noch die Lipasewerte noch das Vorliegen asystolischer Episoden oder die Verweildauer auf der Intensivstation Einflussfaktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen. Das Alter und der BMI der Spender wurden als signifikante Einflussfaktoren für solche Komplikationen identifiziert, die einer weiteren Behandlung bedurften. Die kalte Ischämiezeit während der Organentnahme beeinflusste nicht das Auftreten postoperativer Komplikationen, und auch die warme Ischämiezeit während der Transplantation beeinflusste nicht signifikant das Outcome. Im Gegensatz dazu korrelierte eine längere Operationsdauer signifikant mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen. Aufseiten der Transplantatempfänger waren bestehende Herzerkrankungen der einzige signifikante Einflussfaktor auf das Outcome, während keine Assoziation zwischen dem Outcome und dem Alter, BMI, Geschlecht oder

der Blutgruppe des Empfängers bestand. Auch die Dauer der Erkrankung, die Dauer der Dialyse, Fettstoffwechselerkrankungen oder Erkrankungen des peripheren Nervensystems korrelierten nicht mit pankreasspezifischen, operationsbedingten oder postoperativen Komplikationen.

In einer retrospektiven Studie analysierten Mittal et al. im Jahr 2020 Faktoren, die das Outcome von Patienten nach einer PTx, einer PNTx oder einer PAK beeinflussen können (100). Hierfür wurden die Daten von insgesamt 527 Patienten untersucht. Eine multivariate Analyse zeigte, dass weder der BMI des Spenders noch der des Empfängers einen Einfluss auf das Patientenüberleben hatte. Ebenso waren auch das Alter des Spenders, der Status des Spenders zum Zeitpunkt der Transplantation (Herzversagen oder nicht) oder die Art der Transplantation (PTx, PNTx oder PAK) ausschlaggebend für das Überleben der Empfänger. Im Gegensatz dazu war das Alter des Empfängers ein signifikanter Risikofaktor für die Mortalität, ebenso das Transplantatversagen sowohl der Niere als auch des Pankreas. Bezüglich des Transplantatüberlebens konnten keine Einflussfaktoren auf das Überleben der Nierentransplantate identifiziert werden, weder solche des Spenders noch des Empfängers noch des Transplantats. Das Überleben des Pankreastransplantats wurde hingegen durch die Transplantationsart (PTx), das Alter des Spenders und das Geschlecht des Spenders (männlich) negativ beeinflusst. Das Alter des Empfängers, die kalte Ischämiezeit, der BMI des Spenders oder die Dauer der Dm-Erkrankung spielten keine Rolle im Überleben des transplantierten Pankreas.

Montagud-Marrahi et al. untersuchten 2020 retrospektiv das Outcome (Patienten- und Transplantatüberleben) von insgesamt 338 PNTx- oder PAK-Patienten nach 10 Jahren Follow-up, von denen 39 zum Zeitpunkt der Transplantation bereits älter als 50 Jahre waren (101). Das Ziel der Studie war es, gezielt das Outcome von älteren Transplantatempfängern im Vergleich zu jüngeren zu bewerten. Die Überlebensraten der Patienten mit einer PNTx nach 12 Monaten, 5 Jahren oder 10 Jahren unterschieden sich nicht signifikant zwischen älteren und jüngeren Patienten. Es gab jedoch signifikante Unterschiede in der Todesursache der verstorbenen Patienten: Während die jüngeren Patienten eher an den Folgen einer Infektion verstarben, war die Haupttodesursache bei den älteren Patienten eine kardiale Erkrankung. Weder das Überleben des Pankreas noch das des Nierentransplantats unterschied sich signifikant zwischen der älteren und der jüngeren Patientengruppe zu den drei Follow-up-Zeitpunkten. Die Überlebensrate

von Patienten ohne kardiovaskuläre Ereignisse lag bei den jüngeren Patienten über der der älteren Patienten. Eine multivariate Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das Outcome zeigte, dass das Empfängeralter kein Risikofaktor für das Ereignis eines kardiovaskulär bedingten Versterbens darstellte. Im Gegensatz dazu wurden ein solches Ereignis vor der Transplantation sowie die Dm-Erkrankungsdauer als Risikofaktoren für das Auftreten eines solchen Ereignisses identifiziert.

Pérez-Sáez et al. analysierten 2011 das Überleben der Transplantate sowie das Patientenüberleben in einer Kohorte von 86 PNTx-Patienten (102). Die Bewertung postoperativer Komplikationen ergab, dass es bei drei Viertel der betrachteten Patienten unmittelbar nach der Transplantation zu Infektionen kam und etwa ein Drittel der Patienten musste sich erneut einer Operation unterziehen. Die Autoren stellten fest, dass das Transplantatüberleben bei solchen Patienten, die vor der Transplantation eine peritoneale Dialyse bekommen hatten, geringer war als bei Patienten ohne eine vorherige Dialyse. Fünf Jahre nach der Operation lag das Transplantatüberleben sowohl der Niere als auch des Pankreas bei wiederholt operierten Patienten signifikant unter dem der Transplantate von Patienten ohne eine Re-Operation. Es zeigte sich ein Trend zu einem Einfluss der Re-Operation auf das Patientenüberleben, jedoch war dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant. Die Autoren schlussfolgerten, dass postoperative Komplikationen signifikant das Transplantatüberleben beeinträchtigen, nicht aber das Überleben der Transplantatempfänger.

Shah et al. untersuchten 2013 in einer retrospektiven Studie, ob das Alter des Transplantatempfängers einen Einfluss auf das Patientenüberleben und das Überleben der Transplantate hat (103). Die Patienten wurden hierfür anhand ihrer Altersdekade klassifiziert und das Kurz- und Langzeitüberleben der Patienten und Transplantate zwischen den Gruppen verglichen. Es zeigte sich, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen bezüglich des frühen (postoperativ und 1-Jahres-Follow-up) Organversagens bzw. Transplantatverlustes bestand. Beim 5-Jahres-Follow-up zeigte sich die niedrigste Transplantatüberlebensrate bei den Patienten, die unter 30 Jahre alt waren.

Der Vergleich dieser vorherigen Studien zeigt, dass sich die retrospektiv identifizierten Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben und das Patientenüberleben von Studie zu Studie unterscheiden. Die in der vorliegenden Studie identifizierten Einflussfaktoren

auf das Transplantatüberleben, nämlich die kalte Ischämiezeit, der Kreatininwert am Entlassungstag und der Harnstoffwert am Entlassungstag wurden in keiner dieser Studien als Einflussfaktoren identifiziert, jedoch wurden diesbezügliche Daten abgesehen von der kalten Ischämiezeit auch nicht berichtet. Der Einflussfaktor „Alter des Transplantatempfängers“, der in der vorliegenden Studie der einzige Parameter mit einer signifikanten Korrelation mit dem Empfängerüberleben war, wurde auch in einigen bisherigen Studien genannt. Grundsätzlich ist zu beobachten, dass sich die Patientenkohorten der vorherigen Studien und auch die Zielsetzung der Studien deutlich unterscheiden, was ihre Vergleichbarkeit untereinander und mit den vorliegenden neuen Daten erschwert. So wird in manchen Studien der Fokus auf den Spender gelegt, in anderen auf den Empfänger, oder aber die Patientenkohorte wird bereits anhand der zu untersuchenden Einflussfaktoren unterteilt, wie beispielsweise nach dem Alter oder dem BMI. Dies könnte erklären, warum nicht dieselben Parameter als signifikante Einflussfaktoren auf das Outcome nach einer PNTx oder einer PTx in den Studien identifiziert werden.

4.3 Limitationen der vorliegenden Untersuchung

Im Ergebnis konnte die vorliegende Untersuchung keine signifikanten Unterschiede im Outcome bezüglich einer Tacrolimus- verglichen mit einer Cyclosporin A-Medikation aufweisen, das im Einklang mit einigen der im vorangegangenen Kapitel diskutierten Arbeiten steht. Andere Studien, die den vergleichenden Einsatz von Tacrolimus beziehungsweise Cyclosporin A untersuchen, sind entweder noch älter oder sie betrachten andere Transplantate wie beispielsweise alleinige Nierentransplantationen. Dementsprechend stellt sich die wissenschaftliche Datenlage als vergleichsweise rar dar, was den Vergleich der hier präsentierten Daten mit denen anderer Studien erschwert. In diesem Zusammenhang können die vorgestellten Daten eher als Vergleichsgrundlage für künftige Arbeiten zum Outcome bei einer kombinierten Pankreas-Nierentransplantation dienen.

Die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse wird auch dadurch eingeschränkt, dass die untersuchten Populationen im Zuge der Subgruppenanalyse sehr klein waren, so dass mögliche statistisch signifikante Unterschiede unter Umständen durch das ausgewertete Datenmaterial nicht aufgelöst werden konnten.

Die Transplantation eines Pankreas beziehungsweise einer Niere stellt einen schwerwiegenden Eingriff in den Körper dar, der zahlreiche immunologische und nicht immunologische Prozesse anstößt, die sich überlagern können. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die daraus resultierenden Effekte, ob sie synergistischer oder antagonistischer Natur sein mögen, kausale Zusammenhänge, die aus dem jeweiligen Medikationsregime resultieren, verdecken können. Ein Beispiel für solche Prozesse kann beispielsweise in der beschriebenen Pankreastoxizität der beiden Präparate bestehen, wie sie durch Drachenberg und Kollegen beschrieben wurde (88).

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass die Daten eines sehr langen Erhebungszeitraums ausgewertet wurden, der 15 Jahre (1995 bis 2010) abdeckt. Retrospektiv kann nicht ausgeschlossen werden, dass in der Charité in diesem Zeitraum neue Behandlungsstrategien und -verfahren implementiert worden sind, die einen nachträglichen Vergleich der ausgewerteten Daten erschweren. In der retrospektiven Datenerhebung konnten nicht für alle untersuchten Parameter Daten in den Patientenakten identifiziert werden, was negative Auswirkungen auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben kann. Ein retrospektives Studiendesign erschwert das Ziehen von Kausalschlüssen (104).

Nichtsdestotrotz bleibt als Stärke der vorliegenden Untersuchung festzuhalten, dass die Anzahl eingeschlossener Patientendaten in etwa mit der von größeren Studien zur kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation übereinstimmt. So wurden beispielsweise im Rahmen der EURO-SPK-Studie 205 Patienten untersucht, während für die vorliegende Arbeit die Daten von 244 Patienten ausgewertet wurden.

Letztlich müssen die allgemeinen Limitationen einer retrospektiven Studie berücksichtigt werden. Es kann bei einer derartigen rückwirkenden Datenanalyse nicht ausgeschlossen werden, dass ein gewisser Selektionsbias gegenüber den ausgewählten Daten besteht. Die Ergebnisse können also im Vergleich zu einer prospektiven Studie nicht zur Klärung eines Zusammenhangs (hier zwischen den Einflussfaktoren und dem Outcome nach PNTx oder PTx) führen.

4.4 Künftige Forschungsfragen

Insgesamt betrachtet ist die kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation eine gutes Therapieverfahren für Typ-I-Diabetiker, die zusätzlich unter diabetischer Nephropathie leiden. Die Abwägung einer alleinigen Nierentransplantation gegenüber einer kombinierten Transplantation ist für Mediziner und Patienten von großer Bedeutung. Im Zweifel bedeutet diese Frage aber auch eine Abwägung zwischen dem Langzeitrisiko einer Immunsuppression gegenüber dem eines Diabetes mellitus (105). Alternative Behandlungsansätze, um einem Dml zu begegnen, wie zum Beispiel die Inselzelltransplantation, sind derzeit nicht so Erfolg versprechend wie die kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation, jedoch wird auch auf diesem Feld intensive Forschungsarbeit betrieben, sodass sich künftige Entwicklungen derzeit nur schwer vorhersagen lassen (106).

Auch die Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapie kann einen wichtigen Ansatzpunkt für künftige Forschungsvorhaben darstellen. Bereits in der Einleitung wurde darauf eingegangen, dass heutige immunsuppressive Therapieansätze beispielsweise den Einsatz des Wirkstoffs Belatacept diskutieren. Ein immunsuppressives Medikationsregime mit dieser Substanz ist mit einer geringeren Nephrotoxizität gegenüber einer Calcineurininhibitor-Behandlung assoziiert, jedoch deuten neuere Studien darauf hin, dass es zu höheren Rejektionsraten im Vergleich zu Calcineurininhibitoren kommt (107). Eine mögliche Ursache hierfür könnte darin bestehen, dass derzeit noch keine optimalen Immunsuppressionsprotokolle etabliert sind und bisherige Daten nur auf sehr kleinen Populationen beruhen. Für den Fall, dass jedoch solche neuartigen Behandlungsansätze etabliert werden können, würde dies gleichzeitig die Möglichkeiten erhöhen, andere Kombinationstherapien zu erproben, beispielsweise mit monoklonalen Antikörperpräparaten wie Basiliximab oder Daclizumab. Dahingehende Entwicklungen bleiben abzuwarten.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse konnten einzelne Faktoren identifiziert werden, die sowohl das Transplantatüberleben als auch das Patientenüberleben beeinflussen. Der Einfluss der kalten Ischämiezeit sowie der Harnstoff- und Kreatininwerte auf das Transplantatüberleben wurde in dieser Form noch nicht berichtet und bietet einen interessanten Ansatz für die mögliche Verbesserung des Outcomes der Transplantate. Von Interesse für das Patientenüberleben scheint demnach insbesondere das Alter des Transplantatempfängers zu sein, es konnte hier kein weiterer signifikanter Einfluss an-

derer Parameter festgestellt werden. Das Alter des Spenders zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben. Wie bereits diskutiert, wurde der Altersfaktor in einigen vorherigen Studien ebenfalls identifiziert, jedoch wird die Vergleichbarkeit durch die demographischen und klinischen Unterschiede der Studienkohorten erschwert. Es wäre interessant, diesen Zusammenhang gezielt prospektiv in einer Studienkohorte mit älteren Transplantatempfängern zu untersuchen, insbesondere im Vergleich PTx zu PNTx, welcher hier aufgrund der niedrigen Anzahl von PTx-Patienten nicht möglich war.

Literaturverzeichnis

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. *Diabetes Care*. 2014; 37(Supplement 1):14-80.
2. Müller SA, Schmied BM. Technik der Nieren-und Pankreastransplantation und der alleinigen Pankreastransplantation. In: *Erkrankungen des Pankreas*. Springer; 2013: 476-480.
3. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 1967; 61(6):827-37.
4. Morath C, Zeier M, Döhler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(8):1557-63.
5. Huang E, Wiseman A, Okumura S, Kuo H-T, Bunnapradist S. Outcomes of preemptive kidney with or without subsequent pancreas transplant compared with preemptive simultaneous pancreas/kidney transplantation. *Transplantation*. 2011; 92(10):1115-22.
6. Calne RY, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, White DJG, Evans DB, Dunn DC, Pentlow BD, Rolles K. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. 1978; 312(8104):1323-7.
7. Gruessner RW. Tacrolimus in pancreas transplantation: a multicenter analysis. Tacrolimus Pancreas Transplant Study Group. *Clin Transplant*. 1997; 11(4):299-312.
8. Constantinescu AA, Abbas M, Kassem M, Gleizes C, Kreutter G, Schini-Kerth V, Mitrea IL, Toti F, Kessler L. Differential influence of tacrolimus and sirolimus on mitochondrial-dependent signaling for apoptosis in pancreatic cells. *Mol Cell Biochem*. 2016; 418(1-2):91-102.

9. Kloster-Jensen K, Vethe NT, Bremer S, Abadpour S, Korsgren O, Foss A, Bergan S, Scholz H. Intracellular sirolimus concentration is reduced by tacrolimus in human pancreatic islets in vitro. *Transpl Int*. 2015; 28(10):1152-1161.
10. Durrbach A, Pestana JM, Florman S, Carmen Rial M, Rostaing L, Kuypers D, Matas A, Wekerle T, Polinsky M, Meier-Kriesche HU, Munier S, Grinyó JM. Long-Term Outcomes in Belatacept-Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. *Am J Transplant*. 2016; 16(11):3192-3201.
11. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 yr. *Diabetes*. Am Diabetes Assoc; 1987; 36(4):523-534.
12. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KMV, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, Thompson TJ. Projection of diabetes burden through 2050 impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Am Diabetes Assoc*; 2001; 24(11):1936-1940.
13. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994; 331(21):1428-1436.
14. Rabinowe SL, Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease? *Pediatr Clin North Am*. 1984; 31(3):531.
15. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young--a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103(2):161-175.
16. Borg H, Arnqvist HJ, Björk E, Bolinder J, Eriksson JW, Nyström L, Jeppsson J-O, Sundkvist G. Evaluation of the new ADA and WHO criteria for classification of diabetes mellitus in young adult people (15--34 yrs) in the Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*. 2003; 46(2):173-181.
17. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in

-
- adults with a non – insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993; 42(2):359-362.
18. Tuomilehto J, Dabee J, Karvonen M, Dowse GK, Gareeboo H, Virtala E, Tiihonen M, Alberti KGMM, Zimmet PZ. Incidence of IDDM in Mauritian children and adolescents from 1986 to 1990. *Diabetes Care*. 1993; 16(12):1588-1591.
 19. Helgason T, Danielsen R, Thorsson A V. Incidence and prevalence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Icelandic children 1970-1989. *Diabetologia*. 1992; 35(9):880-883.
 20. Forga L, Goñi MJ, Cambra K, Ibáñez B, Mozas D, Chueca M. Differences by age and gender in the incidence of type 1 diabetes in Navarre, Spain (2009-2011). *Gac Sanit*. 2013; 27(6):537-540.
 21. Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossiansson B, Torn C, Edvardsson S, LAndin-Olsson M. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 82(2):247-255.
 22. Mølbak AG, Christau B, Marnier B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabet Med*. 1994; 11(7):650-655.
 23. Abellana R, Ascaso C, Carrasco JL, Castell C, Tresserras R. Geographical variability of the incidence of Type 1 diabetes in subjects younger than 30 years in Catalonia, Spain. *Med clinica*. 2009; 132(12):454-458.
 24. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron A-J. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015; 15(1):1.
 25. Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. Diabetes mellitus in Deutschland. Robert-Koch-Institut: Robert Koch-Institut; 2011. 1-7.

-
26. Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, Rathmann W, Rosenbauer J. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Evidenzbasierte Leitlinie DDG-Aktualisierung. 2004.
 27. Hakonarson H, Grant SFA. Genome-wide association studies (GWAS): impact on elucidating the aetiology of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27(7):685-696.
 28. Cernea S, Dobreanu M, Raz I. Prevention of type 1 diabetes: today and tomorrow. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26(8):602-605.
 29. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev.* 2008; 29(6):697-725.
 30. Polychronakos C, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nat Rev Genet.* 2011; 12(11):781-792.
 31. Dang MN, Buzzetti R, Pozzilli P. Epigenetics in autoimmune diseases with focus on type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013; 29(1):8-18.
 32. Nejentsev S, Howson JMM, Walker NM, Szeszko J, Field SF, Stevens HE, Reynolds P, Hardy M, King E, Masters J, Hulme J, Maier LM, Smyth D, Bailey R, Cooper JD, Ribas G, Campbell RD, The Wellcome Trust Case Control Consortium, Clayton DG, Todd JA. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature.* 2007; 450(7171):887-892.
 33. Nepom GT, Buckner JH. A functional framework for interpretation of genetic associations in T1D. *Curr Opin Immunol.* 2012; 24(5):516-521.
 34. Morahan G. Insights into type 1 diabetes provided by genetic analyses. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19(4):263-270.
 35. Culina S, Brezar V, Mallone R. Insulin and type 1 diabetes: immune connections. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168(2):R19-R31.

36. Roggli E, Britan A, Gattesco S, Lin-Marq N, Abderrahmani A, Meda P, Regazzi R. Involvement of microRNAs in the cytotoxic effects exerted by proinflammatory cytokines on pancreatic β -cells. *Diabetes*. 2010; 59(4):978-986.
37. Thomas HE, Kay TW. Intracellular pathways of pancreatic β -cell apoptosis in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27(8):790-796.
38. Guay C, Roggli E, Nesca V, Jacovetti C, Regazzi R. Diabetes mellitus, a microRNA-related disease? *Transl Res*. 2011; 157(4):253-264.
39. Nokoff N, Rewers M. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1281(1):1-15.
40. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M, Eisenbarth GS, Jensen J, Davidson HW, Hutton JC. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104(43):17040-17045.
41. Ounissi-Benkalha H, Polychronakos C. The molecular genetics of type 1 diabetes: new genes and emerging mechanisms. *Trends Mol Med*. 2008; 14(6):268-275.
42. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*. 2008 Nov;88(11):1254-64.
43. Genz J, Scheer M, Trautner C, Zöllner I, Giani G, Icks A. Reduced incidence of blindness in relation to diabetes mellitus in southern Germany? *Diabet Med*. 2010; 27(10):1138-1143.
44. Icks A, Haastert B, Trautner C, Giani G, Glaeske G, Hoffmann F. Incidence of lower-limb amputations in the diabetic compared to the non-diabetic population. Findings from nationwide insurance data, Germany, 2005-2007. *Exp Clin Endocrinol*. 2009; 117(9):500-504.
45. Beyerlein A, von Kries R, Hummel M, Lack N, Schiessl B, Giani G, Icks A. Improvement in pregnancy-related outcomes in the offspring of diabetic mothers in Bavaria, Germany, during 1987--2007. *Diabet Med*. 2010; 27(12):1379-1384.

-
46. Icks A, Haastert B, Genz J, Giani G, Hoffmann F, Trapp R, Koch M. Incidence of renal replacement therapy (RRT) in the diabetic compared with the non-diabetic population in a German region, 2002-08. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(1):264-269.
 47. Icks A, Dickhaus T, Hörmann A, Heier M, Giani G, Kuch B, Meisinger C. Differences in trends in estimated incidence of myocardial infarction in non-diabetic and diabetic people: Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases (MONICA)/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) registry. *Diabetologia.* 2009; 52(9):1836-1841.
 48. Schwenger V, Hofmann A, Khalifeh N, Meyer T, Zeier M, Hörl WH, Ritz E. Urämische Patienten-späte Überweisung, früher Tod. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2003; 128(22):1216-1220.
 49. Scherbaum W, Ritz E. Prävention und Therapie der diabetischen Nephropathie. *Dtsch Arztebl.* 2005; 102(3):A137-A143.
 50. Hasslacher C, Wolf G, Kempe P, Ritz E. Diabetische Nephropathie. *Diabetol und Stoffwechsel.* 2011; 6(S 02):111-114.
 51. Pfeffer F, Büsing M, Zink R, Gwodzinski A, Makowiec F, Renn W, Hopt UT. High graft survival and excellent endocrine function after pancreas transplantation: effect of a standardized protocol. In: *Transplantation proceedings.* 1994. 471-472.
 52. Büsing M, Martin D, Riege R, Schulz T, Dehof S, Kozuschek W. Die kombinierte Pankreas-/Nierentransplantation als Standardverfahren in der Therapie niereninsuffizienter Typ-I-Diabetiker. *Der Chir.* 1996; 67(10):1002-1006.
 53. Kandaswamy R, Stock PG, Skeans MA, Gustafson SK, Sleeman EF, Wainright JL, Carrico RJ, Ghimire V, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2011 annual data report: pancreas. *Am J Transplant.* 2013; 13(s1):47-72.
 54. Gruessner RWG, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9(9):555-562.

-
55. Farney AC, Cho E, Schweitzer EJ, Dunkin B, Philosophe B, Colonna J, Jacobs S, Jarrell B, Flowers JL, Bartlett ST. Simultaneous cadaver pancreas living-donor kidney transplantation: a new approach for the type 1 diabetic uremic patient. *Ann Surg.* 2000; 232(5):696-703.
 56. Gruessner RWG, Sutherland DER. Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants from living related donors-the first two successful cases. *Transplantation.* 1996; 61(8):1265-1268.
 57. Gruessner RWG, Kendall DM, Drangstveit MB, Gruessner AC, Sutherland DE. Simultaneous pancreas-kidney transplantation from live donors. *Ann Surg.* 1997; 226(4):471.
 58. Stratta MD RJ, Larsen MD JL, Cushing RN. Pancreas transplantation for diabetes mellitus. *Annu Rev Med.* 1995; 46(1):281-298.
 59. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg.* 1998; 228(3):284.
 60. Kahl A, Bechstein WO, Frei U. Trends and perspectives in pancreas and simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Curr Opin Urol.* 2001; 11(2):165-174.
 61. Redfield RR, Scalea JR, Odorico JS. Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015; 20(1):94-102.
 62. Niederhaus SV, Kaufman DB, Odorico JS. Induction therapy in pancreas transplantation. *Transpl Int.* 2013; 26(7):704-714.
 63. Mittal S, Johnson P, Friend P. Pancreas transplantation: solid organ and islet. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 4(4):a015610.
 64. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the

-
- International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud.* 2011; 8(1):6-16.
65. Öllinger R, Margreiter C, Bösmüller C, Weissenbacher A, Frank F, Schneeberger S, Mark W, Margreiter R, Pratschke J. Evolution of pancreas transplantation: long-term results and perspectives from a high-volume center. *Ann Surg.* 2012; 256(5):780-787.
 66. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003; 349(24):2326-2333.
 67. Scalea JR, Butler CC, Munivenkatappa RB, Nogueira JM, Campos L, Haririan A, Barth RN, Philosophe B, Bartlett ST, Cooper M. Pancreas transplant alone as an independent risk factor for the development of renal failure: a retrospective study. *Transplantation.* 2008; 86(12):1789-1794.
 68. Wojciechowski D, Vincenti F. Belatacept in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012; 17(6):640-647.
 69. Mujtaba MA, Sharfuddin AA, Taber T, Chen J, Phillips CL, Goble M, Fridell JA. Conversion from tacrolimus to belatacept to prevent the progression of chronic kidney disease in pancreas transplantation: case report of two patients. *Am J Transplant.* 2014; 14(11):2657-2661.
 70. Sutherland DER, Gruessner AC. Long-term results after pancreas transplantation. In: *Transplantation proceedings.* 2007. 2323-2325.
 71. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11(10):1910-1917.
 72. Niederhaus SV, Levenson GE, Lorentzen DF, Robillard DJ, Sollinger HW, Pirsch JD, Torrealba JR, Odorico JS. Acute Cellular and Antibody-Mediated Rejection of the Pancreas Allograft: Incidence, Risk Factors and Outcomes. *Am J Transplant.* 2013; 13(11):2945-2955.

-
73. Dong M, Parsaik AK, Kremers W, Sun A, Dean P, Prieto M, Cosio FG, Gandhi MJ, Zhang L, Smyrk TC, Stegall MD, Kudva YC. Acute pancreas allograft rejection is associated with increased risk of graft failure in pancreas transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13(4):1019-1025.
 74. Allen RDM, Wilson TG, Grierson JM, Greenberg ML, Earl MJ, Nankivell BJ, Pearl TA, Chapman JR. Percutaneous biopsy of bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation.* 1991; 51(6):1213-1216.
 75. Klassen DK, Weir MR, Cangro CB, Bartlett ST, Papadimitriou JC, Drachenberg CB. Pancreas allograft biopsy: safety of percutaneous biopsy – results of a large experience. *Transplantation.* 2002; 73(4):553-555.
 76. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Klassen DK, Racusen LC, Hoehn-Saric EW, Weir MR, Kuo PC, Schweitzer EJ, Johnson LB, Bartlett ST. Evaluation of pancreas transplant needle biopsy: reproducibility and revision of histologic grading system. *Transplantation.* 1997; 63(11):1579-1586.
 77. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Klassen DK, Gaber L, Racusen LC, Voska L, Cangro CB, Ramos E, Wali R, Weir MR, Bartlett ST. Histological grading of chronic pancreas allograft rejection/graft sclerosis. *Am J Transplant.* 2003; 3(5):599-605.
 78. Drachenberg CB, Odorico J, Demetris AJ, Arend L, Bajema IM, Bruijn JA, Cantarovich D, Cathro HP, Chapman J, Dimosthenous K, Fyfe-Kirschner B, Gaber L, Gaber O, Goldberg J, Honsova E, Iskandar SS, Klassen DK, Nankivell B, Papadimitriou JC, Racusen LC, Randhawa P, Reinholt FP, Renaudin K, Revelo PP, Ruiz P, Torrealba JR, Vazquez-Martul E, Voska L, Stratta R, Bartlett ST, Sutherland DER. Banff schema for grading pancreas allograft rejection: working proposal by a multi-disciplinary international consensus panel. *Am J Transplant.* 2008; 8:1237-1249.
 79. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik.* Seite 200-214. 6. Auflage. 2013 Springer Verlag Berlin Heidelberg.

-
80. Bortz J, Lienert GA. Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Seite 250-253. 3. aktualisierte und überarbeitete Auflage. 2008 Springer Medizin Verlag Heidelberg.
 81. Bortz J, Lienert GA. Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Seite 140-151. 3. aktualisierte und überarbeitete Auflage. 2008 Springer Medizin Verlag Heidelberg.
 82. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Seite 180-182. 6. Auflage. 2013 Springer Verlag Berlin Heidelberg.
 83. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Seite 85-87. 6. Auflage. 2013 Springer Verlag Berlin Heidelberg.
 84. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Seite 81-85. 6. Auflage. 2013 Springer Verlag Berlin Heidelberg.
 85. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53(282):457-481.
 86. Wasik M, Stępień-Sopniewska B, Łagodziński Z, Gorski A. Effects of FK-506 and cyclosporine on human T and B lymphoproliferative responses. *Immunopharmacology.* 1990; 20(1):57-61.
 87. Hauser IA, Neumayer HN. Tacrolimus and cyclosporine efficacy in high-risk kidney transplantation on behalf of the European Multicentre Tacrolimus (FK506) Renal Study Group. *Transpl Int.* 1998; 11(S1):73-77.
 88. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, Cangro CB, Blahut S, Papadimitriou JC. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation.* 1999; 68(3):396-402.
 89. Yoshimura N, Matsui S, Hamashima T, Oka T. Effect of a new immunosuppressive agent, FK506, on human lymphocyte responses in vitro. *Transplantation.* 1989; 47(2):356-359.

-
90. Lemmens HP, Rayes N, Jonas S, Mueller AR, Platz KP, Bechstein WO, Guckelberger O, Neuhaus P. Comparison of Tacrolimus and Steroids with a Cyclosporin A Based immunosuppressive Regimen after Liver Transplantation-A Long Term Follow-up. *Transplantationsmedizin*. 1996; 8:138-144.
 91. Henry ML. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles. *Clin Transplant*. 1999; 13(3):209-220.
 92. Kahl A. Verbesserungen der immunsuppressiven Therapie bei Patienten nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation. Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät; Habilitationsschrift 2004.
 93. Bruce DS, Woodle ES, Newell KA, Millis JM, Cronin DC, Loss GE, Siegel CT, Pellar S, Josephson MA, Thistlethwaite JR. Tacrolimus/mycophenolate provides superior immunosuppression relative to neoral/mycophenolate in synchronous pancreas-kidney transplantation. In: *Transplantation proceedings*. 1998. 1538-1540.
 94. Schulz T, Martin D, Heimes M, Klempnauer J, Buesing M. Tacrolimus/mycophenolate mofetil/steroid-based immunosuppression after pancreas-kidney transplantation with single shot antithymocyte globulin. In: *Transplantation proceedings*. 1998. 1533-1535.
 95. Stegall MD, Simon M, Wachs ME, Chan L, Nolan C, Kam I. Mycophenolate mofetil decreases rejection in simultaneous pancreas-kidney transplantation when combined with tacrolimus or cyclosporine. *Transplantation*. 1997; 64(12):1695-700.
 96. Bédard B, Niclauss N, Jannot AS, Andres A, Toso C, Morel P, Berney T. Impact of recipient body mass index on short-term and long-term survival of pancreatic grafts. *Transplantation*. 2015 Jan;99(1):94–9.
 97. Chen J, Mikhail DM, Sharma H, Jevnikar J, Cooper M, Luke PP, Sener A. Donor age is the most important predictor of long term graft function in donation after cardiac death simultaneous pancreas-kidney transplantation: A retrospective study. *Am J Surg*. 2019 Nov;218(5):978–987.

-
98. Dinckan A, Aliosmanoglu I, Kocak H, Sari R, Erdogan O, Ertug Z, Suleymanlar G, Gurkan A. Pancreas survival in simultaneous pancreas-kidney and pancreas-after-kidney transplantations: a five-year follow-up report. *Ann Transplant*. 2012 Jul-Sep;17(3):14–9. PubMed PMID: 23018251.
 99. Fellmer PT, Pascher A, Kahl A, Ulrich F, Lanzenberger K, Schnell K, Jonas S, Tullius SG, Neuhaus P, Pratschke J. Influence of donor- and recipient-specific factors on the postoperative course after combined pancreas-kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Jan;395(1):19–25. doi:10.1007/s00423-009-0552-2. PubMed PMID: 19730880.
 100. Mittal S, Smilevska R, Franklin R, Hammer C, Knight S, Vrakas G, Reddy S, Gilbert J, Quiroga I, Sharples E, Ploeg R, Friend P, Sinha S. An analysis of the association between older recipient age and outcomes after whole-organ pancreas transplantation – a single-centre, retrospective study. *Transpl Int*. 2020 Jan 14.
 101. Montagud-Marrahi E, Molina-Andújar A, Pané A, Ramírez-Bajo MJ, Amor A, Esmatjes E, Ferrer J, Musquera M, Diekmann F, Ventura-Aguilar P. Outcomes of pancreas transplantation in older diabetic patients. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Mar;8(1). pii: e000916.
 102. Pérez-Sáez MJ, Toledo K, Navarro MD, Redondo MD, León C, Arjona A, Agüera ML, Rodríguez-Benot A, Aljama P. Long-term survival of simultaneous pancreas-kidney transplantation: influence of early posttransplantation complications. *Transplant Proc*. 2011 Jul-Aug;43(6):2160–4. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.05.025. PubMed PMID: 21839221.
 103. Shah AP, Mangus RS, Powelson JA, Samy KP, Taber TE, Goble ML, Fridell JA. Impact of recipient age on whole organ pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 2013 Jan-Feb;27(1):E49–55.
 104. Holland PW, Rubin DB. Causal inference in retrospective studies. *ETS Res Rep Ser*. 1987; 1987(1):203-231.
 105. Eisenbarth GS, Stegall M. Islet and pancreatic transplantation—autoimmunity and alloimmunity. *N Eng J Med*. 1996; 335(12):888-90.

106. Bruni A, Gala-Lopez B, Pepper AR, Abualhassan NS, Shapiro AMJ. Islet cell transplantation for the treatment of type 1 diabetes: recent advances and future challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014; 7:211-223.
107. Kirk AD, Guasch A, Xu H, Cheeseman J, Mead SI, Ghali A, Mehta AK, Wu D, Gebel H, Bray R, Horan J, Kean LS, Larsen CP, Pearson TC. Renal transplantation using belatacept without maintenance steroids or calcineurin inhibitors. *Am J Transplant.* 2014; 14(5):1142-1151.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Akin Baha Önder, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung von Einflussfaktoren auf Transplantat- und Patientenüberleben und der immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus und Cyclosporin A in einem Patientenkollektiv mit Pankreas-Transplantation oder kombinierter Pankreas-Nieren-Transplantation“ („Research of influencing factors on pancreas graft survival and patient survival and the immunosuppressive therapy with Tacrolimus and Cyclosporin A in a patient population with a pancreas transplantation or a simultaneous pancreas-kidney transplantation,“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken, und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Publikationsliste

1. Poster: „Experience with percutaneous biopsy of the pancreas graft“. 14th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Paris. 2009.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Marc Kastrup, für das entgegengebrachte Vertrauen, die Bereitschaft meine Dissertation zu betreuen, seine fachliche Unterstützung und Kritik. PD Dr. med. Falk von Dincklage möchte ich für die Denkanstöße bezüglich der Methodik danken.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern und Geschwistern für ihre jahrelange Unterstützung während meines Studiums und beruflichen Werdegangs.

Mein besonderer Dank gilt meinem Lebensgefährten Mirko Nowak, der mich stets motiviert und unterstützt hat. Danke für Deine Geduld und Dein Verständnis während der gesamten Zeit.