

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

DISSERTATION

**Das kardiovaskuläre Risikoprofil nach kombinierter Pankreas- und
Nierentransplantation bei Typ-1-Diabetikern**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dagmar Voelker
aus Lippstadt

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Kahl

2. Prof. Dr. med. M. Brendel

3. Prof. Dr. med. O. Kordonouri

Datum der Promotion: 3. Juni 2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 Diabetes mellitus	1
1.1.1 Einteilung	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Pathogenese	2
1.1.4 Klinisches Bild	2
1.2 Diabetes mellitus Typ 1 und das kardiovaskuläre System	3
1.2.1 Koronare Herzkrankheit	3
1.2.2 Kardiale autonome Neuropathie	5
1.2.3 Diabetische Kardiomyopathie	6
1.3 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1	7
1.3.1 Insulin	7
1.3.2 Transplantation	7
1.4 Effekte der Transplantation	11
1.4.1 Patientenüberleben	11
1.4.2 Kardiovaskuläres System	11
1.4.3 Lebensqualität	12
1.4.4 Kosteneffektivität	12
2 FRAGESTELLUNG	13
3 MATERIAL UND METHODEN	15
3.1 Konzept	15
3.2 Patientenkollektiv	15
3.3 Transplantation	16
3.3.1 Immunsuppression	16
3.3.2 Transplantatfunktion	18
3.4 Kardiovaskuläres Risikoprofil	19
3.4.1 Labordaten	20
3.4.2 24-Stunden-Blutdruckmessung	21
3.4.3 Transthorakale Echokardiographie	22
3.4.4 Stressechokardiographie	23
3.4.5 Koronarangiographie	23
3.5 Statistische Methoden	24
4 ERGEBNISSE	26
4.1 Patientenkollektiv	26

4.2	Transplantation	27
4.2.1	CMV-Status	27
4.2.2	Drainagetechnik des exokrinen Pankreassekrets	27
4.2.3	Immunsuppression	27
4.2.4	Rejektionen	29
4.3	Outcome	31
4.3.1	Patientenüberleben	31
4.3.2	Nierentransplantatüberleben	34
4.3.3	Pankreastransplantatüberleben	39
4.4	Kardiovaskuläres Risikoprofil	43
4.4.1	Koronare Herzerkrankung	44
4.4.2	Arterielle Hypertonie	45
4.4.3	Linksventrikulärer Massenindex	63
4.4.4	Linksventrikuläre systolische Funktion	63
4.4.5	Linksventrikuläre diastolische Funktion	64
4.4.6	Fettstoffwechsel	64
4.4.7	Nikotin	69
4.4.8	Fibrinogen	70
4.4.9	Body-Mass-Index	70
DISKUSSION		71
4.5	Patientenkollektiv	71
4.6	Outcome	71
4.6.1	Todesursachen	72
4.6.2	Organverlustursachen	72
4.6.3	Einflussfaktoren auf das Outcome	73
4.7	Kardiovaskuläres Risikoprofil	78
4.7.1	Arterielle Hypertonie	78
4.7.2	Linksventrikulärer Massenindex und LV-Funktion	83
4.7.3	Fettstoffwechsel	84
4.7.4	Fibrinogen	85
4.7.5	Body-Mass-Index	85
4.8	Ausblick	86
5	ZUSAMMENFASSUNG	87
7.	LITERATURVERZEICHNIS	89
	Eidesstattliche Erklärung	101
	Danksagung	102
	Lebenslauf	103

Abkürzungsverzeichnis

ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Langzeit-Blutdruckmessung
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ALG	Antilymphozytenglobulin
ATG	Antithymozytenglobulin
BD	Blasendrainage des exokrinen Pankreassekrets
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CAN	Cardiac Autonomic Neuropathy, kardiale autonome Neuropathie
Chol/HDL-Quotient	Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
CTS	Collaborative Transplant Study
CyA	Cyclosporin A
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
diast.	diastolisch
DWFG	Died With a Functioning Graft
ED	enterale Drainage des exokrinen Pankreassekrets
EDIC	Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications
ESRD	End stage renal disease, terminale Niereninsuffizienz
FS	Fractional Shortening, linksventrikuläre Verkürzungsfraction
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High-Density-Lipoprotein
HLA-System	humanes Leukozytenantigen-System
IL2R-AK	Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper
IQR	Interquartile Range
IPTR	International Pancreas Transplant Registry
i.v.	intravenös
IVSDD	Interventrikuläres Septum, diastolischer Diameter
KHK	koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
LVM	linksventrikuläre Masse

LVMl	linksventrikulärer Massenindex
LVPWDD	linksventrikuläre Hinterwand, diastolischer Diameter
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MMF	Mycophenolatmofetil
m. S.	mit Schwerpunkt
NTx	Nierentransplantation bzw. -transplantat
OKT3	Muromonab-CD3 (monoklonaler Antilymphozytenantikörper)
OP	Operation
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PAK	Pancreas After Kidney Transplantation, Pankreas- nach Nierentransplantation
PTA	Pancreas Transplantation Alone, alleinige Pankreastransplantation
PTx	Pankreastransplantation bzw. -transplantat
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
QQ-Diagramm	Quantil-Quantil-Diagramm
RR	Blutdruck, gemessen mittels Sphygmomanometer nach Riva-Rocci
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SPK	Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation, kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation
syst.	systolisch
Tx	Transplantation
u. a.	unter anderem
UNOS	United Network for Organ Sharing
USRDS	United States Renal Data System
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Diabetes mellitus

Unter dem Begriff Diabetes mellitus werden Stoffwechselregulationsstörungen unterschiedlicher Ätiologie zusammengefasst, die durch eine chronische Hyperglykämie mit Störung des Kohlehydrat-, Lipid- und Proteinmetabolismus charakterisiert sind. Ursache ist entweder ein Insulinmangel, eine verminderte Insulinwirkung am Zielorgan oder eine Kombination aus beiden [1].

1.1.1 Einteilung

Nach Empfehlungen der WHO [1] und der American Diabetes Association [2] wird der Diabetes mellitus eingeteilt in:

Diabetes mellitus Typ 1

- autoimmun
- idiopathisch

Diabetes mellitus Typ 2

Andere spezifische Diabetes-Typen

- genetische Defekte der β -Zellen oder der Insulinwirkung
- genetische Syndrome, die mit Diabetes assoziiert sein können
- Erkrankungen des exokrinen Pankreas
- Stoffwechselerkrankungen
- medikamentös-chemisch induziert
- Infektionen
- seltene Formen eines autoimmunvermittelten Diabetes

Gestationsdiabetes

1.1.2 Epidemiologie

Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus steigen weltweit kontinuierlich an. Nach Angaben der WHO [3] wird sich die Zahl der an Diabetes erkrankten Menschen vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2030 weltweit mehr als verdoppeln. Verlässliche Prävalenzschätzungen für Deutschland gibt es bislang nicht. In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) von 2004 [4] wurden die verfügbaren epidemiologischen Daten zusammengetragen und eine Gesamtprävalenz von etwa 4 – 5 % angegeben. Im Diabetes Atlas der International Diabetes Federation (IDF) von 2009 wird die Diabetesprävalenz in Deutschland mit 12 % deutlich höher

geschätzt [5]. Es ist anzunehmen, dass der tatsächliche Wert zwischen diesen beiden Angaben liegt. Etwa 5 % aller Diabetiker in Deutschland leiden an einem Typ-1-Diabetes. Weitere 5 – 15 % der Diabetespatienten sind vermutlich an einem autoimmun bedingten Insulinmangeldiabetes, also einem verzögert auftretenden Typ-1-Diabetes erkrankt (sogenannter LADA: Latent Autoimmune Diabetes mellitus in Adults) [4]. Die Inzidenz des Typ-1-Diabetes in Deutschland beträgt aktuell (2000 – 2006) 19,4 / 100.000 / Jahr und ist am höchsten in der Altersgruppe der 10 – 14-Jährigen. Für das Jahr 2026 wird mit einem Inzidenzanstieg auf 37,9 / 100.000 / Jahr gerechnet [6].

1.1.3 Pathogenese

Pathophysiologisch handelt es sich beim Typ-1-Diabetes in der Regel um ein autoimmunvermitteltes absolutes Insulinmangelsyndrom aufgrund progredienter Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen der Langerhans'schen Inseln in der Bauchspeicheldrüse. Serologisch lassen sich in ca. 90 – 95 % der Fälle bei Manifestation verschiedene Antikörper nachweisen, u. a. zytoplasmatische Inselzellantikörper (ICA), Autoantikörper gegen Insulin (IAA), gegen Glutamatdecarboxylase (GAD-AK) und gegen Thyrosin-Phosphatase IA2 (IA-2-AK). Genetische Prädispositionen [7, 8] spielen ebenso eine Rolle wie noch weitgehend unbekannte Umweltfaktoren [9]. Beim idiopathischen Typ-1-Diabetes lassen sich keine Antikörper nachweisen, allerdings besteht eine Vererbung mit hoher Penetranz [10]. Dieser Typ ist in Deutschland sehr selten.

1.1.4 Klinisches Bild

Klassische Symptome bei Manifestation der Erkrankung sind Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Das Spektrum reicht von milder Symptomatik bis hin zum lebensbedrohlichen ketoazidotischen Koma. Die höchste Inzidenz findet sich in der Pubertät, die Erkrankung kann aber in jedem Alter auftreten. Langfristig kommt es zu Gefäßveränderungen im Sinne einer diabetischen Mikro- und Makroangiopathie mit ihren jeweiligen Folgekomplikationen. Die Lebenserwartung von Diabetikern ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vermindert, wobei kardiovaskuläre Erkrankungen als Todesursache überwiegen [4]. Eine große Untersuchung an Typ-1-Diabetikern in Deutschland zeigte, dass die Mortalität in Abhängigkeit von der Nierenschädigung um das 2 – 27-fache höher ist als in der Allgemeinbevölkerung [11]. Die diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie sind Ausdruck der diabetischen Mikroangiopathie, während die diabetische Makroangiopathie im Wesentlichen der Atherosklerose des stoffwechselgesunden Patienten entspricht [12].

1.2 Diabetes mellitus Typ 1 und das kardiovaskuläre System

Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität von Typ-1-Diabetikern ist die vorzeitige und ausgeprägte Atherosklerose mit der Folge kardiovaskulärer Erkrankungen. Typ-1-Diabetes erhöht das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung um mehr als das 10-fache im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [13].

Neben den Folgen der Atherosklerose im Sinne einer koronaren Herzkrankheit (KHK) sind als weitere Pathomechanismen bei der Entstehung der diabetischen Herzerkrankung u. a. die autonome kardiale Neuropathie und die diabetische Kardiomyopathie zu nennen [13]. Nicht auszuschließen ist, dass auch eine Mikrozirkulationsstörung am Herzen zu gravierenden Folgeschäden führen kann.

1.2.1 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die häufigste Todesursache bei Diabetikern [14]. Die Prävalenz der KHK bei Patienten mit Typ-1-Diabetes wurde in der EURODIAB IDDM Complications Study mit 9 % für Männer und 10 % für Frauen angegeben. Das Risiko der KHK nimmt mit der Länge der Diabetesdauer zu [15]. Das alterskorrigierte relative Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung ist bei Typ-1-Diabetikern sogar weitaus höher als bei Typ-2-Diabetikern [13, 16, 17]. Im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung ist das Risiko einer fatal verlaufenden KHK bei Typ-1-Diabetikern ohne Proteinurie um den Faktor 3 – 4 erhöht, bei Typ-1-Diabetikern mit Proteinurie steigt dieses Risiko sogar auf das 15 – 37-fache an [16-18].

1.2.1.1 Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit

1.2.1.1.1 Hyperglykämie

Zur Pathogenese der vorzeitigen Atherosklerose bei Typ-1-Diabetikern wird aktuell davon ausgegangen, dass durch die Hyperglykämie Faktoren in erhöhter Konzentration zirkulieren (z.B. Advanced Glycation Endproducts [AGEs], freie Radikale), die eine endotheliale Dysfunktion verursachen und/oder verstärken. Diese wiederum führt zu Vasokonstriktion sowie proinflammatorischen und prothrombotischen Veränderungen an den Gefäßen. Hyperglykämie an sich erzeugt durch Aktivierung verschiedener Enzyme und Rezeptoren erhöhten oxidativen Stress an den vaskulären glatten Muskelzellen, was letztlich zu deren Migration von der arteriellen Media zur Intima führt, wo diese dann proliferieren und ebenfalls zur Bildung atherosklerotischer Plaques beitragen. Diabetes mellitus ist mit einer Hyperkoagulabilität vergesellschaftet. Durch eine erhöhte Thrombozytenaktivierung zusammen mit prothrombotischen Veränderungen und verminderter Fibrinolyse wird zusätzlich die Entstehung von Thromben begünstigt [13, 17, 19].

1.2.1.1.2 Arterielle Hypertonie

Mit der arteriellen Hypertonie ist das Risiko mikro- und makrovaskulärer diabetischer Komplikationen deutlich erhöht. Bei Typ-1-Diabetikern entwickelt sich die arterielle Hypertonie meist auf dem Boden einer diabetischen Nephropathie und manifestiert sich ungefähr zum Zeitpunkt des Auftretens der Mikroalbuminurie [20]. Bei einer relevanten Anzahl an Typ-1-Diabetikern besteht aber auch schon vor der Manifestation einer diabetischen Nephropathie eine arterielle Hypertonie [21]. In der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) und deren Nachfolgestudie, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), konnte gezeigt werden, dass die Hyperglykämie Risikofaktor für die Entwicklung eines Bluthochdrucks bei Typ-1-Diabetikern ist und damit hochwahrscheinlich eine Rolle in der Pathogenese der Hypertonie spielt. Mit der intensivierten Insulintherapie wurde im Langzeitverlauf der Entstehung einer Hypertonie vorgebeugt [22]. Mögliche weitere Ursachen für die Entstehung des Bluthochdrucks in dieser Patientengruppe sind u. a. eine erhöhte Steifigkeit der Arterienwände [23] sowie der Einfluss einer autonomen Neuropathie mit fehlendem nächtlichen Blutdruckabfall [24].

1.2.1.1.3 Fettstoffwechselstörungen

Die Lipoprotein-Serumkonzentrationen bei Typ-1-Diabetikern sind oft im Normbereich, zeigen aber dennoch Abweichungen in der Qualität ihrer Zusammensetzung [17]. In der DCCT konnte ein Zusammenhang zwischen mangelhafter Blutzuckerkontrolle und atherogenen Veränderungen der Lipoprotein-Zusammensetzung nachgewiesen werden [25]. LDL-Cholesterin kann in die Gefäßwand penetrieren und Atherosklerose auslösen und fördern, während HDL-Cholesterin das Gewebecholesterin wieder mobilisieren kann. Im Rahmen der Diabeteserkrankung finden sich abnorme LDL-Subgruppen („small-dense-LDL“), die eine besonders hohe Atherogenität aufweisen. Das Auftreten dieser Partikel ist häufig vergesellschaftet mit hohen Triglycerid- und niedrigen HDL-Konzentrationen [26]. Die Empfehlungen zur Einstellung speziell der LDL-Cholesterinkonzentrationen wurden von Ergebnissen aus Untersuchungen an Typ-2-Diabetikern hergeleitet. Für Diabetiker mit LDL-Serumspiegeln ≥ 100 mg/dl wird eine medikamentöse Therapie mit dem Ziel empfohlen, die LDL-Spiegel auf Werte < 100 mg/dl zu senken [17]. Lipoprotein (a) ist ein LDL-Partikel, welches in Konzentrationen > 30 mg/dl mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko einhergeht und medikamentös oder diätetisch kaum zu beeinflussen ist [26, 27].

1.2.1.1.4 Rauchen

Rauchen ist ein hochpotenter Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen, das KHK- und Schlaganfall-Risiko erhöht sich um das 2 – 4-fache. Zigarettenrauchen führt unmittelbar zu einer erhöhten Herzfrequenz, einer Erhöhung des systemischen und koronaren

Widerstandes sowie der myokardialen Kontraktilität und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Langfristig verursacht es eine Schädigung der normalen Endothelfunktion durch gesteigerte Inaktivierung von Stickstoffmonoxid. Außerdem kommt es zur Reduktion des HDL-Cholesterin-Spiegels. Erhöhte Leukozytenzahlen und CRP sind Ausdruck gesteigerter inflammatorischer Aktivität. Als prothrombotische Effekte des Rauchens sind eine Aktivierung der Thrombozyten, erhöhte Fibrinogenspiegel und verminderte Fibrinolyseparameter bekannt [28, 29].

1.2.1.1.5 Übergewicht

Adipositas ist ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor, der gleichzeitig die Entstehung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren fördert. Neben der Energiespeicherung werden im Fettgewebe Hormone mit Wirkung auf die Gefäße, Zytokine und weitere Substanzen produziert, die negative Auswirkungen auf die endotheliale Funktion haben sowie proinflammatorisch und prothrombotisch wirken. Sämtliche kardiovaskulären Risikofaktoren korrelieren positiv mit der Adipositas, wobei für die Entwicklung der Atherosklerose das viszerale Fett mehr Bedeutung hat, als das subkutane [30-32].

1.2.1.1.6 Andere Risikofaktoren für KHK

Beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren wie Geschlecht, höheres Lebensalter und positive Familienanamnese sowie mangelnde körperliche Aktivität und Ernährung gelten für Diabetiker und Nichtdiabetiker in gleicher Weise. Allerdings sind deren Auswirkungen beim Diabetiker meist ausgeprägter [33, 34].

1.2.2 Kardiale autonome Neuropathie

Mehrere Untersuchungen belegen einen Anstieg der Mortalität und des kardiovaskulären Risikos durch die kardiale autonome Neuropathie (CAN). Die Prävalenz der Erkrankung reicht von 2,5 % in der Primärpräventionskohorte der DCCT bis zu 90 % bei langjährigen Typ-1-Diabetikern auf der Warteliste zur Pankreastransplantation [35]. Früher Indikator der autonomen kardialen Neuropathie ist die verminderte Pulsvariabilität. Klinische Manifestationen sind Ruhetachykardie, Belastungsintoleranz, orthostatische Hypotonie, fehlender nächtlicher Blutdruckabfall (Non-Dipping) und Nachweis stiller Myokardischämien. Die erhöhte Mortalität wird einer höheren Inzidenz an stummen Myokardinfarkten, erhöhter Mortalität nach stattgehabtem Myokardinfarkt, QT-Zeit-Verlängerung mit erhöhtem Risiko des plötzlichen Herztodes und des Nephropathie-vermittelten kardiovaskulären Risikos zugeordnet. Die pathophysiologischen Mechanismen sind bislang nicht eindeutig geklärt. Die CAN scheint u. a. Resultat einer komplexen Interaktion zwischen dem Grad der Blutzuckereinstellung, der Dauer der Diabeteserkrankung, den altersbedingten Veränderungen der Neuronen sowie des

systolischen und diastolischen Blutdrucks zu sein. Verschiedene Mechanismen, wie z. B. metabolische Schädigung der Nervenfasern, neurovaskuläre Insuffizienz, autoimmune Schädigungen und Mangel an neurohormonalen Wachstumsfaktoren, werden diskutiert [13, 24, 36, 37]. In der EDIC-Studie [38] konnte der langfristige positive Effekt einer intensivierten Insulintherapie auf die Inzidenz der CAN nachgewiesen werden. Ansätze einer medikamentösen Therapie der CAN sind u. a. die Gabe von ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern oder Aldosereduktaseinhibitoren [35].

1.2.3 Diabetische Kardiomyopathie

Die diabetische Kardiomyopathie ist definiert als ventrikuläre Dysfunktion, die unabhängig von KHK und arterieller Hypertonie auftritt. Sie ist charakterisiert durch diastolische und systolische Funktionsstörungen, wobei Erstmanifestation meist die diastolische Dysfunktion ist, die der systolischen Funktionsstörung in der Regel vorangeht [39]. Bereits bei Typ-1-Diabetikern ohne wesentliche Organkomplikationen finden sich linksventrikuläre Funktionsstörungen sowie strukturelle Veränderungen wie eine erhöhte linksventrikuläre Wanddicke und ein erhöhter linksventrikulärer Massenindex (LVMI) [40-43]. In der Framingham Heart Study [44] konnte gezeigt werden, dass auch in Abwesenheit von KHK und arterieller Hypertonie ein 2 – 5-fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Diabetikern besteht. Die Pathophysiologie der diabetischen Kardiomyopathie ist bislang nicht vollständig geklärt. Im Rahmen der diabetischen Kardiomyopathie werden Veränderungen in den Myozyten, in der extrazellulären Matrix, den Nervenzellen sowie in vaskulären Endothelzellen postuliert [45]. So konnte die Hyperglykämie mit der diastolischen Dysfunktion assoziiert werden. Man geht davon aus, dass es u. a. über den Mechanismus einer vermehrten Glykierung interstitieller Proteine wie Kollagen zu erhöhter myokardialer Steifigkeit und reduzierter Kontraktilität kommt. Zusätzlich ist Hyperglykämie mit erhöhtem oxidativem Stress in verschiedenen Geweben assoziiert [39]. Auch Effekte durch vermehrten Anfall freier Fettsäuren, Hyperinsulinämie durch die exogene Insulintherapie, Störungen in der Calcium-Homöostase sowie Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems werden angenommen [13].

1.3 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Das Idealziel der Therapie ist die frühzeitige, konsequente und physiologische Normalisierung des Blutzuckerniveaus, welches maßgeblich die Prognose des Typ-1-Diabetes bestimmt.

1.3.1 Insulin

Standard der Insulinsubstitutionstherapie ist die intensivierete Insulintherapie (wenn möglich mittels Insulinpumpe) mit einer festgelegten basalen Insulinrate, zu der der Patient bedarfsgerecht zuspritzt.

Für Patienten, welche die intensivierete Insulintherapie nicht durchführen können, besteht die Möglichkeit der konventionellen Insulintherapie, die ein festes Spritzschema, kombiniert mit einer weniger flexiblen Diättempfehlung, beinhaltet.

Die detaillierte Programmierbarkeit der basalen Insulinversorgung durch Steuerung der exogenen Insulinmenge, in Abhängigkeit zur über einen Sensor kontinuierlich gemessenen Blutglukosekonzentration, ist zur Zeit leider noch nicht dauerhaft möglich.

1.3.2 Transplantation

Die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation (SPK) kann beim Typ-1-Diabetiker mit (prä)terminaler Niereninsuffizienz in Erwägung gezogen werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen [46]. Die alleinige Pankreas- bzw. Inselzelltransplantation ist für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nach vorangegangener Nierentransplantation oder bei schwerwiegenden sekundären Komplikationen des Typ-1-Diabetes möglich [46], allerdings nicht unumstritten [47, 48].

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation wurde 1954 in Boston von Joseph Edward Murray an eineiigen Zwillingen vorgenommen. Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel haben 1963 in Berlin die erste erfolgreiche Nierentransplantation in Deutschland durchgeführt. Erst knapp 20 Jahre zuvor, im Jahr 1944, beschrieb der britische Zoologe Sir Brian Medawar immunologische Grundlagen der Abstoßung fremden Gewebes. 1958 wurde dann das humane Leukozytenantigen-System (HLA-System) als Erkennungshilfe von „eigen“ und „fremd“ für das Immunsystem durch Prof. Dausset in Paris entdeckt. Dies waren wesentliche Voraussetzungen, um den Prozess der Transplantatabstoßung zu verstehen und mögliche Therapieoptionen abzuleiten.

Die erste erfolgreiche kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation wurde 1966 von Kelly und Lillehei in Minneapolis, Minnesota durchgeführt [49]. Bis Mitte der 1980er Jahre galt sie eher als experimentelles Verfahren zur Therapie des dialysepflichtigen Typ-1-Diabetikers. Mit zunehmender Verbesserung der Operationstechniken, der immunsuppressiven Schemata und

der Betreuung dieser Patienten haben sich die Resultate bezüglich Organ- und Patientenüberleben in den letzten Jahren weltweit signifikant verbessert. Einhergehend damit nahm die Zahl der jährlich durchgeführten Pankreastransplantationen seit Ende der 1980er Jahre bis zum Jahr 2000 stetig zu, und scheint seitdem ein Plateau mit weltweit ca. 1700 Transplantationen/Jahr erreicht zu haben [50]. Inzwischen stellt die SPK ein etabliertes Therapieverfahren für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und (prä)terminaler Niereninsuffizienz dar.

1.3.2.1 Chirurgische Technik

1.3.2.1.1 Nierentransplantation

Die Niere wird in der Regel intraperitoneal in die linke Fossa iliaca implantiert. Es erfolgt die Ureteroneocystostomie am Blasendach und der Anschluss von Nierenarterie und -vene an die Iliakalgefäße des Empfängers.

1.3.2.1.2 Pankreastransplantation

In der Regel wird das Pankreas ebenfalls nach intraperitoneal transplantiert, wobei die Transplantatgefäße an Iliakalarterie- und -vene des Empfängers angeschlossen werden. Die verschiedenen Techniken der Pankreastransplantation unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Menge des transplantierten Gewebes sowie durch die Wahl der exokrinen und endokrinen Drainage.

Pankreassegmenttransplantation

Bei dieser Methode wurden nur Pankreaskorpus und -schwanz verpflanzt. Für die Versorgung des Pankreasgangs gab es verschiedene Möglichkeiten. Er konnte offen gelassen werden, dabei erfolgte der Abfluss des Pankreassaftes in die freie Bauchhöhle, meistens wurde er jedoch verschlossen (durch Verklebung oder Ligatur). In einigen Fällen wurde das Pankreassegment an eine Y-Roux-Schlinge angeschlossen [51]. Ein großer Nachteil der Pankreassegmenttransplantation war die häufige Ausbildung persistierender Pankreasfisteln, die oft zu Sekundärinfektionen führten. Weitere Komplikationen waren die nekrotisierende Transplantatpankreatitis oder die Transplantatthrombose [52]. Aufgrund der Komplikationsraten wurde dieses Verfahren Ende der 1980er Jahre weitgehend verlassen [53].

Pankreasduodenaltransplantation mit Blasendrainage oder enteraler Drainage

Inzwischen werden fast ausschließlich Pankreasduodenaltransplantate verwendet. Hierbei wird das gesamte Pankreas und ein Segment des Duodenums transplantiert. Die Ableitung des exokrinen Pankreassaftes wird entweder in die Harnblase oder in den Dünndarm vorgenommen.

Blasendrainage des exokrinen PTx-Sekrets

Bis Mitte der 1990er Jahre wurde die von Sollinger [54, 55] propagierte Drainage der exokrinen Pankreassäfte in die Harnblase favorisiert. Vorteil der Blasendrainage ist das direkte Monitoring der Pankreastransplantatfunktion über Messung von Amylase im Urin. Biopsien des Pankreastransplantats können cystoskopisch vorgenommen werden [56]. Nachteil dieser Technik ist allerdings, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten aufgrund des Verlustes von Bikarbonat über die Harnblase eine metabolische Azidose sowie extrazelluläre Volumenverluste auftreten, die teilweise nur schwer durch eine orale Substitution auszugleichen sind und deshalb gelegentlich eine stationäre Behandlung im Krankenhaus erfordern [56]. Weitere Komplikationen der Blasendrainage sind Harnblasenleckage, Refluxpankreatitis, chemische Cystitis / Urethritis, häufige Blaseninfektionen, Duodenitis im anastomosierten Segment, Urethrastrikturen, Urethraerosionen, Epididymitis, Prostatitis und Prostataabszesse [57, 58]. Die Häufigkeit des Auftretens urologischer Komplikationen ist mit 50 – 77 % hoch. Diese Komplikationen haben aber selten den Verlust der transplantierten Organe oder sogar den Tod eines Patienten zur Folge [57-59]. Allerdings wurden aufgrund der genannten Komplikationen relativ viele Blasendrainagen in enterale Drainagen umgewandelt. Daten der UNOS und des IPTR von 2004 zufolge unterzogen sich 9 % der Patienten, die zwischen 2000 und 2004 transplantiert wurden, innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation einer Umwandlung in eine enterische Drainage, drei Jahre nach Transplantation waren es 17 % [50].

Enterale Drainage des exokrinen PTx-Sekrets

Nachdem OP-Techniken, perioperatives Management und Immunsuppression weiter verbessert wurden und damit die Komplikationsraten deutlich reduziert werden konnten, hat man ab Mitte der 1990er Jahre wieder zunehmend die enterale Drainage mittels Pancreatico-Duodeno-Jejunostomie angelegt. Inzwischen wird an nahezu allen Transplantationszentren die Anlage einer Pancreatico-Duodeno-Jejunostomie favorisiert. Bei dieser Technik wird das Spenderduodenum Seit-zu-Seit mit dem Empfängerjejunum anastomosiert. Die Häufigkeit chronischer Komplikationen im Vergleich zur Blasendrainage ist deutlich geringer [53]. Allerdings findet sich hier etwas häufiger ein technisch bedingtes Transplantatversagen [50].

Endokrine Drainage

Der venöse Anschluss des Transplantatpankreas kann systemisch (in der Regel über eine Iliakalvene) oder portalvenös (über die V. mesenterica superior oder die Portalvene) erfolgen. Da bei systemischer Drainage die teilweise Elimination von Insulin durch den First-Pass-Effect in der Leber wegfällt, finden sich bei diesen Patienten erhöhte Insulinspiegel sowohl nüchtern als auch postprandial. Von der portalvenösen Drainage erhoffte man sich daher sowohl eine günstige Beeinflussung der Stoffwechselsituation [56] als auch immunologische Vorteile [60].

Diese Hypothese konnte bislang jedoch weder durch Untersuchungen einzelner Autoren [60, 61] noch durch eine Analyse der UNOS / IPTR-Daten [50] verifiziert werden. Insgesamt wird meist eine systemische venöse Drainage des Transplantatpankreas angelegt, da in der Mehrzahl der Zentren die chirurgische Erfahrung mit dieser Technik größer ist und eine höhere Flexibilität in Bezug auf die Anlage der exokrinen Drainage gegeben ist [56].

Retroperitoneale Position des Pankreastransplantats mit porto-enterischer Drainage

Eine Kombination von bereits in früherer Zeit angewandten Operationstechniken wurde 2004 von Boggi vorgestellt. Hierbei wird das Pankreastransplantat nach retroperitoneal transplantiert. Die exokrine Ableitung erfolgt über eine ausgeschaltete Jejunalschlinge nach Roux. Der venöse Abfluss, und damit die endokrine Drainage, wird an das portal-venöse System des Empfängers angeschlossen [62]. Der Vorteil gegenüber der intraperitonealen Lage des Pankreas mit Pancreatico-Duodeno-Jejunostomie ist, dass das Pankreas im Bedarfsfall gut revidiert bzw. biopsiert werden kann.

1.3.2.2 Immunsuppression

In den Anfängen der Pankreastransplantation waren Transplantat- und Patientenüberleben niedrig, und folgerichtig wurden kaum Transplantationen durchgeführt. Die immunsuppressive Therapie bestand aus Azathioprin und Steroiden.

Erst mit Einführung von Cyclosporin A, einem Calcineurininhibitor, Mitte der 1980er Jahre konnte, zusammen mit verbesserten Operationstechniken, eine signifikante Verbesserung der Patienten- und Organüberlebensraten für den Bereich der Pankreastransplantation erreicht werden [50, 63, 64]. 1994 wurde mit Tacrolimus ein weiterer Calcineurininhibitor zugelassen. Studien zeigten eine überlegene immunsuppressive Wirkung von Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin A [65, 66].

Azathioprin wurde im Laufe der 1990er Jahre von Mycophenolatmofetil (MMF) abgelöst, welches 1995 in den USA erstmals zugelassen wurde [67].

Die derzeitige Standardimmunsuppression besteht aufgrund der hohen Immunogenität des Pankreas in den meisten Zentren aus einer Antikörperinduktionstherapie (Antilymphozytenglobulin (ALG) / Antithymozytenglobulin (ATG) [68, 69] oder Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper [70]) sowie einem Calcineurininhibitor (Tacrolimus oder CyA), einem Hemmstoff des Purinmetabolismus (z.B. MMF oder Azathioprin) oder einem mTor-Inhibitor (z.B. Sirolimus) [71] und einem Steroid (z.B. Methylprednisolon).

Die guten Ergebnisse, die sich mit dieser immunsuppressiven Therapie erzielen lassen, führen dazu, dass zunehmend über calcineurininhibitor- oder glukokortikoidfreie immunsuppressive

Schemata nachgedacht wird, um potentielle Nebenwirkungen dieser Substanzen zu vermeiden [72, 73].

Zur Therapie einer akuten Rejektion wird in erster Linie Methylprednisolon verwendet. Bei Steroidresistenz kommen monoklonale (OKT3) oder polyklonale Antilymphozytenantikörper (ALG / ATG) zum Einsatz. Andere Therapieoptionen, wie z.B. die Plasmapherese, die hochdosierte Gabe von Immunglobulinen oder die Gabe von CD20-Antikörpern, sind speziellen Indikationen vorbehalten.

1.4 Effekte der Transplantation

1.4.1 Patientenüberleben

Mehrere Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass Patienten nach erfolgreicher kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation (SPK) einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Typ-1-Diabetikern nach alleiniger Nierentransplantation durch Verstorbenernspende bzw. nach kombinierter Transplantation mit Pankreastransplantatversagen oder zu Dialysepatienten auf der Warteliste zur Transplantation haben [48, 74-78]. Die Analyse der Daten des US Scientific Renal Data Systems (USRDS) durch Ojo et al. [76] ergab, dass SPK-Patienten etwa 15 Jahre länger leben als Patienten auf der Warteliste und 10 Jahre länger als Patienten, die eine alleinige Nierentransplantation von einem verstorbenen Spender erhalten hatten. Anders verhielt es sich beim Vergleich des Patientenüberlebens von Typ-1-Diabetikern, die entweder mit SPK oder Nierenlebendspende behandelt wurden. Mehrere Untersucher konnten keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen [76, 79, 80], während Becker et al. [81] einen Überlebensvorteil zugunsten jüngerer Patienten, die mit SPK behandelten wurden, fanden.

Nach neueren CTS-Daten [75] weisen alle mit SPK behandelten Patienten einen Überlebensvorteil gegenüber den mit Nierenlebendspende behandelten Typ-1-Diabetikern auf, wenn das Nierentransplantat mehr als 10 Jahre funktionstüchtig ist. Diese Überlegenheit der SPK wird noch weiter verbessert, wenn auch das Pankreastransplantat mehr als 10 Jahre funktionsfähig bleibt.

1.4.2 Kardiovaskuläres System

Mehrere Untersuchungen konnten zeigen, dass das kardiovaskuläre Outcome bei Typ-1-Diabetikern durch die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation (SPK) signifikant gebessert wird. Diese Verbesserungen wurden insbesondere auch im Vergleich zu Typ-1-Diabetikern, die eine alleinige Nierentransplantation erhielten, festgestellt [74, 82, 83]. Die

Normalisierung des Glukosestoffwechsels scheint einen positiven Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil mit sich zu bringen. Das Fortschreiten der koronaren Atherosklerose wird eventuell aufgehalten [84], es kommt zur Verbesserung der endothelialen Funktion und zur Reduktion prothrombotischer Marker [85]. Eine signifikante Verbesserung der Blutdruckregulation ist zu verzeichnen [74, 86-88], zusätzlich finden sich positive Veränderungen sowohl in der Konzentration als auch in der Zusammensetzung der Lipoproteine [86, 88, 89].

Das Fortschreiten der kardialen autonomen Neuropathie wird aufgehalten, es lässt sich sogar eine Verbesserung sowohl der Nervenleitgeschwindigkeiten als auch der autonomen Funktionstests nach SPK beobachten [78, 90, 91].

Auch ein Einfluss auf die linksventrikuläre Funktion im Sinne einer Verbesserung der linksventrikulären Auswurfleistung und der diastolischen Funktion ließ sich nach erfolgreicher SPK nachweisen [74, 92-94].

1.4.3 Lebensqualität

Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass sowohl die allgemeine als auch die diabetesbezogene Lebensqualität durch die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation wesentlich verbessert werden. Im Vergleich SPK versus alleinige Nierentransplantation nach Verstorbenen- spende fand sich in beiden Gruppen eine höhere Lebensqualität nach Transplantation, allerdings waren die Verbesserungen in der SPK-Gruppe deutlich höher [95-97].

1.4.4 Kosteneffektivität

Die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation ist im Vergleich zur alleinigen Nierentransplantation (sowohl Verstorbenen- als auch Lebendspende) und zur Dialysebehandlung, auch unter Berücksichtigung der Lebensqualität, die kosteneffektivste Therapieform bei Typ-1-Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz [98, 99].

2 Fragestellung

Die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation ist mittlerweile ein etabliertes Behandlungsverfahren für Typ-1-Diabetiker mit (prä)terminaler Niereninsuffizienz und als therapeutische Maßnahme u. a. in den Richtlinien der Bundesärztekammer [46] verankert. Obwohl mit deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität vergesellschaftet, ist der Diabetes mellitus in der Regel keine direkt lebensbedrohende Erkrankung, weshalb die Indikation zur Pankreastransplantation streng gestellt wird.

In der DCCT/EDIC Studie [100] konnte bereits für die konservative Therapie des Typ-1-Diabetes gezeigt werden, dass durch die intensivierete Insulintherapie mit Verbesserung der HbA1c-Werte diabetische Spätfolgen wie Retinopathie, Nephropathie und kardiovaskuläre Erkrankungen vermindert werden können. Eine gute Blutzuckereinstellung hat u. a. positiven Einfluss auf Entwicklung und Verlauf der KHK und ihrer Risikofaktoren [17, 22, 101-104], auf die diabetische Kardiomyopathie [39, 105-107] und auf die kardiale autonome Neuropathie [37, 108-110]. Allerdings ist auch durch die intensivierete Insulintherapie eine Normalisierung des Glukosestoffwechsels nicht möglich, während nach erfolgreicher Pankreastransplantation die physiologische Regulation der Glukosehomöostase weitestgehend wiederhergestellt werden kann.

Wie bereits berichtet, konnte in verschiedenen Arbeiten der positive Effekt der kombinierten Pankreas- und Nierentransplantation auf das Patientenüberleben und auf das kardiovaskuläre Risikoprofil gezeigt werden. Allerdings gibt es bislang nur wenige Untersuchungen, deren Beobachtungszeitraum länger als fünf Jahre ist. Morath et al. [111] betonen in einem Übersichtsartikel von 2009, dass die positiven Effekte der Normoglykämie mit Stabilisierung oder sogar Rückbildung der diabetischen Organschäden erst nach fünf Jahren mit funktionierenden Organen eintritt und der Überlebensvorteil nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation gegenüber der alleinigen Nierentransplantation von einem Lebendspender bei Typ-1-Diabetikern mit ESRD sogar erst nach 10 Jahren eintritt. Aus den CTS-Daten [75] geht hervor, dass dieser Überlebensvorteil der niedrigeren Rate kardiovaskulärer Todesereignisse in der Gruppe der SPK-Patienten geschuldet ist. Auch Sollinger et al. [77] bestätigen einen Überlebensvorteil für Patienten nach SPK im Vergleich zu Patienten nach alleiniger Nierentransplantation nach Verstorbenen- oder Lebendspende. Young et al. [112] haben die Datenbank des Organ Procurement and Transplantation Network / United Network of Organ Sharing (OPTN/UNOS) insbesondere hinsichtlich der Über- bzw. Unterlegenheit von SPK gegenüber der Nierenlebendspende analysiert. Nach 72 Monaten war das Nierentransplantatüberleben bei den Patienten höher, die eine Lebendspende erhalten hatten, das Patientenüberleben aber war in beiden Gruppen gleich. Konsensus herrschte auch hier

darüber, dass eine SPK der alleinigen Nierentransplantation nach Verstorbenenspende überlegen ist.

Die Ziele dieser Arbeit sind:

1. Die Analyse des Patienten- und Organüberlebens der im Zeitraum von April 1995 bis Juni 2000 an unserem Klinikum mit kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation behandelten Patienten.
2. Die Analyse der kardiovaskulären Risikofaktoren - unter besonderer Berücksichtigung des Blutdrucks - im Langzeitverlauf bis zu 10 Jahre nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation.
3. Die Beantwortung der Frage, ob das kardiovaskuläre Risikoprofil bei unseren Patienten durch die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation beeinflusst wird.

3 Material und Methoden

3.1 Konzept

Diese Arbeit ist eine retrospektive Untersuchung der Patienten mit Typ-1-Diabetes, die in konsekutiver Folge zwischen April 1995 und Juni 2000 am Transplantationszentrum des Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin kombiniert pankreas- und nierentransplantiert wurden. Es wurden die Daten zur Transplantation selbst sowie zum kardiovaskulären Risikoprofil aller erwachsenen Typ-1-Diabetiker, die erstmals eine kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation erhielten, erhoben und ausgewertet. Der Nachbeobachtungszeitraum endete am 31. Dezember 2007.

Zur Speicherung und Verwaltung der Daten wurde eine Datenbank (Microsoft Access 2000, Version 9.0.3821 SR-1) entwickelt. Alle in dieser Arbeit analysierten Daten wurden der vorhandenen Dokumentation in den Patientenakten sowie der Transplantationsdatenbank der Transplantambulanz und des Transplantationsbüros entnommen und in diese Datenbank eingegeben.

3.2 Patientenkollektiv

Es wurden im genannten Zeitraum 100 Patienten transplantiert. 90 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die vorliegende Untersuchung. 10 Patienten mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Von diesen waren acht Patienten vor der kombinierten Pankreas- und Nierentransplantation bereits nierentransplantiert worden. Ein Patient erhielt ein Pankreastransplantat, nachdem zwei Jahre zuvor eine erfolgreiche Nierentransplantation durchgeführt worden war. Ein Kind war im Rahmen eines hämolytisch-urämischen Syndroms terminal niereninsuffizient geworden und bei gleichzeitig bestehendem pankreoprivem Diabetes mellitus im Alter von 10 Jahren kombiniert pankreas- und nierentransplantiert worden.

Die Indikation zur Transplantation wurde nach ausführlicher Evaluation durch die jeweils verantwortlichen Nephrologen und Transplantationschirurgen am Transplantationszentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum gestellt. Die Patienten wurden daraufhin bei Eurotransplant gemeldet und nach entsprechender Organvergabe durch Eurotransplant am Zentrum der Charité transplantiert. Die Betreuung der Patienten während des Transplantationsaufenthalts erfolgte interdisziplinär durch Transplantationschirurgen und Nephrologen. Die Nachsorge wurde in der Transplantationsambulanz des Klinikums durchgeführt.

Im Rahmen der präoperativen Evaluationsuntersuchungen wurde u. a. ausführliche kardiovaskuläre Diagnostik mit 24-Stunden-Blutdruckmessung, Echokardiographie sowie Dobutamin-Stressechokardiographie durchgeführt. Bei pathologischer Echo- bzw. Stressechokardiographie oder Alter ≥ 35 Jahre bzw. einer Erkrankungsdauer an Diabetes von ≥ 20 Jahre wurde die Indikation zur präoperativen Koronarangiographie, ggf. mit Intervention, gestellt.

Alle Patienten sollten sich postoperativ einmal jährlich zur Nachuntersuchung vorstellen, die, neben Funktionstests der transplantierten Organe, erneute Verlaufsuntersuchungen der kardiovaskulären Situation mit jährlicher Langzeit-Blutdruckmessung, transthorakaler Echokardiographie und Stressechokardiographie beinhaltete. Da die einzelnen Untersuchungen meist nicht exakt zum jeweiligen Jahrestag der Transplantation durchgeführt werden konnten, wurden sie dem entsprechenden Jahr nach Transplantation zugeordnet.

Sowohl präoperative Evaluation als auch postoperative Nachsorge wurden nach Protokollen durchgeführt, die bei entsprechenden Komorbiditäten angepasst und erweitert wurden.

3.3 Transplantation

Alle Patienten wurden am Zentrum evaluiert, transplantiert und nachbetreut. Bei einem entsprechenden Organangebot wurden die diensthabenden Transplantationsoberärzte der Nephrologie und Chirurgie kontaktiert, die dann das Organ entweder akzeptierten oder ablehnten.

Die Transplantation selbst wurde durch den jeweils diensthabenden Transplantationschirurgen der Abteilung für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité, Campus Virchow-Klinikum vollzogen. Lediglich bei der Anlage der exokrinen Drainage des Pankreas-transplantats gab es Unterschiede im Operationsverfahren. Zu Beginn wurde in der Regel die Ableitung in die Harnblase gewählt, später hat sich die Anlage einer enteralen Drainage durchgesetzt. Die endokrine Drainage des Pankreastransplantats erfolgte bei allen Patienten systemisch in eine Iliakalvene.

Nach der Transplantation wurden die Patienten in der Regel zunächst auf der chirurgischen Intensivstation und danach auf der nephrologischen Normalstation versorgt. Die Betreuung erfolgte jeweils interdisziplinär durch die Transplantationschirurgen und die Nephrologen.

3.3.1 Immunsuppression

Im September 1996 wurde die Induktionstherapie an unserem Zentrum standardisiert und bestand, neben einer Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG, Fa. Fresenius,

4 mg/kg Körpergewicht), in der Regel aus einer Kombination von Tacrolimus (s. Tab. 1), Mycophenolatmofetil (MMF, 2 x 1 g/Tag) und Prednisolon (Dosierung s. Tab. 3).

Die Induktionstherapie der sieben Patienten, die vor September 1996 transplantiert wurden, wich in der Zusammensetzung vom oben genannten Standard ab. Ein Patient erhielt eine Tripel-Therapie, bestehend aus Tacrolimus, MMF und Prednisolon. Die übrigen sechs Patienten erhielten jeweils eine Quadrupel-Therapie: Zwei Patienten erhielten Antilymphozytenglobulin (ALG), Cyclosporin A (s. Tab. 1), Azathioprin und Prednisolon, drei Patienten erhielten ALG, Tacrolimus, Azathioprin, Prednisolon und ein Patient erhielt ALG, Cyclosporin A (CyA), MMF und Prednisolon.

Zwischen Mai 1998 und September 2000 nahmen insgesamt 35 Patienten an der EuroSPK 001-Studie teil. Diese vergleichende Studie untersuchte das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der Calcineurininhibitoren (CNI) Tacrolimus und CyA bei Patienten, die kombiniert pankreas- und nierentransplantiert wurden. Die Modifikationen der immunsuppressiven Therapie im Rahmen der EuroSPK 001-Studie sind aus Tab. 2 ersichtlich.

Zur Langzeittherapie wurde die Dosierung von Tacrolimus bzw. CyA individuell nach Zielblutspiegeln, die in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur Transplantation angepasst wurden, vorgenommen (s. Tab. 1 und 2). Falls auftretende Nebenwirkungen die Fortsetzung der Einnahme von Tacrolimus oder CyA gefährdeten, wurde zunächst eine Umstellung auf den jeweils anderen CNI vorgenommen.

Tab. 1: Schema zur Anpassung der Zielspiegel von Tacrolimus und Cyclosporin A.

Zeitraum	Tacrolimus-Zielspiegel (ng/ml)	Cyclosporin A-Zielspiegel (ng/ml)
Monat 1	15	250
Monat 2	12-15	220-250
Monat 3	10-12	200-220
Monat 4-6	8-10	200
Monat 7-12	6-8	180
> Monat 12	6	150
> Monat 24	4-6	100-150

Die angegebenen Zielspiegel sind Talspiegel 12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme.

Tab. 2: Schema zur Anpassung der Immunsuppressiva in der EuroSPK 001-Studie.

Zeitraum	Tacrolimus-Spiegel (ng/ml)	Cyclosporin A-Spiegel (ng/ml)	Prednisolon-Dosis (mg/Tag)
Monat 0-6	8-15	150-250	20 → 0
Monat > 6	5-10	100-150	0

Die angegebenen Zielspiegel sind Talspiegel 12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme.

Auch die Prednisolondosis wurde nach einem einheitlichen Schema im zeitlichen Abstand zur Transplantation reduziert. Präoperativ wurden 500 mg Methylprednisolon i.v. und unmittelbar postoperativ wurden erneut 250 mg Methylprednisolon i.v. verabreicht. Danach erhielt der Patient orale Gaben von Prednisolon (s. Tab. 2 und 3).

Tab. 3: Schema zur Anpassung der Prednisolon-Tagesdosis.

Zeitraum	Prednisolon (mg/Tag)
1. postop. Tag	100
Tag 2-7	40
Tag 8-14	30
Woche 3	25
Woche 4	20
Woche 5 und 6	17,5
Woche 7 und 8	15
Woche 9 und 10	12,5
Woche 11 und 12	10
Woche 13 bis Monat 6	7,5
Monat 7-9	5
Monat 10-12	2,5
ab Monat 12	0 (nur wenn > 6 Monate rejektionsfrei)

Insgesamt bestanden Bestrebungen, Prednisolon ein Jahr nach Transplantation bei stabilen Organfunktionen und einem rejektionsfreien Intervall von mindestens sechs Monaten ganz abzusetzen und eine duale immunsuppressive Dauermedikation mit einem Calcineurininhibitor und MMF durchzuführen.

Die MMF-Dosis von 2 x 1 g/Tag wurde bei Auftreten von Nebenwirkungen wie Leukopenie oder gastrointestinalen Effekten angepasst. In einigen Fällen musste ganz auf MMF verzichtet werden, wenn das nicht möglich war, erfolgte die Umstellung auf Azathioprin, Sirolimus oder Mycophenolatnatrium.

Azathioprin wurde zunächst in einer Tageseinzeldosis von 100 mg verabreicht, die dann ebenfalls individuell bei Auftreten einer Leukopenie in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl angepasst, ggf. abgesetzt oder umgestellt wurde.

3.3.2 Transplantatfunktion

3.3.2.1 Beurteilung der initialen Funktionsaufnahme der Transplantate

Eine gute **initiale Funktionsaufnahme des Nierentransplantats** war bei einem Abfall des Serum-Kreatinins und fehlender Dialysenotwendigkeit nach Transplantation gegeben. War nach

der Transplantation eine Dialysebehandlung notwendig, wurde die initiale Transplantatfunktion als verzögert eingestuft. Blieb ein Patient über den Zeitpunkt der stationären Entlassung des Transplantationsaufenthalts dialysepflichtig, wurde die Initialfunktion als Nierentransplantatversagen eingestuft.

Eine gute **initiale Funktionsaufnahme des Pankreastransplantats** war bei beginnender Insulinfreiheit innerhalb der ersten sieben Tagen nach Transplantation gegeben. Bei anhaltendem Insulinbedarf wurde die Initialfunktion in Abhängigkeit vom Nachweis von C-Peptid im Serum entweder als verzögert (positiver C-Peptid-Nachweis) oder als Pankreastransplantatversagen (kein Nachweis von C-Peptid) eingestuft.

3.3.2.2 Beurteilung der Transplantatfunktion im Langzeitverlauf

Zur Beurteilung der **Nierentransplantatfunktion im Langzeitverlauf** wurde die Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel und nach der gekürzten MDRD-Formel berechnet [113] und die Notwendigkeit der Wiederaufnahme einer Dialysetherapie dokumentiert. Das Nierentransplantatversagen im Langzeitverlauf war definiert als erneute oder anhaltende, irreversible Dialysepflicht nach dem Zeitpunkt der stationären Entlassung aus dem Transplantationsaufenthalt.

Die **Pankreastransplantatfunktion im Langzeitverlauf** wurde anhand des HbA1c-Wertes in Kombination mit einer bestehenden Insulinpflicht / -freiheit beurteilt, wobei das Pankreastransplantatversagen im Langzeitverlauf als erneute oder anhaltende, irreversible Abhängigkeit von der exogenen Insulinzufuhr nach dem Zeitpunkt der stationären Entlassung aus dem Transplantationsaufenthalt definiert wurde.

Bei **Versterben eines Patienten mit guter Organfunktion** zum Zeitpunkt des Todes (died with a functioning graft / DWFG) wurde dies als Organversagen gewertet.

3.4 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Zur Analyse des kardiovaskulären Risikoprofils wurden neben den demographischen Daten auch die Daten zum Lebensstil (Nikotin, BMI) sowie Komorbiditäten (Diabetesdauer, arterielle Hypertonie, KHK) erfasst. Die Medikamentenanamnese bezüglich Antihypertensiva, Lipidsenkern, Immunsuppressiva und Insulin wurde dokumentiert. Die Daten zur Nephropathie (terminale bzw. präterminale Niereninsuffizienz, Restdiurese, Dialysedauer vor Transplantation, Dialyseverfahren, Dialyseshunt) und zur Transplantation selbst (CMV-Status, Primärfunktion der Organe, Funktion der Organe im Verlauf, Abstoßungsepisoden) wurden erhoben. An apparativen Untersuchungen wurden die Befunde der Laboruntersuchungen, der 24-Stunden-

Blutdruckmessungen, der Echo- und Stressechokardiographien sowie der Koronarangiographien ausgewertet.

3.4.1 Labordaten

Die Labordaten konnten zum größten Teil aus der Transplantationsdatenbank, in die seit Mitte 2001 alle Labordaten für Patienten nach Nieren- bzw. kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation des Zentrums automatisch aus dem Zentrallabor eingepflegt werden, entnommen werden. Labordaten von vor 2001 wurden nachträglich in das System eingespeist. Ansonsten wurden fehlende Labordaten aus den Akten entnommen. Dabei handelte es sich zum größten Teil ebenfalls um Befunde, die im Zentrallabor des Virchow-Klinikums erhoben wurden. In einigen Fällen wurden die Labordaten den vom jeweils heimatnah betreuenden Nephrologen oder Hausarzt übermittelten Befundblättern lokaler Labore entnommen.

In die Analyse wurden die folgenden Parameter einbezogen: Serum-Kreatinin, HbA1c, Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyceride, Lipoprotein (a), Fibrinogen und die Serumtalspiegel von Cyclosporin A bzw. Tacrolimus.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde jeweils nach der Cockcroft-Gault-Formel

$$GFR \left(\text{ml/min} \right) = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Serum-Kreatinin (mg/dl)} \times 72} \left(\times 0.85 \text{ bei Frauen} \right)$$

und nach der gekürzten MDRD-Formel berechnet [113]:

$$GFR \left(\text{ml/min/1,73m}^2 \right) = 186 \times \text{Serum-Kreatinin}^{-1.154} \times \text{Alter}^{-0.203} \left(\times 0.742 \text{ bei Frauen} \right).$$

Der Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin (Chol/HDL-Quotient) wurde ebenfalls berechnet. Er eignet sich zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos, wobei ein Chol/HDL-Quotient > 5 ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko anzeigt [27].

Tab. 4: Normwerte der Laborparameter.

Laborparameter	Normwert
Kreatinin Männer / Frauen (mg/dl)	<1,2 / <1,0
HbA1c (%)	4,3-6,1
Cholesterin (mg/dl)	< 200
HDL (mg/dl)	> 35
LDL (mg/dl)	< 130
Chol/HDL-Quotient	≤ 5
Triglyceride (mg/dl)	< 180
Lipoprotein (a) (mg/dl)	< 30
Fibrinogen (mg/dl)	150-450

3.4.2 24-Stunden-Blutdruckmessung

Die Ergebnisse der 24-Stunden-Blutdruckmessungen wurden ebenfalls den Befundberichten in den Akten entnommen. Zum größten Teil wurden diese Untersuchungen mit den Geräten der Abteilungen für Nephrologie bzw. Kardiologie am Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. In einigen Fällen erfolgte die Untersuchung ambulant heimatnah, und es lag eine Kopie des Befundberichtes in den Akten vor.

Es wurden die Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) über 24 Stunden, am Tag und in der Nacht erhoben. Zur Diagnostik und Therapiekontrolle einer arteriellen Hypertonie werden systolischer und diastolischer Blutdruck herangezogen. Die Normwerte der 24h-Blutdruckmessung nach Empfehlungen der American Heart Association [114] sind in Tab. 5 dargestellt. Der anzustrebende 24h-Blutdruckwert wurde in dieser Arbeit auf < 130/80 mmHg festgelegt.

Tab. 5: Normwerte der American Heart Association (2005) für 24-Stunden-Blutdruckmessungen.

	optimal	normal	abnormal
Tag-Werte (mmHg)	< 130/80	< 135/85	> 140/90
Nacht-Werte (mmHg)	< 115/65	< 120/70	> 135/85
24h-Werte (mmHg)	< 125/75	< 130/80	> 135/85

Zusätzlich wurde aus den Daten abgeleitet, ob der Tag-Nacht-Rhythmus erhalten (= Dipper) oder aufgehoben (= Non-Dipper) war. Die auch in dieser Arbeit angewandte, allgemeine Definition eines erhaltenen zirkadianen Rhythmus ist die Absenkung des nächtlichen Blutdrucks $\geq 10\%$ der Tagesmittelwerte [115].

In der Analyse möglicher Einflüsse verschiedener Faktoren auf den Blutdruck wurden systolischer und diastolischer Blutdruck nicht einzeln untersucht, sondern der 24-Stunden-MAD (24h-MAD) herangezogen. Der MAD ist die Summe aus diastolischem Blutdruck und 1/3 der Blutdruckamplitude:

$$MAD(mmHg) = diast. Blutdruck + \frac{(syst. Blutdruck - diast. Blutdruck)}{3}$$

Der MAD liegt beim normalen Erwachsenen bei etwa 100 mmHg [116]. Bei einem angestrebten 24h-Blutdruck von < 130/80 mmHg beträgt der entsprechende 24h-MAD < 96,67 mmHg. Allerdings kann der MAD bei isolierter systolischer oder diastolischer Hypertonie im Zielbereich sein, wenn der entsprechende diastolische bzw. systolische Blutdruck ausreichend niedrig ist.

Die antihypertensive Medikation zum Zeitpunkt der Blutdruckmessung wurde dokumentiert, um den Einfluss der Medikation auf den Blutdruck auszuwerten. Dazu wurden in Anlehnung an Radermacher et al. [117] die verschiedenen Dosierungen der Antihypertensiva in drei

Kategorien als niedrig, mittel und hoch dosiert eingeteilt und mit einer entsprechenden Punktezahl versehen (s. Tab. 6). Zusätzlich wurde die Anzahl der verschiedenen antihypertensiven Präparate erfasst.

Tab. 6: Dosierungsbereiche der verschiedenen Antihypertensiva unterteilt in niedrig, mittel und hoch zur Berechnung der Dosispunkte.

	Dosisbewertung				Dosisbewertung		
	niedrig (1) ≤	mittel (2)	hoch (3) ≥		niedrig (1) ≤	mittel (2)	hoch (3) ≥
Alpha-Methyl-Dopa	500	500-750	750	Metolazon	jede Dosis		
Amlodipin	5	5-10	10	Metoprololsuccinat	95	95-190	190
Atenolol	25	25-50	50	Metoprololtartrat	100	100-200	200
Benazepril	10	10-20	20	Minoxidil	5	5-20	20
Bisoprolol	5	5-10	10	Moexipril	7,5	7,5-15	15
Bunazosin	3	3-6	6	Molsidomin	4	4-12	12
Candesartan	8	8-16	16	Moxonidin	0,2	0,2-0,4	0,4
Captopril	25	25-50	50	Nebivolol	2,5	5	5
Carvedilol	25	25-50	50	Nifedipin	20	20-60	60
Chlortalidon	jede Dosis			Nilvadipin	8	8-16	16
Cilazapril	1,25	1,25-2,5	2,5	Nitrendipin	10	10-30	30
Clonidin	0,15	0,15-0,45	0,45	Nisoldipin	10	10-20	20
Dihydralazin	25	25-50	50	Olmesartan	10	10-20	20
Diltiazem	120	120-240	240	Perindopril	4	4-6	6
Doxacosin	4	4-8	8	PETN	120	120-160	16
Enalapril	5	5-10	10	Piretanid	6	6-12	12
Eprosartan	300	600-900	900	Prazosin	5	5-10	10
Felodipin	5	5-10	10	Propranolol	80	80-160	160
Fosinopril	10	10-20	20	Quinapril	10	10-20	20
Furosemid	40	40-80	80	Ramipril	2,5	2,5-5	5
Gallopamil	100	100-150	150	Sotalol	80	80-160	160
HCT	jede Dosis			Spirapril	3	3-6	6
HCT+Amilorid	jede Dosis			Telmisartan	20	20-40	40
HCT+Triamteren	jede Dosis			Terazosin	5	5-10	10
Indoramin	50	50-100	100	Torasemid	5	5-10	10
Irbesartan	150	150-300	300	Trichlormethiazid + A.	jede Dosis		
ISDN	40	40-80	80	Trimetazidine	20	20-40	40
ISMN	40	40-80	80	Urapidil	120	120-180	180
Lacidipin	2	2-4	4	Valsartan	80	80-160	160
Lercanidipin	10	10-20	20	Verapamil	120	120-240	240
Lisinopril	10	10-20	20	Xipamid	10	10-20	20
Losartan	25	25-50	50				

Bewertung der Dosis in niedrig, mittel und hoch mit jeweils 1, 2 bzw. 3 Punkten. Medikamentendosis wird in mg/Tag angegeben. HCT, Hydrochlorothiazid; ISDN, Isosorbiddinitrat; ISMN, Isosorbidmononitrat; PETN, Pentaerithryltetranitrat; Trichlormethiazid + A., Trichlormethiazid + Amilorid.

3.4.3 Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen wurden in der kardiologischen Funktionsdiagnostik der Medizinischen Klinik m. S. Kardiologie am Campus Virchow-Klinikum der Charité durchgeführt. Erhoben wurden Daten zur systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion (LV-Funktion) sowie die linksventrikulären Durchmesser zur Berechnung der linksventrikulären Masse (LVM).

Zur Beurteilung der globalen systolischen LV-Funktion wurde die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung (Fractional Shortening / FS oder auch Verkürzungsfraction) herangezogen. Zur Bestimmung der FS werden zunächst enddiastolischer (LVEDD) und endsystolischer LV-Durchmesser (LVESD) gemessen, sie ergibt sich aus der Formel:

$$FS(\%) = \frac{(LVEDD - LVESD)}{LVEDD} \times 100 \text{ (Norm } > 25 \% \text{ [118])}.$$

Zur Beurteilung der diastolischen LV-Funktion wurde die E/A peak velocity ratio herangezogen. Hierzu wird das Verhältnis des maximalen frühdiaastolischen (E) zum maximalen spätdiaastolischen (A) Mitraleinfluss vom linken Vorhof in den linken Ventrikel bestimmt (Norm: $1,6 \pm 0,5$ [118]).

Der linksventrikuläre Massenindex (LVMI) ist ein Parameter zur Einschätzung einer Hypertrophie des Herzmuskels. Zunächst wird die linksventrikuläre Masse mit der M-Mode Formel nach Devereux anhand der enddiastolischen Septum- (IVSDD) und Hinterwanddicke (LVPWDD) sowie des enddiastolischen linksventrikulären Durchmessers (LVEDD) bestimmt:

$$LVM(g) = 1,04 \times \left[(LVEDD + IVSDD + LVPWDD)^3 - LVEDD^3 \right] - 13,6$$

Zur Berechnung des LVMI wird das Ergebnis auf die Körperoberfläche bezogen. Der Normwert beträgt für Frauen $< 100 \text{ g/m}^2$ und für Männer $< 131 \text{ g/m}^2$ [119].

3.4.4 Stressechokardiographie

Zu jeder regulären Nachuntersuchung wurde auch eine Stressuntersuchung des Myokards geplant. In der Regel handelte es sich hierbei um eine Dobutamin-Stressechokardiographie, die, wie die transthorakale Echokardiographie, an der medizinischen Klinik m. S. Kardiologie am Campus Virchow-Klinikum der Charité durchgeführt wurde. In wenigen Ausnahmen wurde anstatt einer Dobutamin-Stressechokardiographie eine Myokardszintigraphie vorgenommen. Dokumentiert wurde der zusammenfassende Befund der Untersuchung: Hinweis oder kein Hinweis auf eine stressinduzierte Myokardischämie.

3.4.5 Koronarangiographie

Falls indiziert, wurde bei den Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt, gegebenenfalls mit Intervention. Die Untersuchung wurde zu Beginn am Deutschen Herzzentrum Berlin, später dann im Herzkatheterlabor der Medizinischen Klinik m. S. Kardiologie am Campus Virchow-Klinikum der Charité vorgenommen. Dokumentiert wurde der zusammenfassende Befund der Angiographie (KHK ja oder nein, und wenn ja, welche Gefäße) sowie eventuell vorgenommene Interventionen wie zum Beispiel eine Ballondilatation, Stentimplantation oder Rotablation.

3.5 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen wurden mit der Software R, Version 2.11.1, "R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria" durchgeführt. Zur Beschreibung der untersuchten Parameter wurden für metrische Variablen das arithmetische Mittel (Mittelwert), die Standardabweichung, der Median, die 25 %- und die 75 %-Perzentile sowie das Minimum und das Maximum berechnet. Bei nominal oder ordinal skalierten Parametern wurden die absolute und die relative Häufigkeit ermittelt.

Die Verteilung der Daten wurde unter Verwendung von Histogrammen, QQ-Diagrammen sowie mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests untersucht. Aufgrund dieser Analysen wurde angenommen, dass die Daten nicht normalverteilt sind.

Der Zeitpunkt 11 Jahre nach Transplantation wurde der Vollständigkeit halber beschrieben, aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 2$) aber nicht in die statistischen Tests eingeschlossen.

Die Analyse nominal skalierten Variablen im Zeitverlauf erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Änderungen von metrischen Parametern im Zeitverlauf wurden mit Hilfe des Friedman-Tests für nicht-parametrische, verbundene Daten überprüft. Die paarweise Analyse der Zeitpunkte untereinander wurde mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Daten unter Verwendung der Adjustierung nach Holm durchgeführt. Multivariate Zusammenhänge zwischen einer metrischen abhängigen Variablen und mehreren faktoriellen Einflussgrößen wurden mit Hilfe des linearen Modells analysiert. Um den Einfluss von zwei unabhängigen Größen auf eine dritte abhängige Größe zu analysieren, wurden in das lineare Modell Interaktionsterme aufgenommen.

Korrelationen wurden mit Hilfe von Spearman's Rangkorrelationskoeffizient untersucht.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten und die jeweils transplantierten Organe wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Einfluss unabhängiger Größen auf die Endpunkte Patienten- und Organüberleben wurden mittels uni- und multivariater Regressionsanalysen (Cox-Regression) untersucht und als Hazard Ratio angegeben.

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt bei einer Signifikanzgrenze von $p < 0,05$.

Die Darstellung metrischer Parameter erfolgte mittels Boxplots. Die Länge der Whisker wurde auf den 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR) begrenzt. Werte, die außerhalb der Whisker lagen, wurden als Ausreißer gewertet (s. Abb. 1).

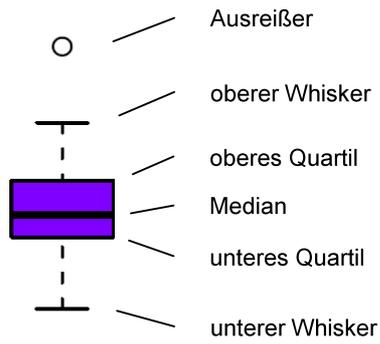


Abb. 1: Legende zu den Boxplots.

In den Abbildungen der linearen Modelle wurden die Mittelwerte mit den Standardabweichungen (SD) dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die untersuchte Kohorte bestand aus 90 Typ-1-Diabetikern, die zwischen April 1995 und Juni 2000 am Transplantationszentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, erstmals kombiniert pankreas- und nierentransplantiert wurden. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 9,3 Jahre (IQR 8,4 – 10,3). Ein Patient war vier Jahre nach Transplantation lost to follow-up, für alle anderen Patienten gab es bis zum Ende des Beobachtungszeitraums mindestens die Daten zu Patienten- und Organüberleben. Die 34 Frauen und 56 Männer waren zum Zeitpunkt der Transplantation im Median 39,8 Jahre alt (IQR 34,9 – 46,7) und die Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 war seit 26,9 Jahren bekannt (IQR 21,3 – 32,2). 80 Patienten (88,9 %) waren bereits dialysepflichtig, 10 Patienten (11,1 %) wurden präemptiv transplantiert. 69 Patienten (76,7 %) hatten zum Zeitpunkt der Transplantation einen Dialyseshunt. Bei 72 Patienten war die Restdiurese vor Transplantation zu evaluieren. Sie betrug bei 60 Patienten (83,3 %) mehr als 500ml/Tag.

Tab. 7: Patientendaten bei Transplantation.

	n (%)	Median (Q25-Q75)	Mittelwert (± SD)
Patienten	90 (100 %)		
Geschlecht männlich / weiblich	56 (62,2 %) / 34 (37,8 %)		
Alter (Jahre)		39,8 (34,9-46,7)	41,1 (± 8,1)
Größe (cm)		172,5 (167,3-179,5)	172,4 (± 8,3)
Gewicht (kg)		66,0 (58,0-76,0)	67,1 (± 12,0)
Diabetesdauer (Jahre)		26,9 (21,3-32,2)	27,4 (± 7,7)
Dialysedauer (Jahre)		1,2 (0,4-2,0)	1,6 (± 1,6)
Hämodialyse (HD)	64 (71,1 %)		
Peritonealdialyse (PD)	16 (17,8 %)		
keine Dialyse	10 (11,1 %)		
Dialyseshunt	69 (76,7 %)		
Kreatinin (mg/dl)		7,2 (5,7-9,0)	7,4 (± 2,8)
GFR Cockcroft-Gault (ml/min)		11,4 (8,9-16,8)	13,8 (± 7,1)
GFR MDRD-Formel (ml/min/1,73m ²)		8,1 (6,3-10,8)	9,6 (± 5,3)
HbA1c vor Transplantation (%)		8,2 (7,5-9,1)	8,4 (± 1,5)

Zur besseren Vergleichbarkeit mit Daten aus der Literatur werden sowohl Median als auch Mittelwert angegeben.

4.2 Transplantation

Alle untersuchten Patienten wurden in unserem Zentrum transplantiert. Die Daten zu CMV-Status (Spender / Empfänger), Drainagetechnik des exokrinen Pankreassekrets, Immunsuppression und Rejektionen werden in diesem Kapitel dargestellt. Die Ergebnisse zur Organfunktion von Nieren- und Pankreastransplantat werden in Kapitel 4.3 Outcome ausführlich vorgestellt.

4.2.1 CMV-Status

Bei 46 Patienten (51,1 %) war präoperativ kein CMV-IgG im Serum nachweisbar, während 44 Patienten (48,9 %) CMV-IgG positiv waren. 46 (51,1 %) der insgesamt 90 Organe kamen von CMV-positiven Spendern. Bei 18 Patienten (20 %) trat die Konstellation eines CMV-positiven Spenders und CMV-negativen Empfängers auf.

Tab. 8: CMV-Status von Spender und Empfänger.

	Spender CMV-IgG negativ	Spender CMV-IgG positiv
Empfänger CMV-IgG negativ	28 (31,1 %)	18 (20 %)
Empfänger CMV-IgG positiv	16 (17,8 %)	28 (31,1 %)

4.2.2 Drainagetechnik des exokrinen Pankreassekrets

Bei 18 Patienten (20 %) wurde die Ableitung des exokrinen Pankreassekrets in die Harnblase gewählt. Bei drei dieser Patienten wurde im Verlauf (5 – 8 Jahre nach Transplantation) die Umwandlung der Blasendrainage in eine enterale Drainage durchgeführt. Indikation zur Umwandlung war bei einem Patienten rezidivierende Dysurie und nicht-bakterielle Inflammation der ableitenden Harnwege. Bei zwei Patienten waren rezidivierende Harnwegsinfektionen bis hin zur Urosepsis Grund für die Umwandlung der Ableitung des Pankreastransplantats.

Bei einer weiteren Patientin mit rezidivierenden Harnwegsinfekten / Urosepsis war die Umwandlung in eine enterale Anastomose aufgrund rezidivierender Nahtinsuffizienzen nicht möglich, so dass noch während desselben stationären Aufenthaltes die Rückumwandlung in eine Blasendrainage vorgenommen wurde.

4.2.3 Immunsuppression

Die immunsuppressive Therapie der Patienten wurde in Kapitel 3.3.1 beschrieben. Im Folgenden sind die verabreichte Dosis von Prednisolon sowie die Serum-Talspiegel von Tacrolimus und Cyclosporin A aufgeführt.

Prednisolon

Die im Median verabreichte Prednisolon-Dosis betrug ein Jahr nach Transplantation 5 mg/Tag (IQR 2,5 – 5), 2 Jahre nach Transplantation 2,5 mg/Tag (IQR 0 – 5) und 8 Jahre nach Transplantation 0 mg/Tag (IQR 0 – 2,5).

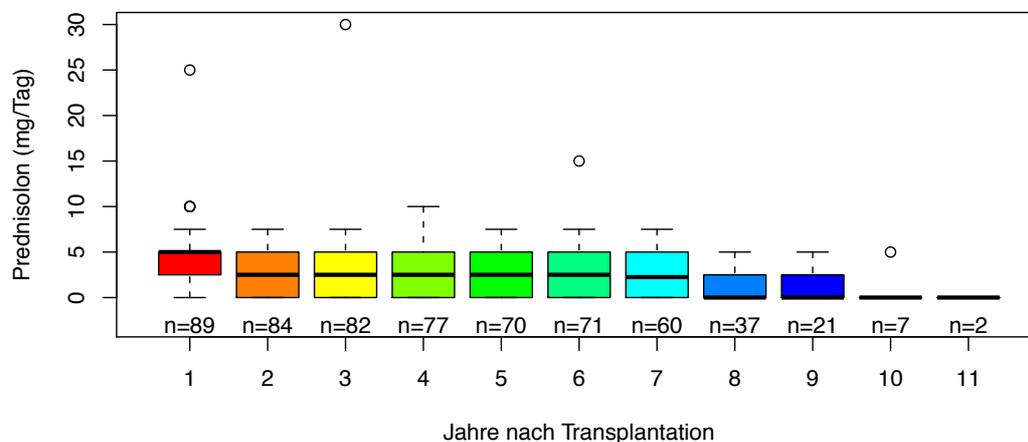


Abb. 2: Boxplots der Prednisolon-Tagesdosis zu den Zeitpunkten 1 – 11 Jahre nach Transplantation.

Ein Jahr nach Transplantation waren 24 % der Patienten steroidfrei, 2 Jahre nach Transplantation waren es 39 % und 8 Jahre nach Transplantation waren 57 % der Patienten steroidfrei (s. Tab. 9).

Tab. 9: Prednisoloneinnahme nach Transplantation.

Zeitpunkt (Jahr nach Tx)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Prednisolon ja (n)	68	51	49	44	39	40	32	16	6	1	0
Prednisolon ja (%)	76%	61%	60%	57%	56%	56%	53%	43%	29%	14%	0%
Prednisolon nein (n)	21	33	33	33	31	31	28	21	15	6	2
Prednisolon nein (%)	24%	39%	40%	43%	44%	44%	47%	57%	71%	86%	100%

Anzahl (n) und prozentualer Anteil (%) der Patienten, die zu den Zeitpunkten 1 – 11 Jahre nach Transplantation (Tx) Prednisolon einnahmen (Prednisolon ja) bzw. nicht einnahmen (Prednisolon nein).

Tacrolimus

Die angestrebten Tacrolimus-Talspiegel von 6 ng/ml im ersten Jahr nach Transplantation und 4 – 6 ng/ml in den Folgejahren wurden während des gesamten Untersuchungszeitraums überschritten. Im ersten Jahr war der Spiegel im Median 7,9 ng/ml (IQR 6,9 – 9,5), 2 - 9 Jahre nach Transplantation wurden Medianwerte zwischen 6,3 und 7,1 ng/ml gemessen. Zu den letzten beiden Untersuchungszeitpunkten war der Talspiegel mit 9,3 ng/ml (IQR 8,2 – 10,0) und 8,8 ng/ml im Median sogar deutlich über dem Zielbereich.

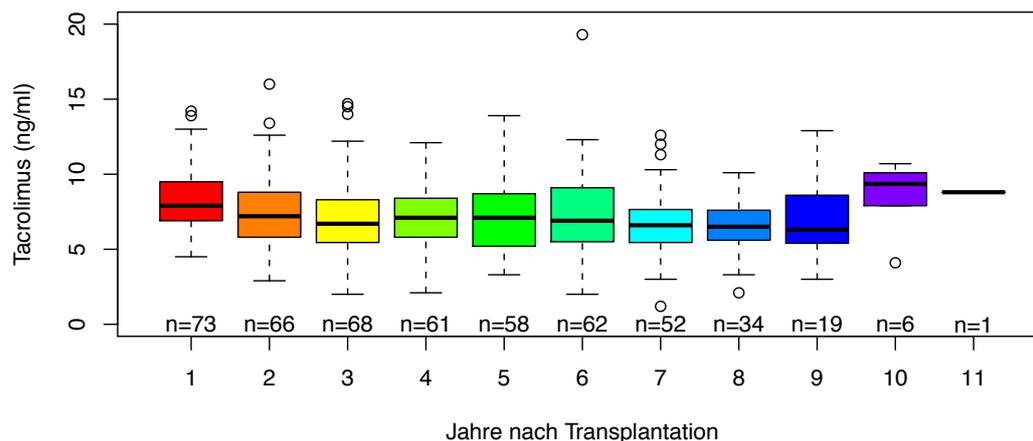


Abb. 3: Boxplots der Tacrolimus-Talspiegel zu den Zeitpunkten 1 – 11 Jahre nach Transplantation.

Cyclosporin A (CyA)

Der angestrebte CyA-Talspiegel von 150 ng/ml wurde ein Jahr nach Transplantation mit 200 ng/ml (IQR 165 – 211) im Median überschritten. Zu den Zeitpunkten 2 – 6 und 8 Jahre nach Transplantation war der Spiegel mit Medianwerten zwischen 136 und 154,5 ng/ml im angestrebten Bereich und wurde zu den Untersuchungszeitpunkten 7 und 9 – 11 Jahre nach Transplantation mit Medianwerten zwischen 69 und 96 ng/ml deutlich unterschritten.

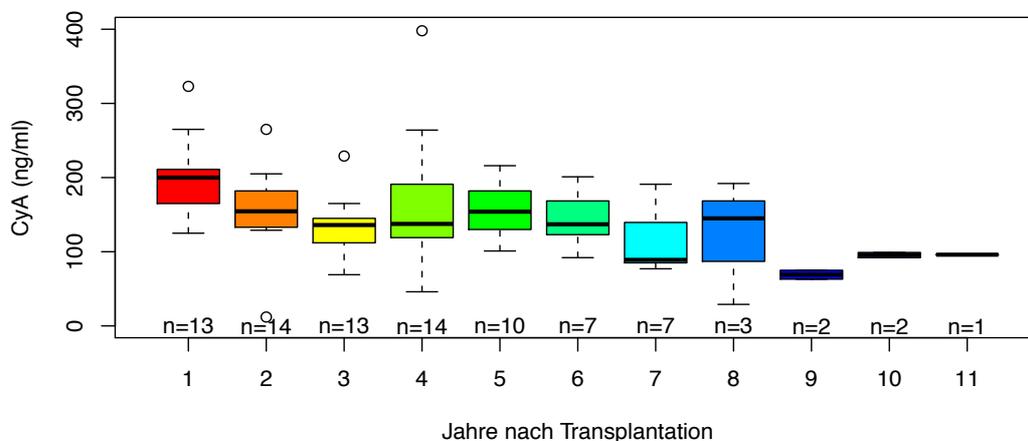


Abb. 4: Boxplots der CyA-Talspiegel zu den Zeitpunkten 1 – 11 Jahre nach Transplantation.

4.2.4 Rejektionen

Insgesamt 71 Patienten (78,9 %) hatten während des Beobachtungszeitraums mindestens eine Abstoßungsreaktion, und nur 19 Patienten (21,1 %) blieben rejektionsfrei. Zu den rejektionsfreien Patienten wurde auch der Patient gerechnet, der nach 4 Jahren nicht mehr nachbeobachtet werden konnte und bei dem bis zu diesem Zeitpunkt keine Rejektion nachweisbar war.

Von den 71 Patienten waren 43 Patienten (60,6 %) nur im ersten Jahr nach Transplantation von einer oder mehreren Abstoßungsreaktionen betroffen. Bei 19 Patienten (26,8 %) kam es sowohl im ersten Jahr nach Transplantation als auch mindestens noch einmal im weiteren Beobachtungszeitraum zur Rejektion. 9 Patienten (12,7 %) hatten eine oder mehrere Abstoßungsreaktionen ausschließlich nach dem ersten Jahr nach Transplantation.

Betroffen waren entweder das Nierentransplantat, das Pankreastransplantat oder beide Organe. Die Diagnose konnte bei 64 Patienten (90,1 %) bioptisch gesichert werden, ansonsten handelte es sich um eine klinische Diagnose.

Tab. 10: Rejektionen.

Zeit nach Tx	Patienten	Rej.episoden	NTx	PTx	NTx + PTx	Biopsie
90 Tage	57	78	45 (57,7 %)	3 (3,8 %)	30 (38,5 %)	63 (80,8 %)
1. Jahr	62	100	56 (56 %)	5 (5 %)	39 (39 %)	86 (86 %)
2. Jahr	12	15	8 (53,3 %)	4 (26,7 %)	3 (20 %)	9 (60 %)
3. Jahr	3	5	3 (60 %)	0	2 (40 %)	5 (100 %)
4. Jahr	7	7	2 (28,6 %)	3 (42,9 %)	2 (28,6 %)	6 (85,7 %)
5. Jahr	3	3	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)
6. Jahr	5	6	4 (66,7 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	4 (66,7 %)
7. Jahr	5	5	2 (40 %)	2 (40 %)	1 (20 %)	3 (60 %)
8. Jahr	1	1	0	1 (100 %)	0	1 (100 %)
9. Jahr	2	3	0	3 (100 %)	0	3 (100 %)
10. Jahr	0	0				
11. Jahr	0	0				

Transplantation; Rej.episoden, Rejektionsepisoden; NTx, Nierentransplantat; PTx, Pankreastransplantat. Patienten, Rej.episoden.: Angabe der Anzahl. NTx, PTx, NTx + PTx und Biopsie: Angabe von Anzahl und prozentuaalem Anteil der betroffenen Organe bzw. durchgeführter Biopsien; diese Angaben beziehen sich auf die Rejektionsepisoden und nicht auf die Zahl der betroffenen Patienten.

Von den insgesamt 145 diagnostizierten Rejektionsepisoden wurden 105 (72,4 %) nur mit Steroiden (Methylprednisolon i.v.) behandelt. In 27 Fällen (18,6 %) war, zusätzlich zur Therapie mit Steroiden, die Gabe eines monoklonalen Antilymphozytenantikörpers (OKT3) notwendig, und 5 weitere Rejektionsereignisse (3,5 %) wurden ausschließlich mit OKT3 behandelt. 8 Abstoßungsepisoden (5,5 %) wurden weder mit einem Steroid noch mit OKT3 behandelt: In einem Fall kam es zur Spontanremission, drei Abstoßungen waren als Borderline-Befund klassifiziert, die nicht speziell behandelt wurden, auf zwei Episoden wurde jeweils mit einer Umstellung des CNI reagiert und bei zwei weiteren Episoden standen gleichzeitig bestehende infektiologische Probleme im Vordergrund, die zunächst behandelt wurden.

Bei insgesamt acht Patienten entwickelte sich im Verlauf eine therapieresistente chronische Rejektion, die letztlich zum Funktionsverlust des jeweiligen Organs führte. Bei zwei Patienten war nur das Nierentransplantat betroffen, bei vier Patienten war nur das Pankreastransplantat betroffen, und weitere zwei Patienten verloren auf diese Weise die Funktion beider Organe.

4.3 Outcome

4.3.1 Patientenüberleben

Die Patientenüberlebensraten betragen 1, 5 und 10 Jahre nach Transplantation jeweils 98 %, 93 % und 87 %.

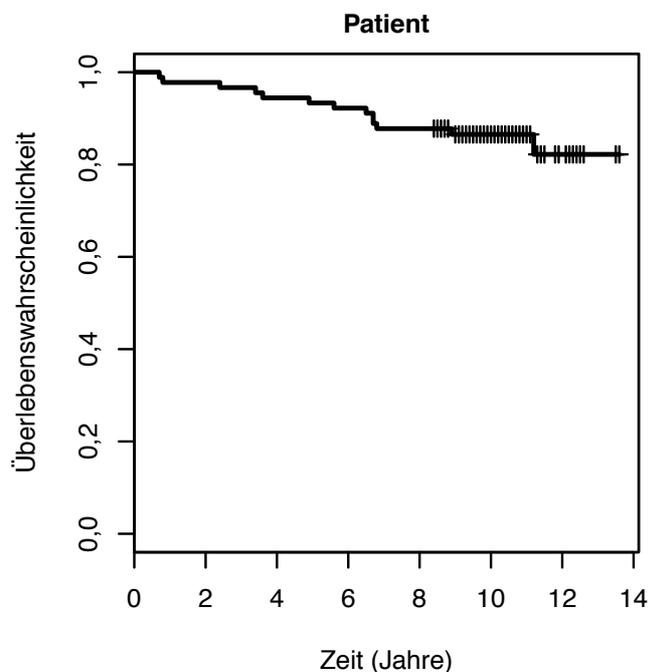


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Patientenüberlebenswahrscheinlichkeit.

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums am 31.12.2007 sind von den 90 Patienten insgesamt 13 Patienten (14,4 %) verstorben. Fünf Patienten verstarben an einem Malignom, drei Patienten an einem kardiovaskulären Ereignis und eine Patientin erlag den Folgen einer Subarachnoidalblutung. Zwei Patienten sind hochwahrscheinlich an infektiösen Komplikationen / Sepsis verstorben. Ein Patient verstarb an den Folgen einer Hypoxie nach Aspiration, und ein Patient hat sich das Leben genommen.

Sechs dieser Patienten (46,2 %) verstarben mit funktionierenden Transplantatorganen, bei vier Patienten (30,8 %) hatte nur das Pankreastransplantat seine Funktion aufgegeben, ein Patient (7,7 %) war wieder dialysepflichtig bei weiterhin funktionierendem Pankreastransplantat, und bei zwei Patienten (15,4 %) waren zum Zeitpunkt des Todes beide transplantierten Organe ohne Funktion.

Tab. 11: Todesursachen, Überlebenszeiten und Organfunktion zum Todeszeitpunkt.

Todesursache (n = 13)	Überleben nach Tx (Monate)	Organfunktion zum Todeszeitpunkt	
		NTx	PTx
Malignom (n = 5)			
Adeno-Karzinom der Lunge	41	+	–
Bronchial-Karzinom	79	+	+
Cerebrales Lymphom	81	+	+
Pankreastransplantat-Karzinom	108	+	–
Bronchial-Karzinom	135	+	+
Kardiovaskuläre Komplikation (n = 3)			
plötzlicher Herztod	9	–	+
Myokardinfarkt	59	+	–
Myokardinfarkt	67	–	–
Infektion / Sepsis (n = 2)			
V.a. infektiöse Komplikation / Sepsis	81	+	–
V.a. infektiöse Komplikation / Sepsis	82	–	–
Zerebrovaskuläre Komplikation (n = 1)			
Subarachnoidalblutung	29	+	+
Andere (n = 2)			
Suizid	10	+	+
Hypoxie nach Aspiration	43	+	+

Tx, Transplantation; NTx, Nierentransplantat; PTx, Pankreastransplantat; +, erhaltene Organfunktion; –, erloschene Organfunktion.

4.3.1.1 Einflussfaktoren auf Patientenüberleben

Als mögliche Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben wurden Empfänger-Geschlecht, -Alter und -BMI sowie Diabetes- und Dialyседauer, Dialyseverfahren, Dialyseshunt (ja/nein), CMV-Status bei Transplantation, Drainage des Pankreastransplantats (enterale Drainage vs. Blasendrainage), Funktionsaufnahme von Pankreas- bzw. Nierentransplantat, Rejektionen, KHK, arterielle Hypertonie, LVMI, Chol/HDL-Quotient und Nikotingebrauch mittels univariater Analysen untersucht. In die multivariate Analyse flossen Empfänger-Geschlecht, -Alter und -BMI sowie KHK, Diabetes- und Dialysezeit, Dialyseverfahren, Funktionsaufnahme der transplantierten Organe und Rejektionen ein.

In den univariaten Analysen (s. Tab. 12) wurde initiales Pankreastransplantatversagen als negativer Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert ($p = 0,01$).

In der multivariaten Analyse (s. Tab. 12) ergab sich für Patienten mit initialem PTx-Versagen ein 10,7-fach erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu den Patienten mit sofortiger Funktionsaufnahme des PTx ($p = 0,01$). Eine bestehende KHK zum Zeitpunkt der Transplantation war, im

Vergleich zu denjenigen ohne KHK, mit einem 5,3-fach erhöhten Risiko zu versterben vergesellschaftet ($p = 0,04$). Bei einem Empfängeralter ≥ 45 Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation war das Sterberisiko 4,8-fach höher als bei jüngeren Patienten ($p = 0,04$). Für Patienten, die im ersten Jahr nach Transplantation eine oder mehrere Rejektionsepisoden hatten, fand sich in unserer Analyse ein knapp 6-fach erhöhtes Sterberisiko ($p = 0,05$), verglichen mit denjenigen ohne Rejektionen im ersten Jahr nach Transplantation.

Tab. 12: Uni- und multivariate Regressionsanalysen zum Patientenüberleben.

Variable	Referenz	Level	univariat HR (95 % KI)	multivariat HR (95 % KI)
Geschlecht	m	w	0,94 (0,31-2,90)	1,87 (0,43-8,10)
Alter (Jahre)	< 45	≥ 45	2,18 (0,73-6,51)	4,78 (1,08-21,16)
BMI	< 25	≥ 25	1,64 (0,45-5,96)	2,32 (0,36-14,84)
Diabetesdauer (Jahre)	< 25	≥ 25	0,68 (0,23-2,04)	0,42 (0,10-1,85)
Dialysedauer (Jahre)	$\leq 1,5$	> 1,5	0,56 (0,15-2,02)	0,66 (0,15-2,96)
Dialyse	nein	ja	0,67 (0,15-3,03)	
Dialyseverfahren	keine	HD	0,77 (0,17-3,52)	0,48 (0,07-3,21)
		PD	0,30 (0,03-3,33)	0,11 (0,01-2,02)
		HD	0,39 (0,05-3,09)	0,22 (0,02-2,56)
CMV-Status	E neg. / S neg.	E neg. / S pos.	0,74 (0,14-4,03)	-
		E pos. / S neg.	0,85 (0,16-4,65)	-
		E pos. / S pos.	1,31 (0,35-4,89)	-
initiale NTx-Funktion	gut	verzögert	2,11 (0,65-6,85)	2,09 (0,55-8,00)
initiale PTx-Funktion	gut	verzögert	0,75 (0,20-2,84)	0,54 (0,12-2,43)
		Versagen	7,25 (1,51-34,88)	10,74 (1,68-68,53)
PTx-Drainage	Blasendrainage	enterale Drainage	0,89 (0,23-3,53)	-
		BD und ED	< 0,01 (-)	-
Rejektion	nein	ja	3,40 (0,44-26,18)	
Rejektion	nein	im 1. Jahr nach Tx	2,77 (0,61-12,52)	5,96 (0,98-36,41)
		ab 2. Jahr nach Tx	0,62 (0,17-2,25)	-
KHK	nein	ja	2,63 (0,81-8,57)	5,26 (1,10-25,15)
24h-Blutdruck (mmHg)	< 130/80	$\geq 130/80$	1,06 (0,22-5,09)	-
LVMI	in der Norm	erhöht	2,82 (0,60-13,28)	-
Chol/HDL-Quotient	≤ 5	> 5	0,68 (0,19-2,49)	-
Nikotin	nein	ja	2,00 (0,63-6,30)	-
Dialyseshunt	nein	ja	1,01 (0,28-3,70)	-

Analyse der Daten von allen 90 Patienten der Kohorte. Fett hinterlegte Werte sind statistisch signifikant, kursiv hinterlegte Werte haben ein $p < 0,1$. HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; HD, Hämodialyse; PD, Peritonealdialyse; CMV, Cytomegalievirus; E, Empfänger; S, Spender; pos., positiv; neg., negativ; NTx, Nierentransplantat; PTx, Pankreastransplantat; BD und ED, Blasen- und enterale Drainage; Tx, Transplantation; KHK, koronare Herzkrankheit; LVMI, linksventrikulärer Massenindex; Chol/HDL-Quotient, Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin.

4.3.2 Nierentransplantatüberleben

Die Nierentransplantatfunktionsraten betragen 1, 5 und 10 Jahre nach Transplantation jeweils 97 %, 87 % und 79 %. Das Serum-Kreatinin fiel signifikant von einem Medianwert von 7,2 mg/dl (IQR 5,7 – 9,0) vor Transplantation auf 1,4 mg/dl (IQR 1,1 – 1,6) im ersten Jahr nach Transplantation und stabilisierte sich im Verlauf bei Werten um 1,2 mg/dl. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) war vor Transplantation im Median kleiner als 15 ml/min, nach Transplantation wurden Werte um 60 ml/min erreicht.

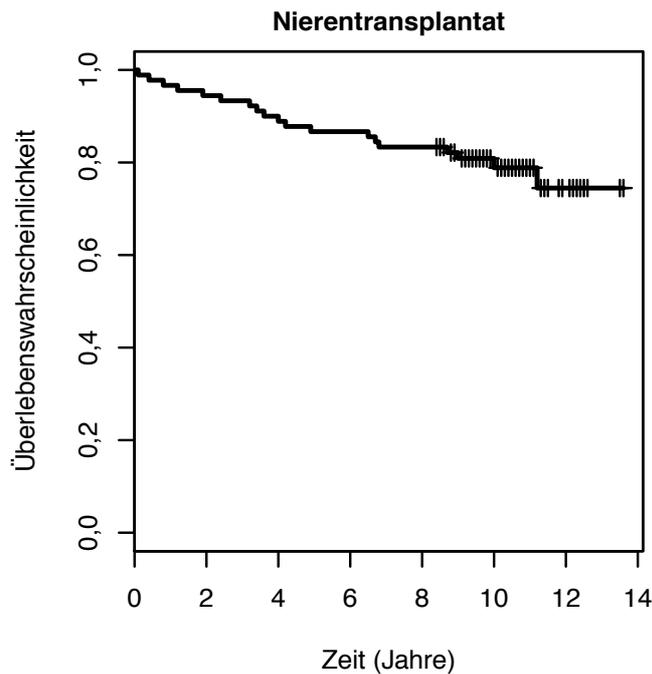


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve zur NTx-Überlebenswahrscheinlichkeit.

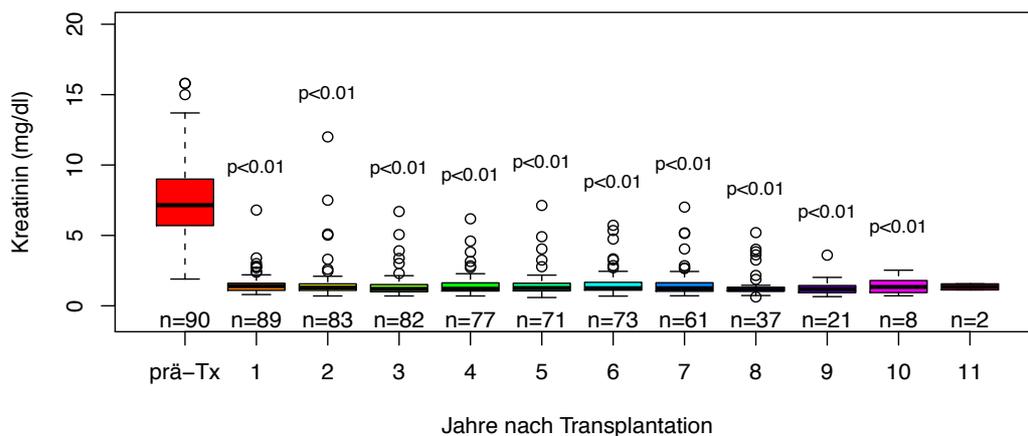


Abb. 7: Boxplots des Serum-Kreatinins vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

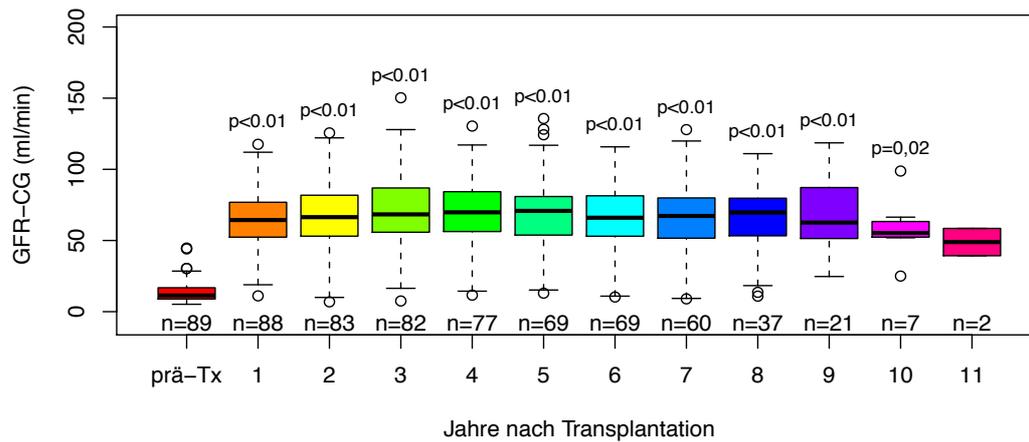


Abb. 8: Boxplots der GFR nach Cockcroft-Gault vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

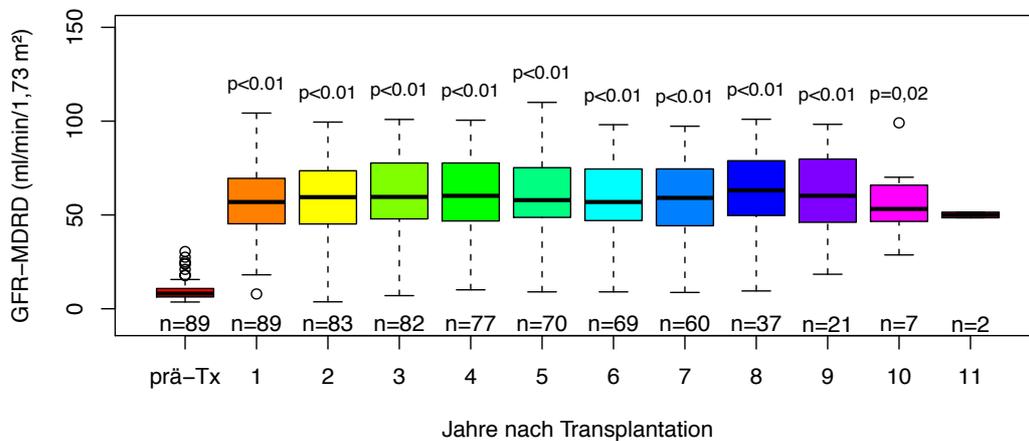


Abb. 9: Boxplots der GFR / MDRD-Formel vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

Bei 74 Patienten (82,2 %) nahm das Nierentransplantat sofort die Funktion auf. 16 Patienten (17,8 %) waren zunächst noch aufgrund einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantats dialysepflichtig. In allen Fällen hat sich aber das Nierentransplantat innerhalb der ersten fünf Wochen nach Transplantation erholt, auch diese Patienten waren dann dialysefrei. Definition der verzögerten Funktionsaufnahme des Nierentransplantats war initiale Dialysepflicht nach Transplantation mit Funktionsaufnahme des Nierentransplantats und Dialysefreiheit spätestens bis zur stationären Entlassung aus dem Transplantationsaufenthalt.

Insgesamt neun Patienten (10 %) wurden im Langzeitverlauf erneut dialysepflichtig, wobei drei dieser Patienten das Organ wieder entnommen werden musste: Ein Patient erlitt nach Ischämie des Nierentransplantats aufgrund eines Aneurysmas der Transplantatarterie einen Funktionsverlust, letztlich folgte die Explantation des Organs 4 Monate nach Transplantation. Einer Patientin wurden beide Organe aufgrund einer chronischen Rejektion entnommen, und

einer Patientin mussten beide Organe wegen einer Candida-Infektion mit hämodynamisch relevanten Blutungen entfernt werden.

Die Ursachen der erneuten Dialysepflicht der übrigen sechs Patienten waren: chronische Rejektion mit Dialysepflicht nach jeweils 38 und 48 Monaten bei zwei Patienten. Bei einem Patienten ließ sich ursächlich für den Funktionsverlust eine chronische Abstoßungsreaktion sowie eine Polyomavirusnephropathie nachweisen, hier bestand nach 22 Monaten erneute Dialysepflicht. Bei weiteren drei Patienten ist uns die Ursache der erneuten Dialysepflicht nicht bekannt, da diese überwiegend durch auswärtige Einrichtungen betreut wurden. Das Organüberleben betrug bei diesen Patienten jeweils 51, 104 und 121 Monate.

10 Patienten (11,1 %) verstarben mit einem funktionierenden Nierentransplantat (DWFG).

Tab. 13: Ursachen für Nierentransplantatverlust.

NTx-Verlustursache	n (%)
DWFG	10 (11,1 %)
Rejektion	4 (4,4 %)
Blutung	1 (1,1 %)
Aneurysma der NTx-Arterie	1 (1,1 %)
unbekannt	3 (3,3 %)
gesamt	19 (21,1 %)

NTx, Nierentransplantat; DWFG, died with a functioning graft.

4.3.2.1 Einflussfaktoren auf Nierentransplantatüberleben

Als mögliche Einflussfaktoren auf das Nierentransplantatüberleben wurden Empfänger-Geschlecht, -Alter und -BMI sowie Diabetes- und Dialyседauer, Dialyseverfahren, Dialyseshunt (ja/nein), CMV-Status bei Transplantation, Drainage des Pankreastransplantats (enterale Drainage vs. Blasendrainage), Funktionsaufnahme von Pankreas- bzw. Nierentransplantat, Rejektionen, KHK, arterielle Hypertonie, LVMI, Chol/HDL-Quotient und Nikotingebrauch mittels univariater Analysen untersucht. In die multivariate Analyse flossen Empfänger-Geschlecht, -Alter und -BMI sowie KHK, Diabetes- und Dialysezeit, Dialyseverfahren, Funktionsaufnahme der transplantierten Organe und Rejektionen ein.

In den univariaten Analysen (s. Tab. 14) war die Diagnose einer KHK zum Zeitpunkt der Transplantation signifikanter negativer Einflussfaktor für NTx-Überleben ($p = 0,03$). Es zeigte sich ein Trend zu einem positiven Einfluss auf das NTx-Überleben durch die Faktoren Dialyse ($p = 0,08$), speziell Hämodialyse ($p = 0,09$), vor Transplantation vs. präemptive Transplantation. Einhergehend damit fand sich ein Trend zu einem kleineren Risiko für NTx-Versagen bei Vorhandensein eines Dialyseshunts vs. nicht vorhandenem Dialyseshunt ($p < 0,1$). Auch

initiales PTx-Versagen vs. sofortige Funktionsaufnahme des Organs ($p = 0,09$) sowie stattgehabte Rejektionsepisoden vs. rejektionsfreie Verläufe ($p = 0,09$) zeigten einen Trend zu einem negativen Einfluss auf das NTx-Überleben.

In der multivariaten Analyse (s. Tab. 14) war der Faktor weibliches Empfänger-Geschlecht mit einem 4,7-fach erhöhten Risiko eines NTx-Versagens verbunden ($p = 0,02$).

Eine bekannte KHK zum Transplantationszeitpunkt war, verglichen mit den Patienten ohne KHK, mit einem 8,2-fach erhöhten Risiko vergesellschaftet ($p < 0,01$).

Initiales PTx-Versagen war, verglichen mit der sofortigen Funktionsaufnahme des Pankreas-transplants, mit einem 5,5-fach erhöhten Risiko assoziiert ($p < 0,05$).

Beim Vergleich der präemptiv transplantierten Patienten mit denen, die vor Transplantation hämodialysierten, bestätigte sich die Reduktion des Risikos eines NTx-Versagens für die dialysierten Patienten ($p < 0,05$).

Stattgehabte Rejektionen im ersten Jahr nach Transplantation waren, verglichen mit einem rejektionsfreien Verlauf, mit einem 3,5-fach erhöhten Risiko eines NTx-Verlusts vergesellschaftet, wobei das Signifikanzniveau hier mit $p = 0,05$ fast erreicht war.

Außerdem zeigte sich ein Trend zu einem positiven Einfluss einer verzögerten Funktionsaufnahme des Pankreastransplantats, im Vergleich zur sofortigen PTx-Funktionsaufnahme, auf das NTx-Überleben ($p = 0,09$).

Tab. 14: Uni- und multivariate Regressionsanalysen zum Nierentransplantatüberleben.

Variable	Referenz	Level	univariat HR (95 % KI)	multivariat HR (95 % KI)
Geschlecht	m	w	1,78 (0,72-4,39)	4,74 (1,28-17,62)
Alter (Jahre)	< 45	≥ 45	1,46 (0,57-3,71)	1,80 (0,50-6,45)
BMI	< 25	≥ 25	0,96 (0,28-3,31)	2,64 (0,44-15,86)
Diabetesdauer (Jahre)	< 25	≥ 25	0,69 (0,28-1,70)	0,60 (0,19-1,86)
Dialysedauer (Jahre)	≤ 1,5	> 1,5	0,65 (0,23-1,81)	1,02 (0,31-3,32)
Dialyse	nein	ja	0,37 (0,12-1,12)	-
Dialyseverfahren	keine	HD	0,37 (0,12-1,15)	0,21 (0,05-0,99)
		PD	0,38 (0,09-1,72)	0,30 (0,05-1,78)
		HD	1,04 (0,29-3,71)	1,40 (0,34-5,73)
CMV-Status	E neg. / S neg.	E neg. / S pos.	0,48 (0,10-2,36)	-
		E pos. / S neg.	0,54 (0,11-2,66)	-
		E pos. / S pos.	1,63 (0,59-4,58)	-
initiale NTx-Funktion	gut	verzögert	1,64 (0,59-4,57)	1,28 (0,37-4,48)
initiale PTx-Funktion	gut	verzögert	0,40 (0,12-1,40)	0,31 (0,08-1,22)
		Versagen	3,62 (0,81-16,15)	5,45 (1,00-29,69)
PTx-Drainage	Blasendrainage	enterale Drainage	1,05 (0,33-3,35)	-
		BD und ED	< 0,01 (-)	-
Rejektion	nein	ja	5,65 (0,75-42,44)	-
Rejektion	nein	im 1. Jahr nach Tx	1,39 (0,50-3,89)	3,53 (0,99-12,55)
		ab 2. Jahr nach Tx	1,69 (0,68-4,21)	-
KHK	nein	ja	2,93 (1,11-7,77)	8,20 (2,00-33,66)
24h-Blutdruck (mmHg)	< 130/80	≥ 130/80	0,50 (0,17-1,49)	-
LVMI	in der Norm	erhöht	1,20 (0,40-3,58)	-
Chol/HDL-Quotient	≤ 5	> 5	1,09 (0,41-2,87)	-
Nikotin	nein	ja	1,36 (0,51-3,63)	-
Dialyseshunt	nein	ja	0,45 (0,18-1,15)	-

Analyse der Daten von allen 90 Patienten der Kohorte. Fett hinterlegte Werte sind statistisch signifikant, kursiv hinterlegte Werte haben ein $p < 0,1$. HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; HD, Hämodialyse; PD, Peritonealdialyse; CMV, Cytomegalievirus; E, Empfänger; S, Spender; pos., positiv; neg., negativ; NTx, Nierentransplantat; PTx, Pankreastransplantat; BD und ED, Blasen- und enterale Drainage; Tx, Transplantation; KHK, koronare Herzkrankheit; LVMI, linksventrikulärer Massenindex; Chol/HDL-Quotient, Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin.

4.3.3 Pankreastransplantatüberleben

Die Rate funktionierender Pankreastransplantate betrug 1, 5 und 10 Jahre nach Transplantation jeweils 89 %, 83 % und 75 %. Das HbA1c fiel von 8,2 % (IQR 7,5 – 9,1) vor Transplantation signifikant auf Werte um 5,8 % und blieb bis zum Zeitpunkt 10 Jahre nach Transplantation im Median im Normbereich von 4,3 – 6,1 %.

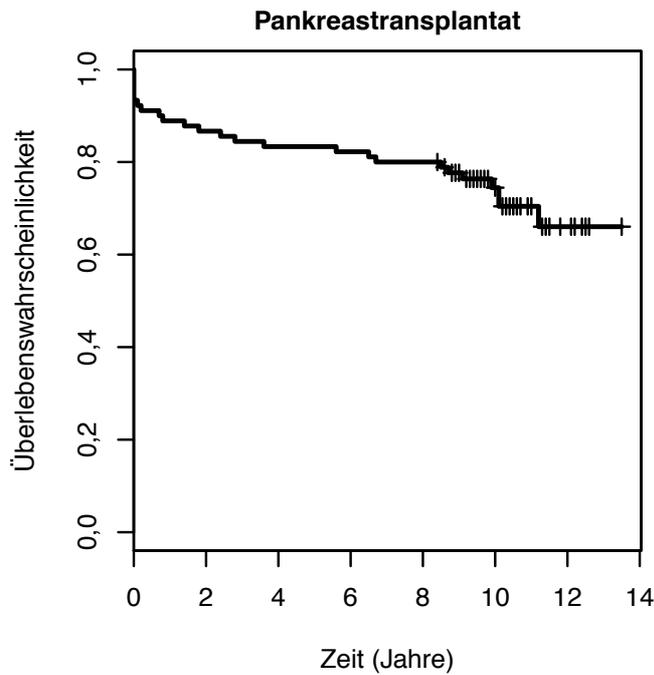


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve zur PTx-Überlebenswahrscheinlichkeit.

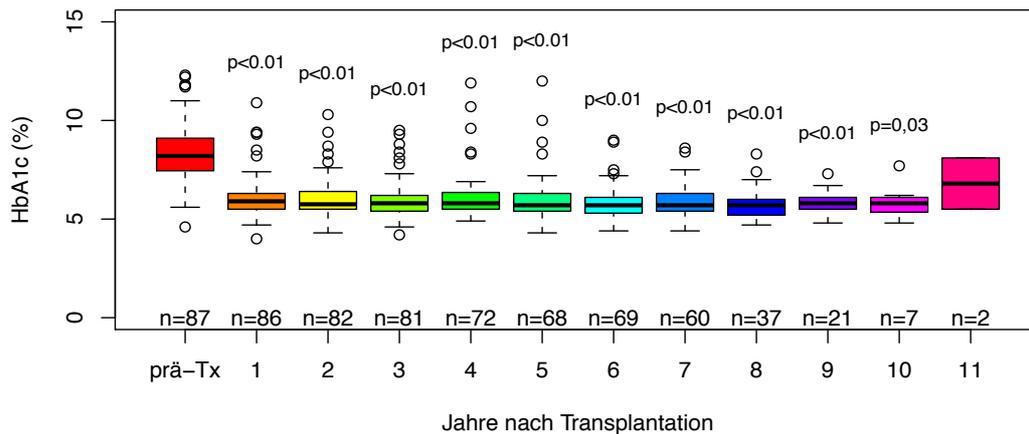


Abb. 11: Boxplots des HbA1c vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

Eine gute Funktionsaufnahme des Pankreastransplantats, definiert als beginnende Insulinfreiheit innerhalb der ersten sieben Tagen nach Transplantation, wurde bei 58 Patienten (64,4 %) beobachtet.

Bei drei Patienten (3,3 %) hatte das PTx seine Funktion gar nicht aufgenommen: Bei einem Patienten musste das Pankreastransplantat bei ausgeprägter Reperfusionspankreatitis am 2. postoperativen Tag explantiert werden. Ein Patient verlor sein Pankreastransplantat aufgrund eines Verschlusses der zuführenden Arterie, das Transplantat wurde am 5. postoperativen Tag entfernt. Und bei einer Patientin war die Explantation des Pankreastransplantats am 3. postoperativen Tag wegen ausgeprägter nekrotisierender Transplantatpankreatitis aufgrund einer Thrombosierung der PTx-Arterien bei Dissektion sowie einer Thrombosierung der A. iliaca communis notwendig.

Bei 29 Patienten (32,2 %) kam es zur verzögerten Funktionsaufnahme mit über die ersten sieben postoperativen Tage hinaus bestehendem Insulinbedarf bei nachgewiesenem C-Peptid im Serum. 26 dieser Patienten waren innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation insulinfrei mit guter Funktion des transplantierten Pankreas. Bei drei Patienten (3,3 %) kam es aber auch im weiteren Verlauf nicht mehr zur vollständigen Insulinfreiheit. Ursache war bei einem Patienten eine chronische Abstoßungsreaktion, die 46 Monate nach Transplantation auch zur Explantation des Pankreastransplantats führte. Bei dem zweiten Patienten hatte sich das PTx von einer initial aufgetretenen Transplantatpankreatitis langfristig nicht erholt. Histologisch fanden sich hier eher Hinweise auf ein toxisches Geschehen als auf eine Rejektion. Der dritte Patienten blieb ebenfalls aufgrund einer Rejektion insulinpflichtig.

Im Langzeitverlauf musste weiteren vier Patienten (4,4 %) das Pankreastransplantat entfernt werden: Ursache war bei einem Patienten eine Arrosionsblutung bei ausgeprägter Transplantatpankreatitis, die zwei Monate nach Transplantation zur Explantation des Organs führte. Bei einem Patienten kam es sechs Wochen nach Transplantation zu einer Arrosionsblutung aus der Pankreastransplantatarterie, die zum hämorrhagischen Schock und Explantation des Transplantates führte. Bei einer Patientin war es aufgrund einer Candida-Infektion des Bauchraumes zu rezidivierenden, hämodynamisch relevanten Blutungen im Bereich der Anastomose der enteralen Drainage des Pankreastransplantats gekommen, die dann zu vollständigem Funktionsverlust und 14 Tage nach Transplantation zur Explantation von Pankreas- und Nierentransplantat führten. Bei einer weiteren Patientin führte eine chronische Rejektion 24 Monate nach Transplantation zur Explantation von Nieren- und Pankreas-transplantat, bereits ab Monat 14 nach Transplantation wurde die Patientin dialysiert, ab Monat 19 benötigte sie wieder Insulin.

Und bei acht Patienten (8,8 %) entwickelten sich im Langzeitverlauf eine PTx-Funktions-einschränkung, welche die zusätzliche Gabe von Insulin notwendig machte. Ursache waren bei

drei Patienten rezidivierende bzw. chronische Abstoßungsreaktionen, es kam zum Funktionsverlust nach jeweils 17, 34 und 67 Monaten. Bei vier Patienten konnte eine definitive Ursache der Funktionseinschränkung nicht benannt werden. Die Organüberlebenszeiten betragen jeweils 102, 109, 121 und 121 Monate. Eine Patientin entwickelte nach 105 Monaten ein Karzinom im Bereich des Pankreastransplantats, welches letztlich zum Funktionsverlust führte.

Sieben Patienten (7,8 %) verstarben mit einem funktionierenden Pankreastransplantat (DWFG).

Tab. 15: Ursachen für Pankreastransplantatverlust.

PTx-Verlustursache	n (%)
DWFG	7 (7,8 %)
Rejektion	6 (6,7 %)
Blutung	3 (3,3 %)
Thrombose	2 (2,2 %)
Pankreatitis	2 (2,2 %)
Malignom des Transplantats	1 (1,1 %)
chronischer Tx-Verlust unbestimmter Ätiologie	4 (4,4 %)
gesamt	25 (27,8 %)

PTx, Pankreastransplantat; DWFG, died with a functioning graft; Tx, Transplantat

4.3.3.1 Einflussfaktoren auf Pankreastransplantatüberleben

Als mögliche Einflussfaktoren auf das Pankreastransplantatüberleben wurden Empfänger-Geschlecht, -Alter und -BMI sowie Diabetes- und Dialyседauer, Dialyseverfahren, Dialyseshunt (ja/nein), CMV-Status bei Transplantation, Drainage des Pankreastransplantats (enterale Drainage vs. Blasendrainage), Funktionsaufnahme von Pankreas- bzw. Nierentransplantat, Rejektionen, KHK, arterielle Hypertonie, LVMI, Chol/HDL-Quotient und Nikotingebrauch mittels univariater Analysen untersucht. In die multivariate Analyse flossen Empfänger-Geschlecht, -Alter und -BMI sowie KHK, Diabetes- und Dialysezeit, Dialyseverfahren, Funktionsaufnahme der transplantierten Organe und Rejektionen ein.

In den univariaten Analysen (s. Tab. 16) waren, neben dem initialen Pankreastransplantatversagen ($p < 0,01$), stattgehabte Rejektionen im ersten Jahr nach Transplantation ($p = 0,04$) signifikante negative Prädiktoren für das PTx-Überleben.

In der multivariaten Analyse (s. Tab. 16) bestätigte sich erwartungsgemäß, dass das initiale PTx-Versagen im Vergleich zu einer guten initialen Funktionsaufnahme mit einem signifikant größeren Risiko des Pankreastransplantatverlusts assoziiert ($p < 0,01$) ist, nicht aber die verzögerte Funktionsaufnahme mit passagerer Insulinpflicht.

Rejektionsepisoden im ersten Jahr nach Transplantation waren, im Vergleich zu rejektionsfreien Verläufen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation, mit einem 3,7-fach höheren Organverlustrisiko vergesellschaftet ($p = 0,03$).

Und ein Empfängeralter ≥ 45 Jahre war, verglichen mit einem jüngeren Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, mit einem 2,7-fach erhöhten PTx-Verlustrisiko behaftet, wobei das Signifikanzniveau hier mit $p = 0,05$ fast erreicht war.

Tab. 16: Uni- und multivariate Regressionsanalysen zum Pankreastransplantatüberleben.

Variable	Referenz	Level	univariat HR (95 % KI)	multivariat HR (95 % KI)
Geschlecht	m	w	0,65 (0,28-1,51)	1,22 (0,45-3,33)
Alter (Jahre)	< 45	≥ 45	1,69 (0,76-3,76)	2,73 (0,98-7,57)
BMI	< 25	≥ 25	1,81 (0,72-4,54)	1,67 (0,52-5,38)
Diabetesdauer (Jahre)	< 25	≥ 25	1,00 (0,45-2,20)	0,63 (0,24-1,64)
Dialysedauer (Jahre)	$\leq 1,5$	> 1,5	0,88 (0,38-2,03)	0,64 (0,24-1,70)
Dialyse	nein	ja	0,94 (0,28-3,13)	
Dialyseverfahren	keine	HD	1,08 (0,32-3,64)	0,87 (0,23-3,30)
		PD	0,41 (0,07-2,43)	0,31 (0,04-2,17)
		HD	0,38 (0,09-1,62)	0,35 (0,07-1,70)
CMV-Status	E neg. / S neg.	E neg. / S pos.	2,29 (0,72-7,21)	-
		E pos. / S neg.	1,74 (0,50-6,02)	-
		E pos. / S pos.	1,73 (0,57-5,29)	-
initiale NTx-Funktion	gut	verzögert	1,49 (0,59-3,72)	1,03 (0,35-3,01)
initiale PTx-Funktion	gut	verzögert	0,97 (0,40-2,38)	0,83 (0,33-2,11)
		Versagen	9,23 (2,62-32,55)	14,94 (2,95-75,77)
PTx-Drainage	Blasendrainage	enterale Drainage	0,70 (0,28-1,71)	-
		BD und ED	< 0,01 (-)	-
Rejektion	nein	ja	2,31 (0,69-7,75)	
Rejektion	nein	im 1. Jahr nach Tx	3,03 (1,03-8,92)	3,68 (1,15-11,85)
		ab 2. Jahr nach Tx	0,67 (0,27-1,68)	-
KHK	nein	ja	1,51 (0,56-4,03)	2,04 (0,65-6,43)
24h-Blutdruck (mmHg)	< 130/80	$\geq 130/80$	0,98 (0,35-2,69)	-
LVMI	in der Norm	erhöht	0,71 (0,30-1,68)	-
Chol/HDL-Quotient	≤ 5	> 5	1,35 (0,57-3,19)	-
Nikotin	nein	ja	1,20 (0,49-2,89)	-
Dialyseshunt	nein	ja	1,68 (0,58-4,92)	-

Analyse der Daten von allen 90 Patienten der Kohorte. Fett hinterlegte Werte sind statistisch signifikant, kursiv hinterlegte Werte haben ein $p < 0,1$. HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; HD, Hämodialyse; PD, Peritonealdialyse; CMV, Cytomegalievirus; E, Empfänger; S, Spender; pos., positiv; neg., negativ; NTx, Nierentransplantat; PTx, Pankreastransplantat; BD und ED, Blasen- und enterale Drainage; Tx, Transplantation; KHK, koronare Herzkrankheit; LVMI, linksventrikulärer Massenindex; Chol/HDL-Quotient, Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin.

4.4 Kardiovaskuläres Risikoprofil

An Evaluationsuntersuchungen wurden Laborparameter im Median 165 Tage (IQR 103,3 – 310,8), 24-Stunden-Blutdruckmessungen 200,5 Tage (IQR 119,8 – 318,5) und transthorakale Echokardiographien 208 Tage (IQR 117,5 – 349) vor der Transplantation erhoben.

Tab. 17: Kardiovaskuläres Risikoprofil zum Zeitpunkt der Transplantation.

	n (%)	Median (Q25-Q75)	Mittelwert (± SD)
Koronare Herzerkrankung	15 (16,7 %)		
Arterielle Hypertonie	86 (96,6 %)		
syst. Blutdruck 24h (mmHg)		138,0 (126,0-148,0)	136,8 (± 15,4)
diast. Blutdruck 24h (mmHg)		81,0 (76,0-87,0)	82,4 (± 10,0)
MAD 24h (mmHg)		100,3 (93,7-108,3)	100,5 (± 10,9)
Dipper / Non-Dipper	20 (26 %) / 57 (74 %)		
Antihypertensiva (Anzahl)		3,0 (2,0-4,0)	3,0 (± 1,3)
Antihypertensiva (Dosispunkte)		6,0 (4,0-9,0)	6,6 (± 3,5)
LVMI Frauen (norm < 100 g/m ²)		116,3 (93,5-142,8)	121,7 (± 38,2)
LVMI Männer (norm < 131 g/m ²)		137,0 (114,9-158,8)	142,8 (± 40,2)
FS (norm > 25 %)		38,0 (32,0-43,0)	37,4 (± 7,7)
E/A (norm > 1)		0,91 (0,82-1,15)	1,01 (± 0,29)
BMI (kg/m ²)		22,3 (20,7-24,1)	22,4 (± 2,7)
Cholesterin (norm < 200 mg/dl)		208,0 (176,2-241,8)	214,1 (± 61,2)
HDL (Ziel > 35 mg/dl)		48,0 (40,5-63,0)	54,5 (± 21,4)
LDL (Ziel < 130 mg/dl)		118,0 (91,2-140,0)	119,5 (± 38,9)
Chol/HDL-Quotient (Ziel ≤ 5)		4,0 (3,2-5,2)	4,3 (± 1,8)
Triglyceride (norm < 180 mg/dl)		154,0 (117,0-210,2)	166,9 (± 80,7)
Lipoprotein (a) (norm < 30 mg/dl)		21,2 (10,1-49,5)	36,6 (± 37,6)
Einnahme von Lipidsenkern	18 (20,2 %)		
Fibrinogen (norm 150-450 mg/dl)		396,0 (342,2-476,2)	409,2 (± 95,6)
Raucher	24 (26,7 %)		
Nichtraucher	47 (52,2 %)		
Ex-Raucher	18 (20 %)		

Zur besseren Vergleichbarkeit mit Daten aus der Literatur werden sowohl Median als auch Mittelwert angegeben.

4.4.1 Koronare Herzerkrankung

Zur Diagnostik hinsichtlich des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung (KHK) wurde entweder zunächst eine Stressechokardiographie durchgeführt oder sofort die Indikation zur Koronarangiographie gestellt (positives oder nicht aussagekräftige Stressechokardiographie, Alter \geq 35 Jahre, Diabetesdauer \geq 20 Jahre).

70 Patienten (77,8 %) erhielten zunächst eine Stressechokardiographie. Anhalt für eine belastungsinduzierte Myokardischämie ergab sich in keiner Untersuchung, wobei in sieben Fällen ein aussagekräftiger Befund nicht zu erheben war. Von den 20 Patienten, bei denen keine Stressechokardiographie durchgeführt wurde, wurde bei 18 Patienten sofort die Indikation zur Koronarangiographie gestellt. Insgesamt waren es 55 Patienten (61,1 %), die sich entsprechend der Indikationsstellung einer Koronarangiographie unterzogen. Nur bei zwei Patienten wurde weder eine Stressechokardiographie noch eine Koronarangiographie durchgeführt.

Bei 15 Patienten (16,7 % des Gesamtkollektivs bzw. 27,3 % der koronarangiographierten Patienten) wurde vor Transplantation angiographisch eine koronare Herzerkrankung (KHK) mit relevanter Stenosierung (\geq 50 %) diagnostiziert, ein Patient hatte bereits einen Myokardinfarkt erlitten. 10 dieser Patienten hatten eine 1-Gefäß-Erkrankung, drei Patienten zeigten eine 2-Gefäß-Erkrankung, und bei zwei Patienten wurde der Befund einer 3-Gefäß-Erkrankung erhoben. Insgesamt vier Patienten mit KHK hatten Interventionsbedarf. Bei drei Patienten wurde eine PTCA durchgeführt, einem Patienten wurde zusätzlich ein Stent implantiert. Ein Patient hatte einen so ausgeprägten Befund einer 3-Gefäß-KHK, dass die Indikation zu einer Bypass-Operation (ACVB-OP) gestellt und vor Transplantation durchgeführt wurde.

Während des Nachbeobachtungszeitraums wurde bei fünf weiteren Patienten koronarangiographisch eine KHK diagnostiziert. Insgesamt vier Patienten erlitten in der Nachbeobachtungszeit einen Myokardinfarkt.

Bei einem Patienten wurde 9 Jahre nach Transplantation eine 1-Gefäß-Erkrankung diagnostiziert und mit PTCA und Stentimplantation behandelt. Ein Vorbefund existiert nicht, zum Evaluationszeitpunkt wurden weder Stressechokardiographie noch Koronarangiographie durchgeführt. Ein Patient, bei dem bereits zum Evaluationszeitpunkt eine diffuse aber hämodynamisch unbedeutende Koronarsklerose bekannt war, hatte 2 Jahre nach Transplantation eine manifeste 3-Gefäß-Erkrankung mit Nachweis eines abgelaufenen stummen Myokardinfarkts, es erfolgte eine Behandlung mit PTCA. Bei einer Patientin, die vor Transplantation einen unauffälligen Koronarbefund hatte, wurde 4 Jahre nach Transplantation eine 1-Gefäß-Erkrankung diagnostiziert, die mit PTCA und Stentimplantation behandelt wurde. Die Patientin verstarb im kardiogenen Schock, nachdem es 5 Tage nach Intervention zu einem

akuten Stentverschluss kam. Ein Patient, bei dem vor Transplantation bereits eine Koronarsklerose vorlag, hatte 2 Jahre nach Transplantation eine 1-Gefäß-Erkrankung, eine Intervention wurde hier nicht vorgenommen. Bei einem Patienten, bei dem vor Transplantation aufgrund einer unauffälligen Stressechokardiographie auf eine Koronarangiographie verzichtet wurde, fand sich 3 Jahre nach Transplantation eine 3-Gefäß-Erkrankung, die mit PTCA und Stentimplantation behandelt wurde. Weitere 3 Jahre später erlitt dieser Patient einen Myokardinfarkt, es wurden in mehreren Sitzungen weitere Interventionen (PTCA und Stentimplantationen) an den Koronargefäßen durchgeführt. Ein Patient, bei dem bereits zum Evaluationszeitpunkt eine koronare 3-Gefäß-Erkrankung bekannt war, erlitt 7 Jahre nach Transplantation einen Myokardinfarkt und wurde mit PTCA und Stentimplantation behandelt.

Tab. 18: Koronarangiographie, KHK und Myokardinfarkt.

	vor Transplantation	zum Stichtag 31.12.2007
Koronarangiographie	55 (61,1 %)	57 (63,3 %)
KHK	15 (27,3 %)	20 (35,1 %)
Myokardinfarkt	1 (1,8 %)	5 (8,8 %)

Koronarangiographie: Patienten mit Koronarangiographie, der Prozentwert bezieht sich auf die Gesamtzahl (n = 90) der in dieser Arbeit untersuchten Patienten. KHK und Myokardinfarkt: Patienten mit KHK bzw. Myokardinfarkt, die Prozentangaben beziehen sich ausschließlich auf die Patienten, bei denen jeweils eine Koronarangiographie durchgeführt wurde.

4.4.2 Arterielle Hypertonie

Zum Zeitpunkt der Transplantation litten 86 Patienten (96,6 %) an einer manifesten arteriellen Hypertonie, 84 Patienten (93,3 %) wurden medikamentös antihypertensiv behandelt. Im Median wurden 3 verschiedene Antihypertensiva (IQR 2,0 – 4,0) in einer Dosisstärke von 6 Dosispunkten (IQR 4,0 – 9,0) eingenommen.

4.4.2.1 24-Stunden-Blutdruckmessung

Der mittlere systolische/diastolische 24-Stunden-Blutdruck (24h-RR) war mit 138/81 mmHg über dem angestrebten Zielbereich von < 130/80 mmHg, der mittlere arterielle 24-Stunden-Blutdruck (24h-MAD) betrug 100,3 mmHg (IQR 93,7 – 108,3) und lag ebenfalls über dem Zielbereich von < 96,7 mmHg. Bereits ein Jahr nach Transplantation kam es zu einer signifikanten Reduktion des systolischen und diastolischen 24h-RR sowie des 24h-MAD auf Werte im Zielbereich.

Systolischer Blutdruck

Die Reduktion der systolischen 24h-RR-Werte war 1 und 2 sowie 4–7 Jahre nach Transplantation, verglichen zur Messung vor Transplantation (prä-Tx), signifikant.

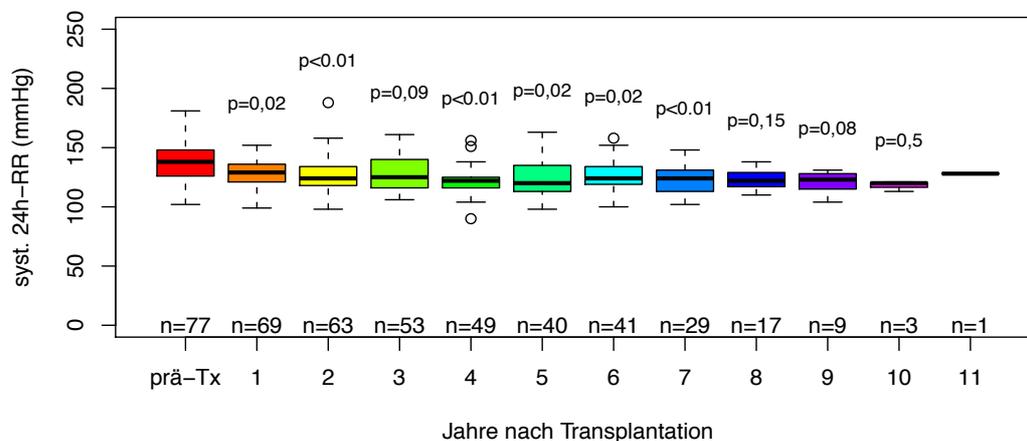


Abb. 12: Boxplots des systolischen 24h-RR vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

Diastolischer Blutdruck

Die Reduktion der diastolischen 24h-RR-Werte war, verglichen zur Messung prä-Tx, zu den Zeitpunkten 1 – 9 Jahre nach Transplantation signifikant.

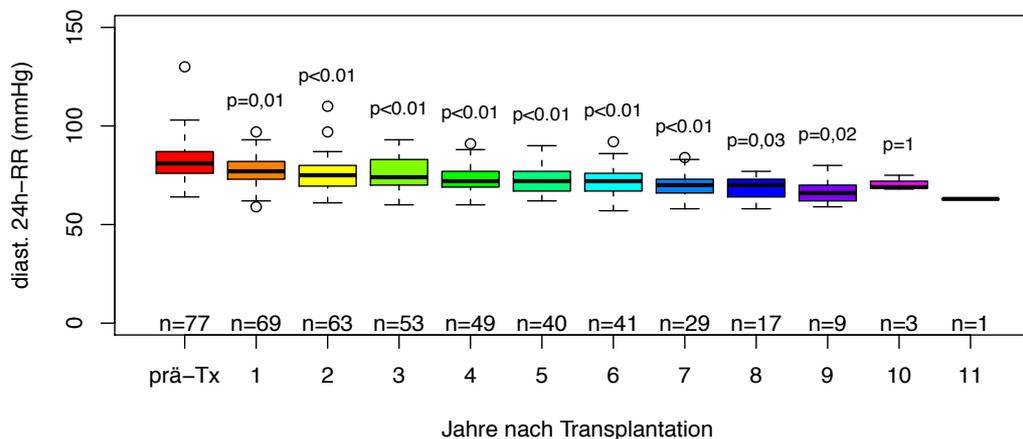


Abb. 13: Boxplots des diastolischen 24h-RR vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

Die Reduktion des mittleren arteriellen 24-Stunden-Blutdrucks (24h-MAD) war 1 - 9 Jahre nach Transplantation, verglichen zum Zeitpunkt prä-Tx, signifikant.

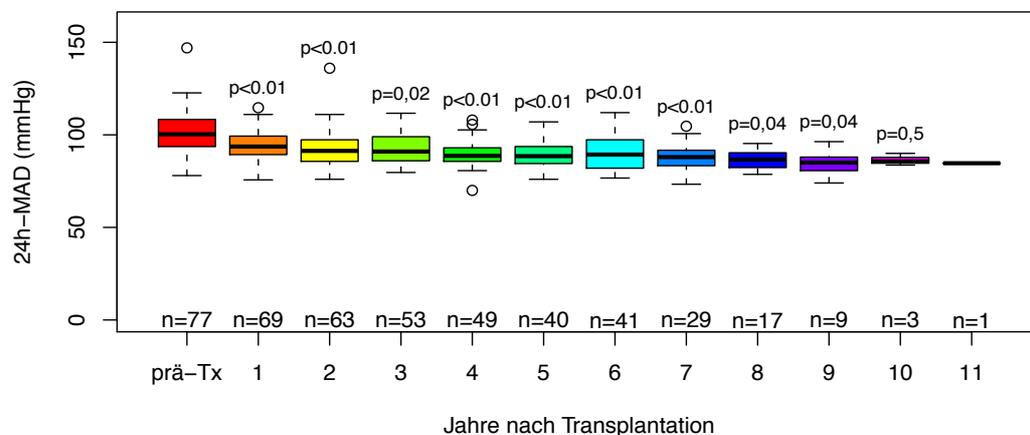


Abb. 14: Boxplots des 24h-MAD vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

In der Häufigkeitsverteilung zeigte sich eine signifikante Zunahme des Anteils an Patienten mit normalem 24-Stunden-Blutdruck (< 130/80 mmHg) zu den Zeitpunkten 1 – 9 Jahre nach Transplantation, verglichen mit dem Zeitpunkt prä-Tx.

Tab. 19: Anzahl der Patienten mit normalem (< 130/80 mmHg) bzw. erhöhtem (\geq 130/80 mmHg) 24h-RR vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation.

Zeitpunkt	prä-Tx	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
RR < 130/80 mmHg	18	29	36	28	38	28	25	18	13	7	3	1
RR \geq 130/80 mmHg	59	40	27	25	11	12	16	11	4	2	0	0

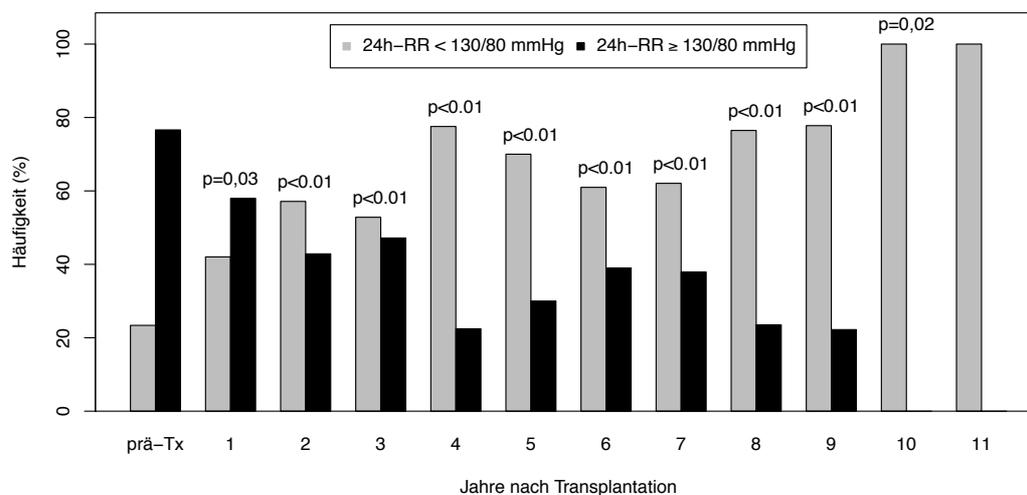


Abb. 15: Häufigkeitsverteilung (%) der Patienten mit normalem und erhöhtem 24h-RR vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Chi-Quadrat-Test).

Tag-Nacht-Rhythmus

Nur 17 % der Patienten, deren 24h-Blutdruckmessung vorlag, hatten zum Zeitpunkt der Transplantation einen erhaltenen Tag-Nacht-Rhythmus (Dipper), definiert als Absenkung des nächtlichen systolischen / diastolischen Blutdrucks ≥ 10 % der Tagesmittelwerte. Bei 83 % war der Tag-Nacht-Rhythmus aufgehoben (Non-Dipper). Nach Transplantation kam es im gesamten Nachbeobachtungszeitraum zu keiner signifikanten Veränderung des Verhältnisses Dipper / Non-Dipper, verglichen mit der Situation vor Transplantation.

Tab. 20: Anzahl der Patienten mit aufgehobenem (Non-Dipper) bzw. erhaltenem (Dipper) Tag-Nacht-Rhythmus vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation.

Zeitpunkt	prä-Tx	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Non-Dipper	64	57	56	41	35	29	28	21	13	6	3	1
Dipper	13	12	7	10	12	9	11	8	4	2	0	0

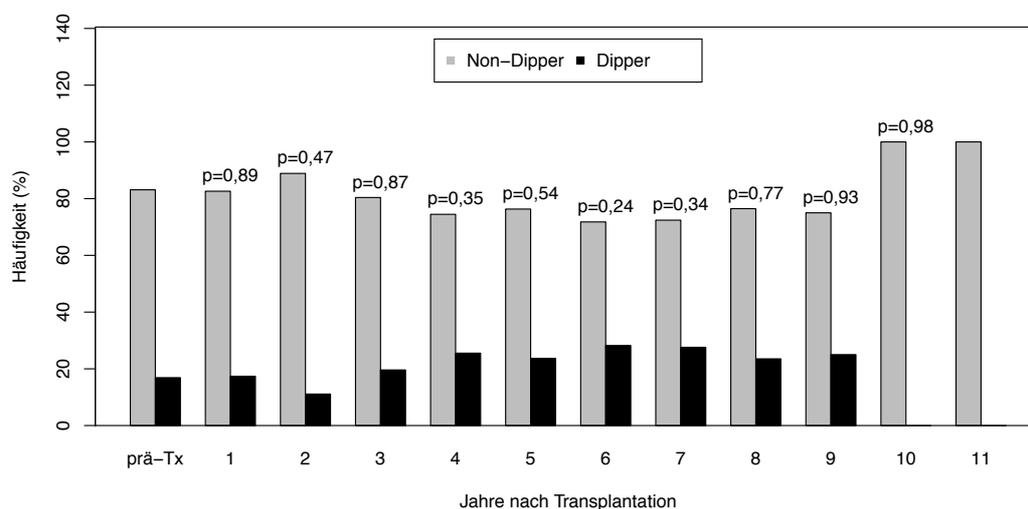


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung (%) der Patienten mit aufgehobenem (Non-Dipper) und erhaltenem (Dipper) Tag-Nacht-Rhythmus vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Chiquadrat-Test).

4.4.2.2 Blutdruckmedikation

In der Analyse der Blutdruckmedikation wurden zunächst nur die Zeitpunkte berücksichtigt, zu denen auch der Befund der 24-Stunden-Blutdruckmessung vorlag. Danach wurde die antihypertensive Therapie aller uns vorliegenden Medikamentenanamnesen untersucht. In beiden Fällen fand sich nach Transplantation eine signifikante Reduktion sowohl der Anzahl der verschiedenen eingenommenen Präparate als auch der Dosispunkte. Unterschiede ergaben sich allerdings in der Anzahl der Zeitpunkte, zu denen die Reduktion der Blutdruckmedikation signifikant war: In der Analyse aller Medikamentenanamnesen war das Signifikanzniveau zu

jeweils mehr Zeitpunkten erreicht, als in der Untersuchung nur der Zeitpunkte, zu denen es den Befund der 24-Stunden-Blutdruckmessung gab.

Vor Transplantation erhielten die Patienten, deren 24-Stunden-Blutdruckmessung vorlag, im Median 3 (IQR 2 – 4) Antihypertensiva. Nach Transplantation waren es in den Jahren 1 – 3 im Median 2, und ab dem 4. Jahr wieder 3 Präparate. Die Reduktion der Präparatezahl vom Zeitpunkt prä-Tx war nur zum ersten Jahr nach Transplantation statistisch signifikant.

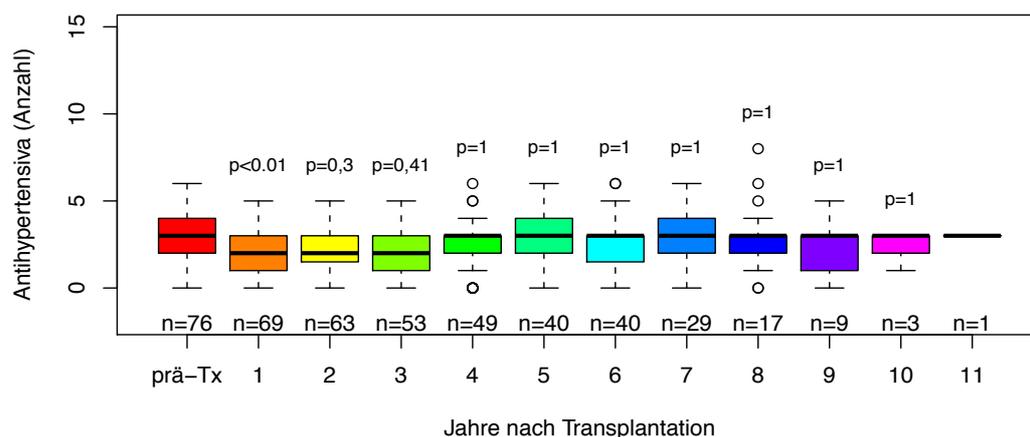


Abb. 17: Boxplots der Anzahl antihypertensiver Präparate vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation, zu denen jeweils auch die 24-Stunden-Blutdruckmessung vorlag. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

Der Verlauf der Medianwerte der Anzahl eingenommener Antihypertensiva unter Berücksichtigung aller vorliegenden Medikamentenanamnesen unterschied sich zu dem in Abb. 17 nicht wesentlich. Eine signifikante Reduktion der Präparatezahl, verglichen zum Zeitpunkt prä-Tx, konnte für die ersten zwei Jahren nach Transplantation gezeigt werden. Zum Zeitpunkt 3 Jahre nach Transplantation war das Signifikanzniveau mit $p = 0,05$ fast erreicht.

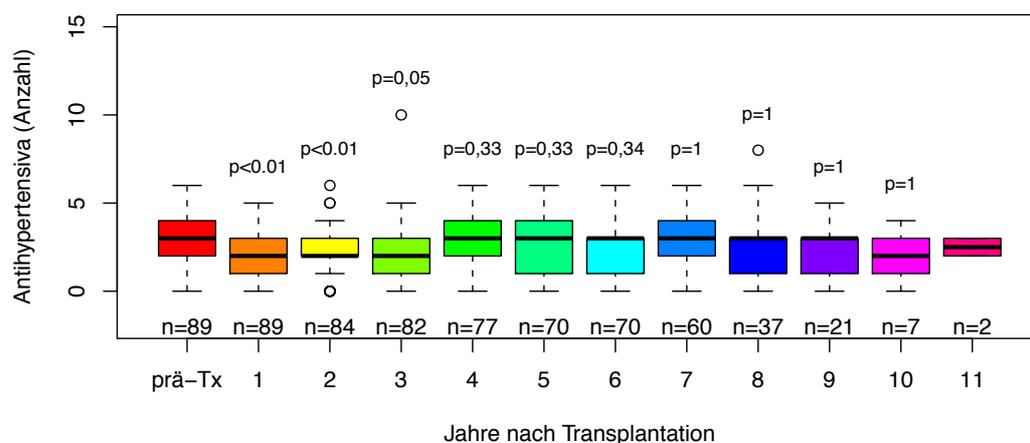


Abb. 18: Boxplots der Anzahl antihypertensiver Präparate vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation, berücksichtigt wurden alle vorhandenen Medikamentenanamnesen. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

Die Dosispunktezah der Patienten, deren 24-Stunden-Blutdruckmessung vorlag, war vor Transplantation im Median 6 (IQR 4 – 9). Nach Transplantation kam es in den Jahren 1 und 2 zu einem signifikanten Abfall auf 4 Punkte im Median. Ab dem Zeitpunkt 4 Jahre nach Transplantation stieg sie erneut bis auf maximal 7 Punkte (Median) zum Zeitpunkt 8 Jahre nach Transplantation an.

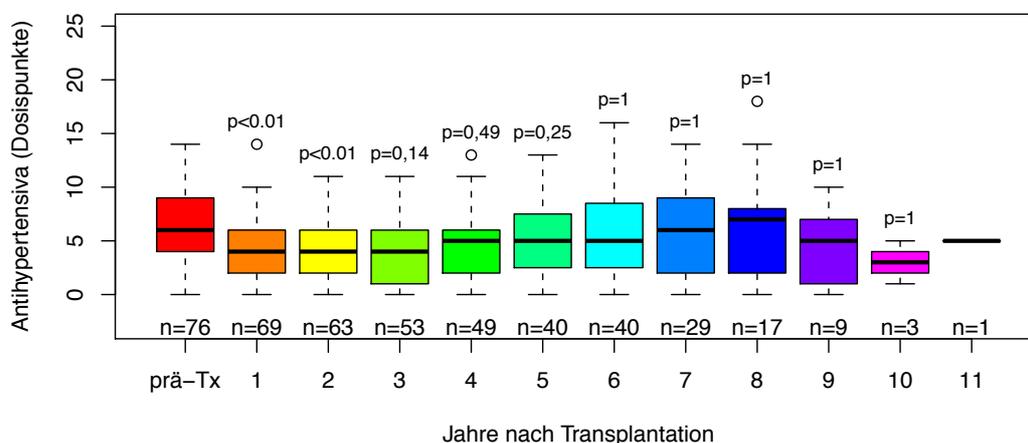


Abb. 19: Boxplots der Dosispunktezah vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation, zu denen jeweils auch die 24-Stunden-Blutdruckmessung vorlag. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

Bei der Betrachtung der Dosispunkte aller erfassten Medikamentenanamnesen betrug die mediane Dosispunktezah vor Transplantation ebenfalls 6 (IQR 4 – 9). Sie fiel im ersten Jahr nach Transplantation auf einen Medianwert von 4 (IQR 1 – 6) und blieb im weiteren Verlauf stabil bei Medianwerten um 4 – 5 Punkte. Die Reduktion der Dosispunktezah in den Jahren 1 – 5 nach Transplantation, verglichen zum Zeitpunkt prä-Tx, war statistisch signifikant.

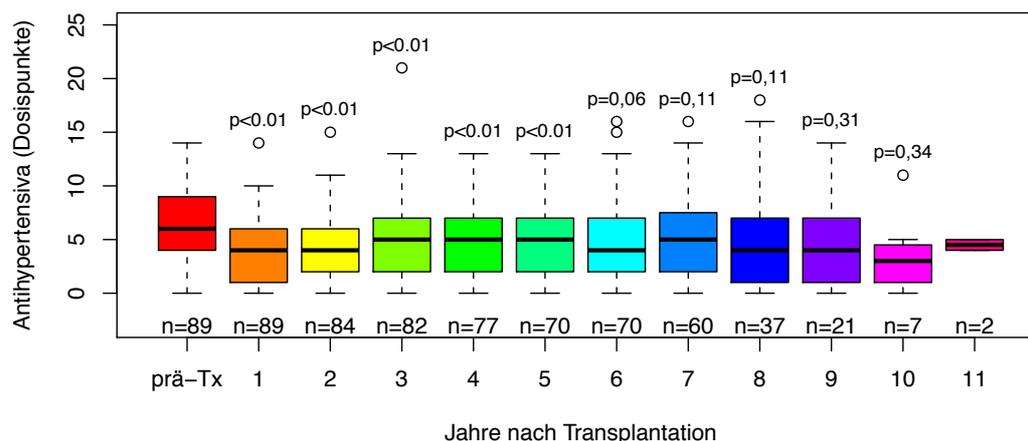


Abb. 20: Boxplots der Dosispunktezah vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation, berücksichtigt wurden alle vorhandenen Medikamentenanamnesen. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

Betrachtet man die Entwicklung der Anzahl von Patienten mit und ohne antihypertensive Medikation nach Transplantation im Vergleich zur Situation vor Transplantation, fand sich ein Jahr nach Transplantation eine höhere Anzahl an Patienten ohne antihypertensive Medikation, mit $p = 0,05$ war das Signifikanzniveau hier fast erreicht. Im weiteren Verlauf nach Transplantation war eine signifikante Änderung allerdings nicht zu beobachten.

Tab. 21: Anzahl der Patienten ohne bzw. mit antihypertensiver Medikation vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation.

Zeitpunkt	prä-Tx	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Antihypertensiva nein	5	14	9	11	10	10	9	7	5	4	1	0
Antihypertensiva ja	84	75	75	71	67	60	62	53	32	17	6	2

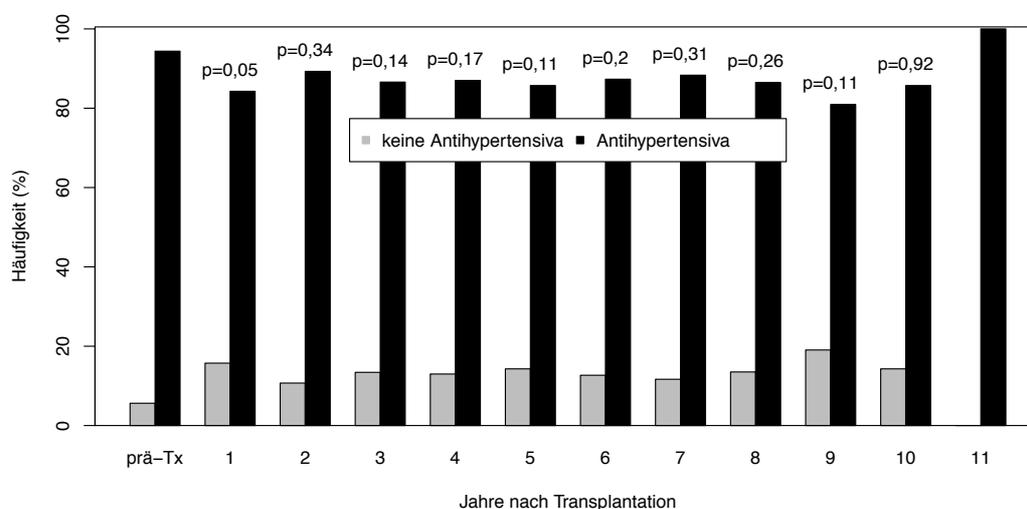


Abb. 21: Häufigkeitsverteilung (%) der Patienten ohne bzw. mit antihypertensiver Medikation vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Chi-Quadrat-Test).

4.4.2.3 Einflussfaktoren auf den Blutdruck

Als mögliche Einflussfaktoren auf den mittleren 24-Stunden-Blutdruck (24h-MAD) wurden folgende Parameter untersucht: Diabetesdauer, Dialyse (Dialysezeit, -verfahren, Vorhandensein eines Dialyseseshunts), CMV-Status, Funktionsaufnahme der transplantierten Organe, Drainagetechnik des exokrinen Pankreassekrets, immunsuppressive Therapie und Rejektionen (im ersten Jahr nach Transplantation und im weiteren Verlauf). Außerdem wurde die Korrelation von Blutdruck und Organfunktion anhand von Serum-Kreatinin und HbA1c untersucht.

4.4.2.3.1 Diabetesdauer

Patienten, die länger als 25 Jahre an Diabetes erkrankt waren, hatten einen signifikant niedrigeren 24h-MAD, als diejenigen mit kürzerer Erkrankungsdauer ($p = 0,02$). Dabei nahmen die Patienten, die länger als 25 Jahre an Diabetes erkrankt waren, vom Trend her mehr Antihypertensiva ($p = 0,05$) in einer höheren Dosispunktezahl ($p = 0,07$) ein, als diejenigen mit einer kürzeren Erkrankungsdauer. Kein Unterschied ergab sich zwischen den Gruppen hinsichtlich der Organfunktion im Langzeitverlauf anhand von GFR und HbA1c.

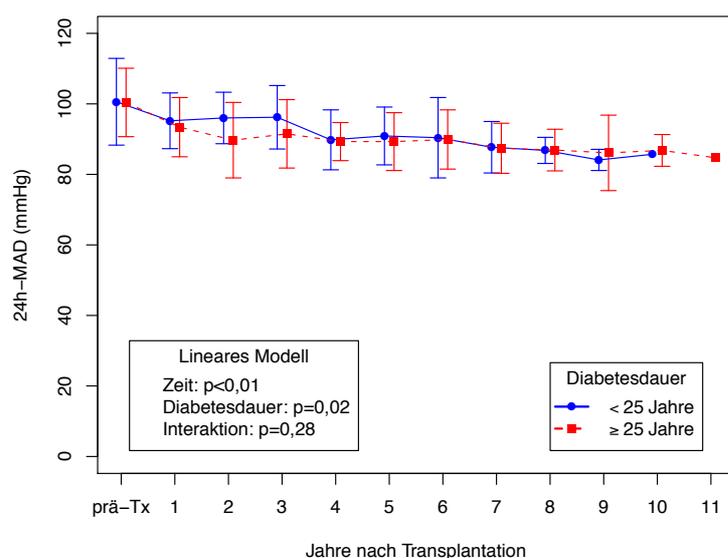


Abb. 22: 24h-MAD in Abhängigkeit von der Zeit und der Diabetesdauer. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

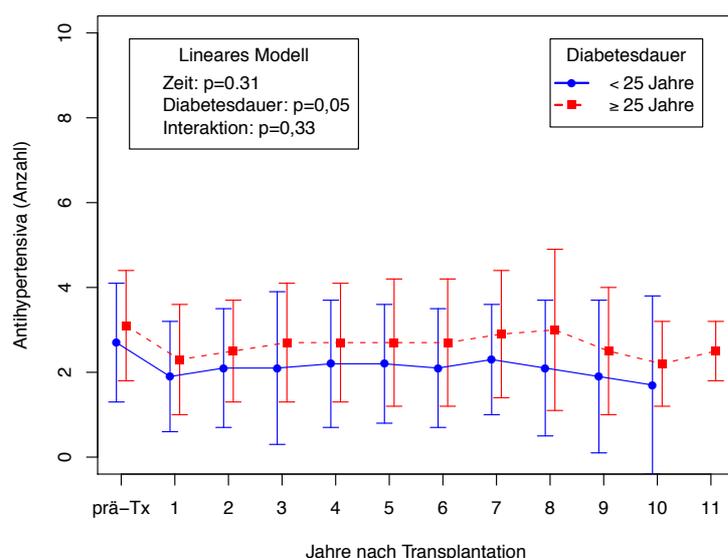


Abb. 23: Anzahl der Antihypertensiva in Abhängigkeit von der Zeit und der Diabetesdauer. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

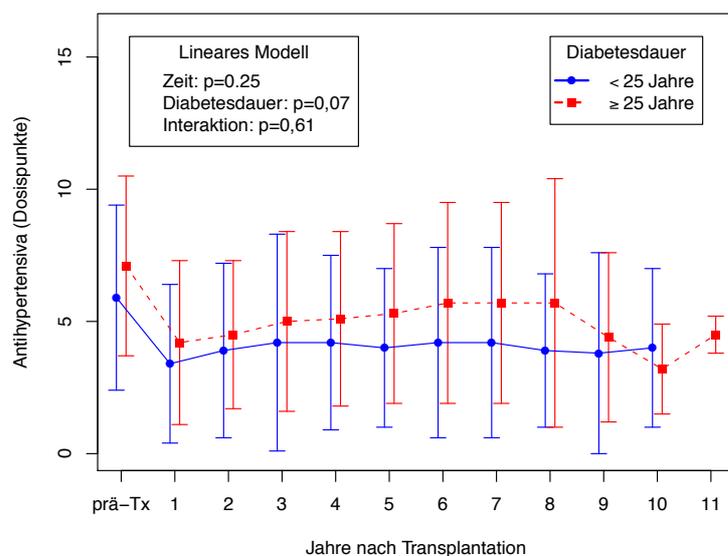


Abb. 24: Dosispunkte der Antihypertensiva in Abhängigkeit von der Zeit und der Diabetesdauer. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

4.4.2.3.2 Dialyse

Dialysezeit

Patienten, die vor Transplantation mehr als 18 Monate dialysierten, hatten einen signifikant niedrigeren 24h-MAD als die Patienten, mit einer kürzeren Dialysezeit ($p < 0,01$). Hinsichtlich Organfunktion (GFR / HbA1c) oder antihypertensiver Medikation (Anzahl der Präparate sowie Dosispunkte) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

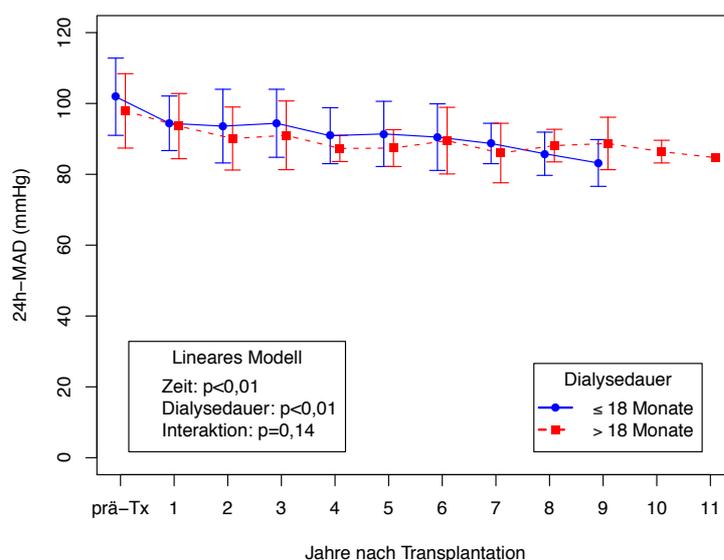


Abb. 25: 24h-MAD in Abhängigkeit von der Zeit und der Dialysedauer vor Transplantation. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet. Die 10 präemptiv transplantierten Patienten zählen zur Gruppe derjenigen mit einer Dialysedauer ≤ 18 Monate.

Dialyseverfahren / Dialyseshunt

Weder das Dialyseverfahren (Hämo-, Peritonealdialyse oder keine Dialyse) noch das Vorhandensein bzw. Fehlen eines Dialyseshunts hatten Einfluss auf den Blutdruck.

4.4.2.3.3 CMV-Status

Die CMV-Konstellation von Spender und Empfänger blieb in unserer Kohorte ohne Unterschiede in der Höhe des Blutdrucks.

4.4.2.3.4 Funktionsaufnahme der transplantierten Organe

Nierentransplantat

Patienten mit verzögerter NTx-Funktionsaufnahme hatten während des gesamten Beobachtungszeitraums einen signifikant höheren 24h-MAD als Patienten, deren Nierentransplantat sofort die Funktion aufnahm ($p = 0,02$), obwohl die Patienten in der Gruppe mit verzögerter Funktionsaufnahme über den gesamten Verlauf mehr antihypertensiv wirkende Präparate einnahmen ($p < 0,01$) und eine höhere Dosispunktezahl aufwiesen ($p = 0,01$). Die GFR war im Verlauf nach Transplantation in beiden Gruppen gleich, das HbA1c war in der Gruppe derjenigen mit verzögerter NTx-Funktionsaufnahme vom Trend her etwas höher ($p = 0,09$).

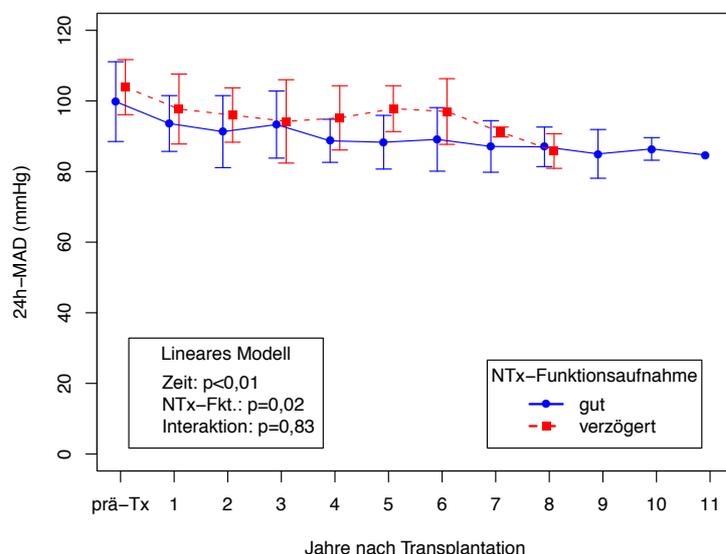


Abb. 26: 24h-MAD in Abhängigkeit von der Zeit und der NTx-Funktionsaufnahme. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

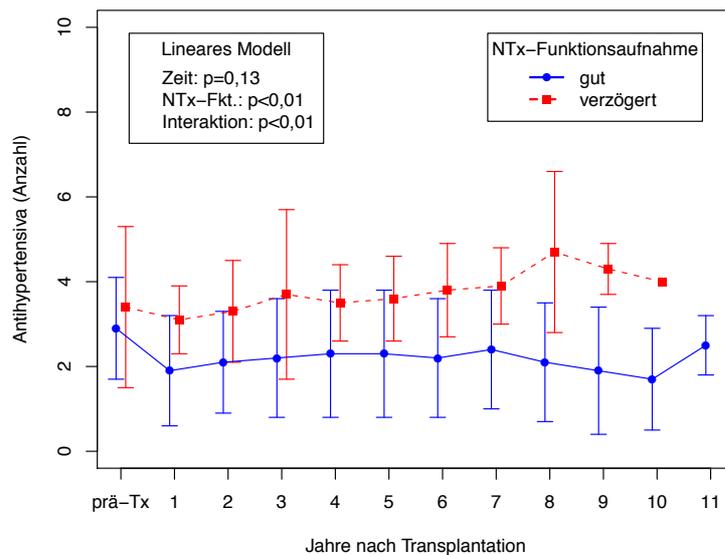


Abb. 27: Anzahl der Antihypertensiva in Abhängigkeit von der Zeit und der NTx-Funktionsaufnahme. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

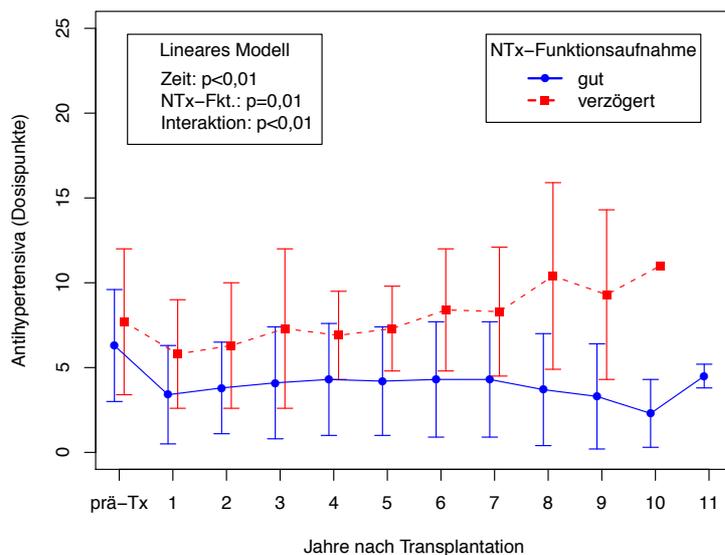


Abb. 28: Dosispunkte der Antihypertensiva in Abhängigkeit von der Zeit und der NTx-Funktionsaufnahme. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

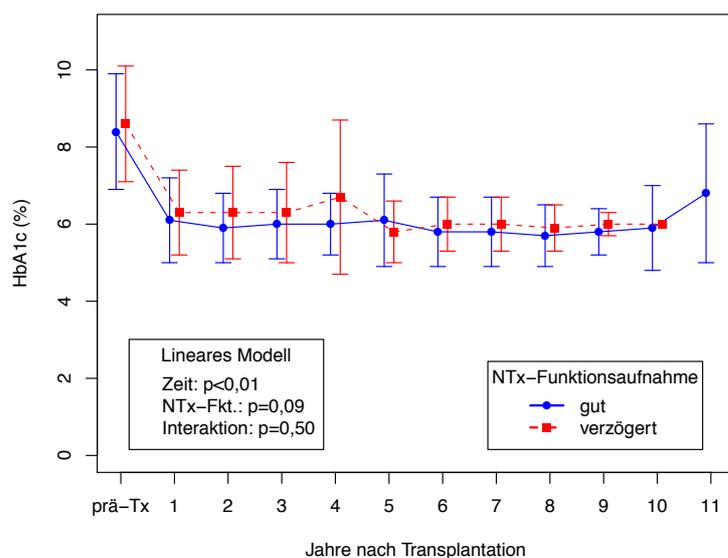


Abb. 29: HbA1c in Abhängigkeit von der Zeit und der NTx-Funktionsaufnahme. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

Pankreastransplantat

Die Initialfunktion des Pankreastransplantats war in unserem Kollektiv ohne Einfluss auf den Blutdruckverlauf.

4.4.2.3.5 Drainagetechnik des exokrinen Pankreassekrets

In unserer Kohorte zeigte sich ein Trend dahingehend, dass die Patienten mit Blasendrainage (BD) nach Transplantation einen niedrigeren 24h-MAD hatten als die Patienten mit enteraler Drainage (ED) des exokrinen Pankreassekrets ($p = 0,07$). Dabei nahmen die Patienten aus der ED-Gruppe signifikant mehr Antihypertensiva ($p < 0,05$) in einer signifikant höheren Dosispunktezah ($p < 0,01$) ein als die BD-Patienten. Hinsichtlich der Organfunktion anhand von GFR und HbA1c ergaben sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede.

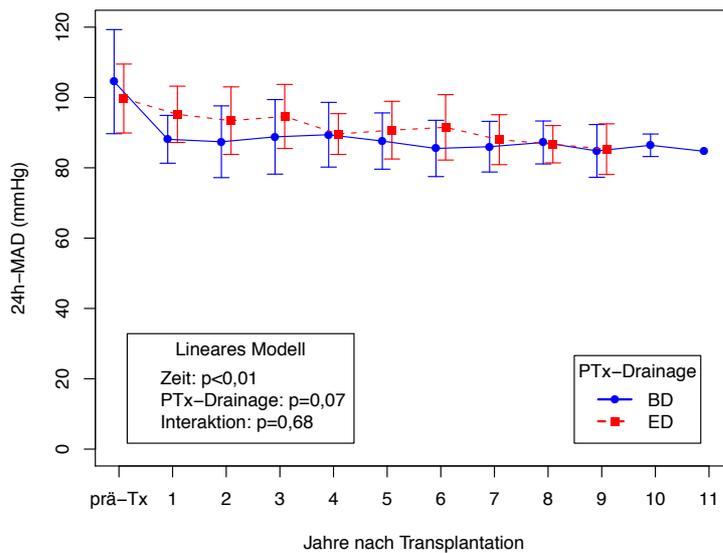


Abb. 30: 24h-MAD in Abhängigkeit von der Zeit und der Drainagetechnik des PTx. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

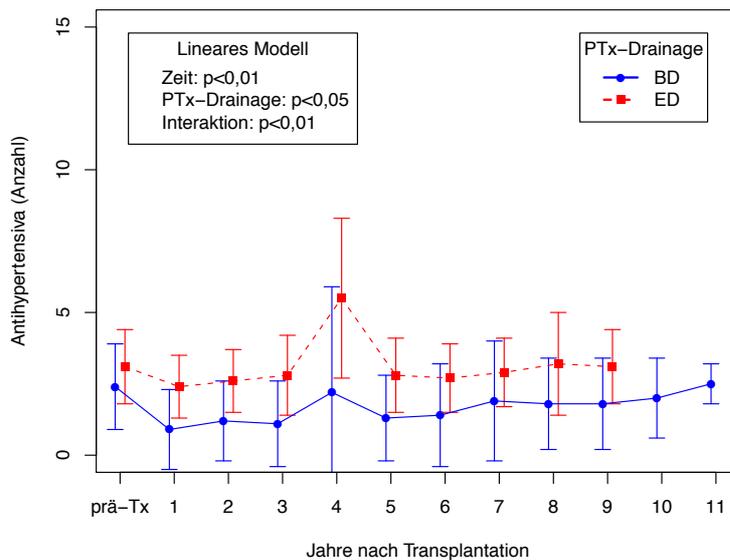


Abb. 31: Anzahl der Antihypertensiva in Abhängigkeit von der Zeit und der Drainagetechnik des PTx. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

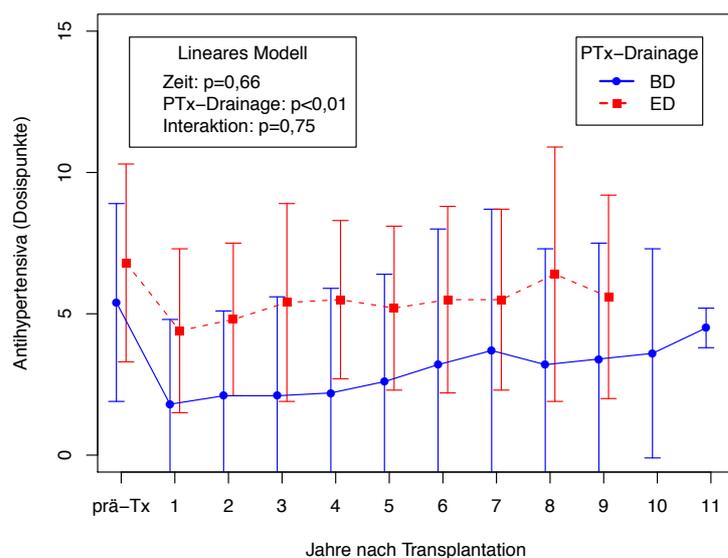


Abb. 32: Dosispunkte der Antihypertensiva in Abhängigkeit von der Zeit und der Drainagetechnik des PTx. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

4.4.2.3.6 Immunsuppression

Calcineurininhibitoren

Die Patienten, bei denen während des Beobachtungszeitraums eine Umstellung der Calcineurininhibitoren (CNI) von Cyclosporin A (CyA) auf Tacrolimus oder umgekehrt vorgenommen wurde, hatten einen signifikant höheren 24h-MAD als die Patienten, die ausschließlich CyA einnahmen ($p = 0,03$). Einen Trend zu höheren 24h-MAD-Werten fand sich in der Gruppe der Patienten, die ausschließlich Tacrolimus einnahmen, verglichen mit der CyA-Gruppe ($p = 0,07$). Keinen Unterschied gab es zwischen den Patienten, die eine Umstellung des CNI hatten und denjenigen aus der Tacrolimus-Gruppe. Im Hinblick auf die Organfunktion (GFR / HbA1c) oder die antihypertensive Medikation (Anzahl der Präparate sowie Dosispunkte) ergaben sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede.

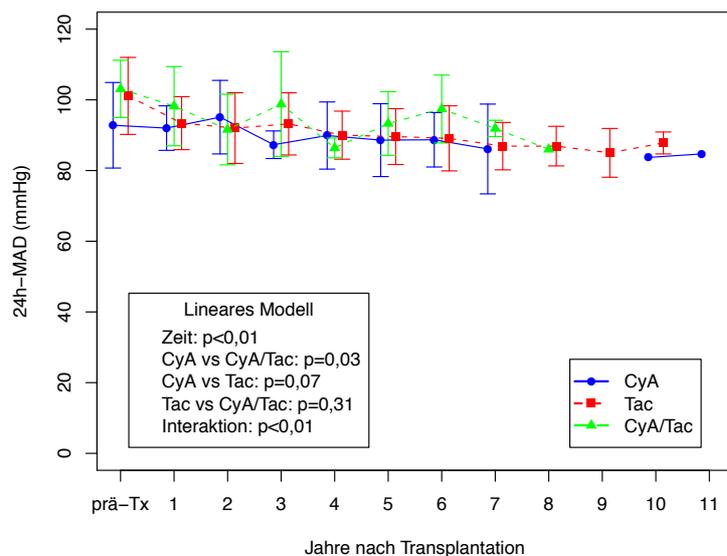


Abb. 33: 24h-MAD in Abhängigkeit von der Zeit und der verschiedenen Calcineurininhibitoren. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet. CyA, Patienten die ausschließlich CyA einnehmen; CyA/Tac, Patienten mit Umstellung des CNI; Tac, Patienten die ausschließlich Tacrolimus einnehmen.

Prednisolon

Vergleicht man die Gruppen danach, ob zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt Prednisolon eingenommen wurde oder nicht, fanden sich für die Patienten mit Prednisoloneinnahme signifikant höhere 24h-MAD-Werte als für die Patienten ohne Prednisolon ($p = 0,01$). Die Patienten die Prednisolon einnahmen, nahmen auch signifikant mehr Antihypertensiva ($p < 0,05$) in einer höheren Dosispunktezahl ($p < 0,05$) ein und hatten ein signifikant höheres HbA1c ($p < 0,01$) als die steroidfreien Patienten. Die GFR war in beiden Gruppen ohne Unterschied.

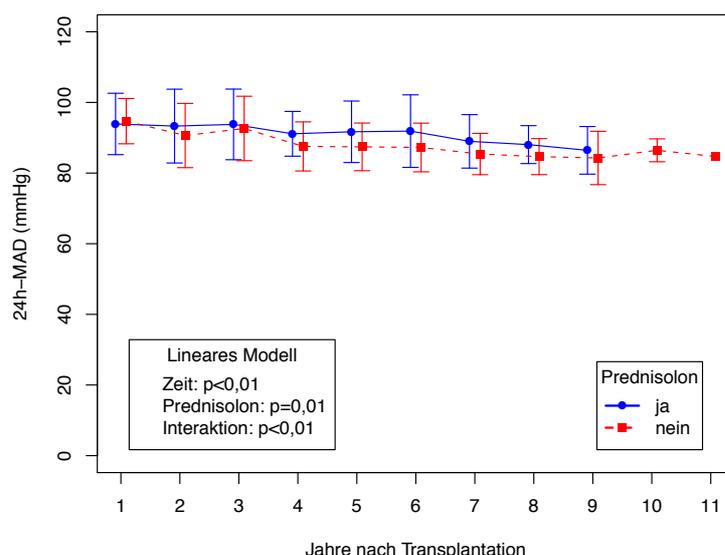


Abb. 34: 24h-MAD in Abhängigkeit von der Zeit und der Prednisoloneinnahme. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

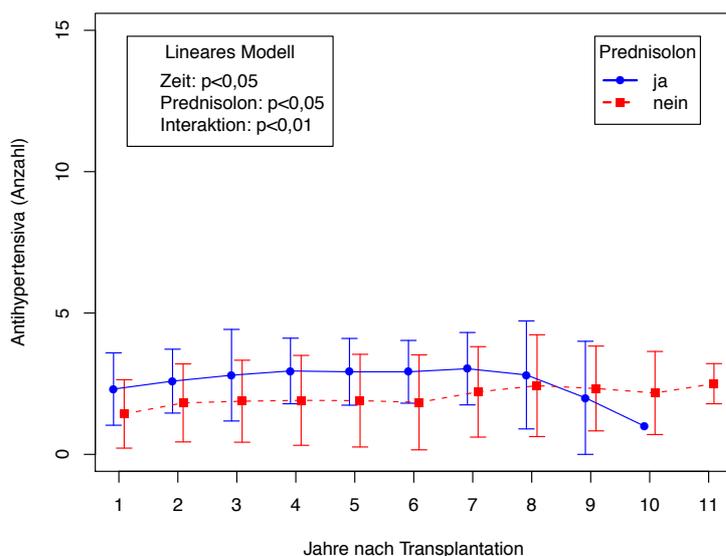


Abb. 35: Anzahl der Antihypertensiva in Abhängigkeit von der Zeit und der Prednisoloneinnahme. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

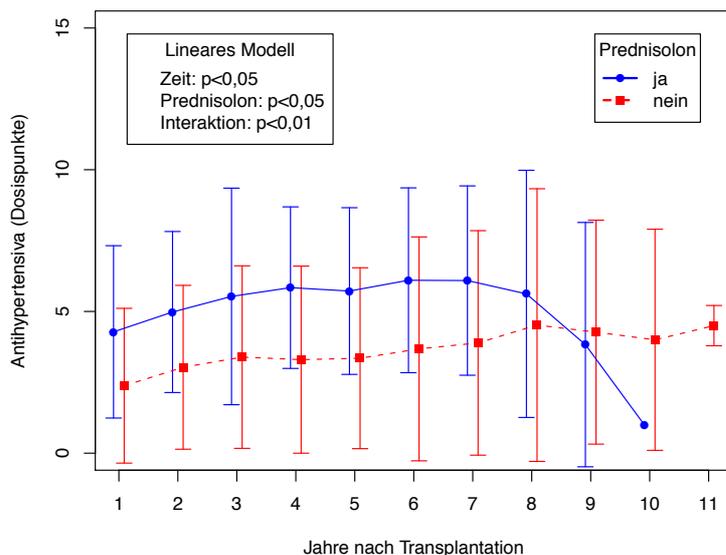


Abb. 36: Dosispunkte der Antihypertensiva in Abhängigkeit von der Zeit und der Prednisoloneinnahme. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

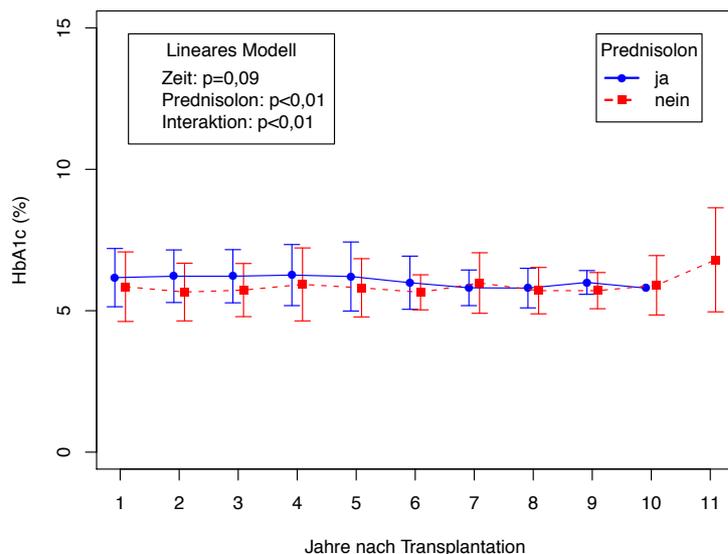


Abb. 37: HbA1c in Abhängigkeit von der Zeit und der Prednisoloneinnahme. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

4.4.2.3.7 Rejektionen

Rejektionen im ersten Jahr nach Transplantation

Patienten mit einer oder mehreren Rejektionsepisoden innerhalb des ersten Jahres nach SPK hatten einen signifikant höheren 24h-MAD im Vergleich zu denen ohne Rejektion ($p = 0,03$). Hinsichtlich Organfunktion anhand von GFR und HbA1c oder antihypertensiver Medikation (Anzahl der Präparate sowie Dosispunkte) ergaben sich in den beiden Gruppen keine Unterschiede.

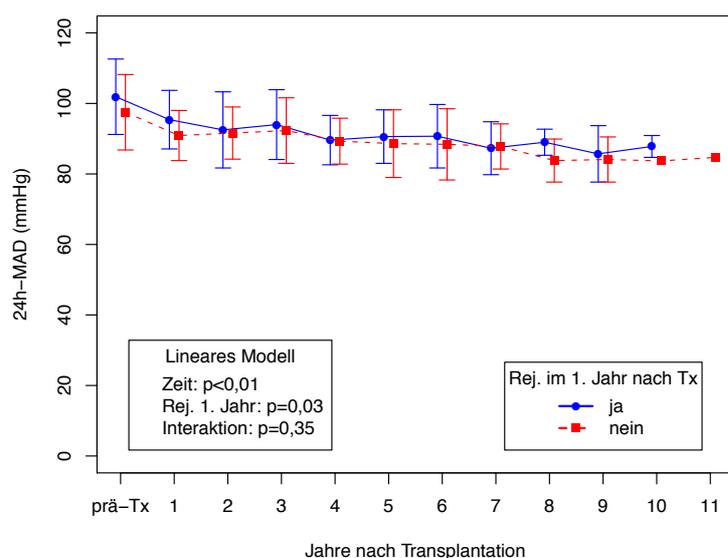


Abb. 38: 24h-MAD in Abhängigkeit von der Zeit und von Rejektionsepisoden im ersten Jahr nach Transplantation. Mit Hilfe des linearen Modells wurden die Veränderung über die Zeit, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Interaktion (Wechselwirkung) von Zeit und Gruppen getestet.

Rejektionen nach dem ersten Jahr nach Transplantation

Ob Patienten nach dem ersten Jahr nach SPK Rejektionsepisoden durchgemacht hatten oder nicht war in unserer Kohorte ohne Einfluss auf das Blutdruckverhalten.

4.4.2.3.8 Korrelation von 24h-MAD und Organfunktion

Der 24h-MAD korrelierte positiv mit der Höhe von Serum-Kreatinin und HbA1c.

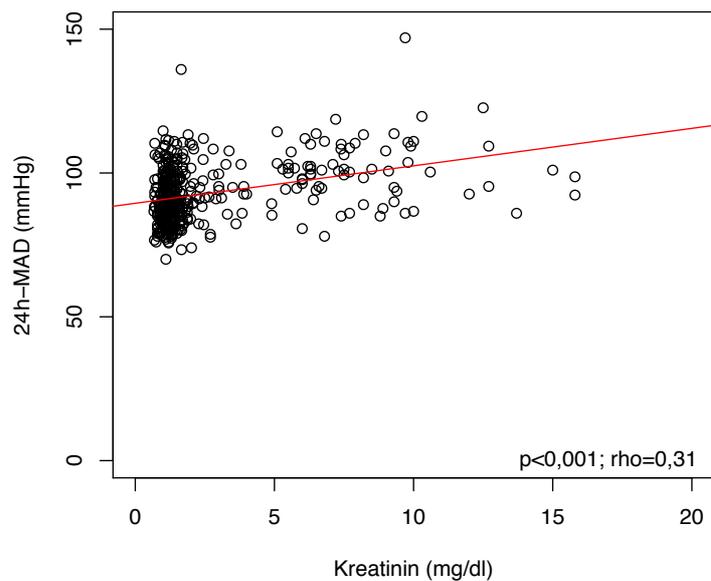


Abb. 39: Streudiagramm mit Spearman's Rangkorrelationskoeffizient für 24h-MAD und Serum-Kreatinin.

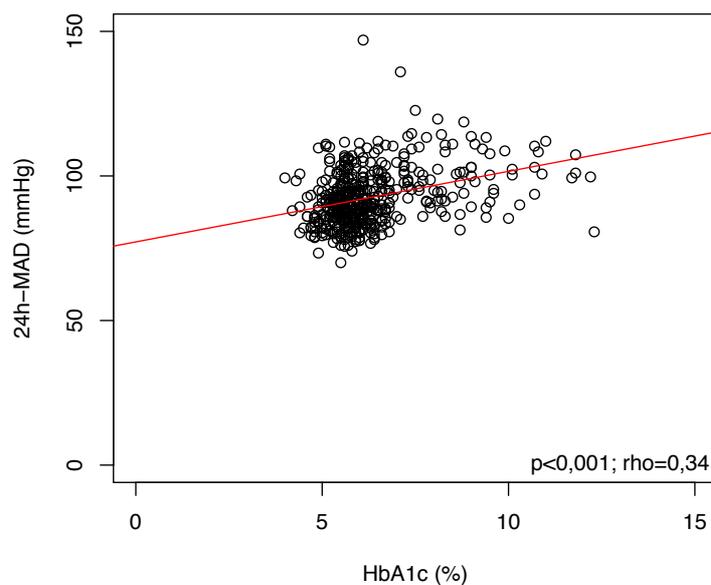


Abb. 40: Streudiagramm mit Spearman's Rangkorrelationskoeffizient für 24h-MAD und HbA1c.

4.4.3 Linksventrikulärer Massenindex

Zum Zeitpunkt der Transplantation lag der linksventrikuläre Massenindex (LVMI) im Median bei $129,3 \text{ g/m}^2$ (IQR $105,3 - 153,5$). Unterteilt nach Geschlecht lag der LVMI bei den Frauen im Median mit $116,3 \text{ g/m}^2$ (IQR $93,5 - 142,8$) und bei den Männern mit 137 g/m^2 (IQR $114,9 - 158,8$) jeweils über den entsprechenden Normwerten von 100 g/m^2 bzw. 131 g/m^2 und war damit Ausdruck einer vorliegenden linksventrikulären Hypertrophie. Eine signifikante Änderung des LVMI war, auch unterteilt nach Geschlecht, im Verlauf nach Tx nicht zu beobachten.

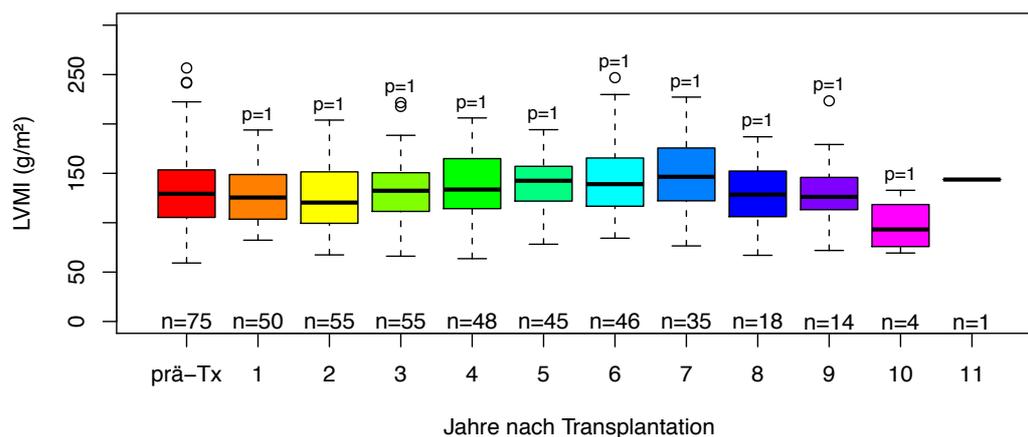


Abb. 41: Boxplots des LVMI vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

4.4.4 Linksventrikuläre systolische Funktion

Die Verkürzungsfraction oder Fractional Shortening (FS) als Parameter der systolischen LV-Funktion war zum Zeitpunkt der Transplantation im Median mit 38 % (IQR 32 – 43) im Normbereich ($> 25 \%$). Verglichen mit dem Zeitpunkt prä-Tx wurde einmalig zum Zeitpunkt 4 Jahre nach Transplantation eine signifikante Zunahme der FS gemessen.

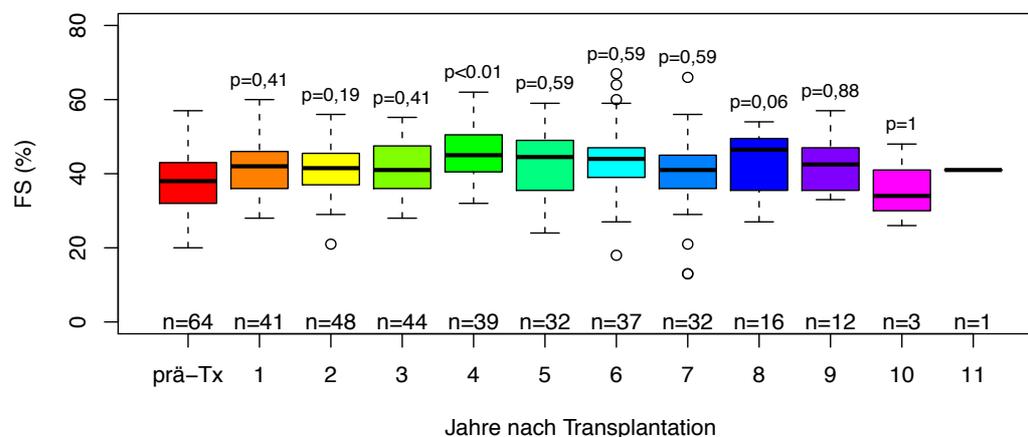


Abb. 42: Boxplots der FS vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

4.4.5 Linksventrikuläre diastolische Funktion

Das Verhältnis des frühdiastolischen zum spätdiastolischen Mitraleinfluss (E/A) als Parameter der diastolischen LV-Funktion lag zum Zeitpunkt der Transplantation im Median bei 0,91 (IQR 0,82 – 1,15), was als Zeichen einer vorliegenden diastolischen Dysfunktion im Sinne einer diastolischen Relaxationsstörung interpretiert werden kann (Norm: $1,6 \pm 0,5$). Im Verlauf nach Transplantation kam es hier nicht zu einer signifikanten Veränderung.

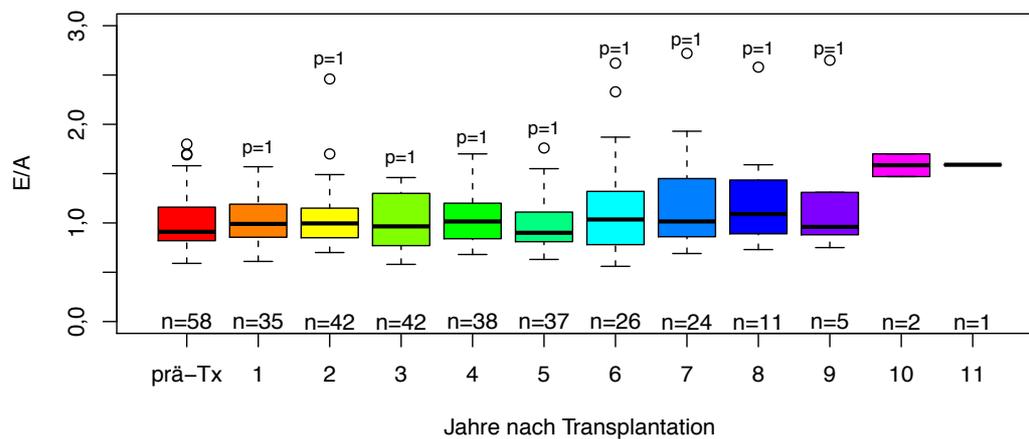


Abb. 43: Boxplots des E/A vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

4.4.6 Fettstoffwechsel

Bei 69 Patienten (76,7 %) lag zum Zeitpunkt der Transplantation eine Fettstoffwechselstörung vor. Diese Patienten hatten entweder abnorme Laborwerte (einzeln oder kombiniert) für Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin / HDL-Quotient (Chol/HDL-Quotient), LDL-Cholesterin, Triglyceride und Lipoprotein (a) und/oder waren medikamentös behandelt.

4.4.6.1 Cholesterin

Gesamtcholesterin

Das Gesamtcholesterin war vor Transplantation mit 208 mg/dl (IQR 176,2 – 241,8) im Median leicht erhöht. Nach Transplantation kam es zu einem Abfall des Gesamtcholesterins auf Werte im Normbereich, der zu den Untersuchungszeitpunkten 1 – 9 Jahre nach Transplantation im Vergleich zum Zeitpunkt vor Transplantation signifikant war.

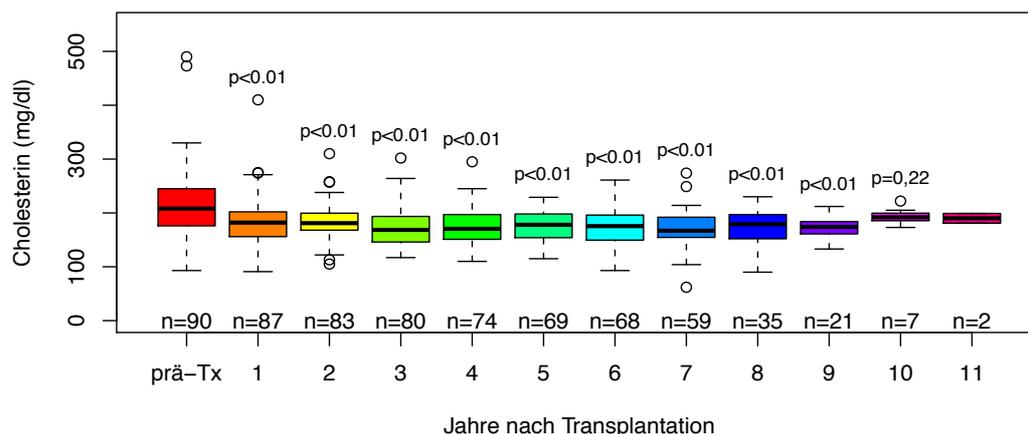


Abb. 44: Boxplots des Gesamtcholesterins vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

LDL-Cholesterin

Das LDL-Cholesterin war bereits vor Transplantation mit 118 mg/dl (IQR 91,2 – 140) im Zielbereich (< 130 mg/dl), konnte sich aber nach Transplantation auf einem noch niedrigeren Niveau und damit im Optimalbereich (< 100 mg/dl) stabilisieren. Zu den Untersuchungszeitpunkten 1 – 9 Jahre nach Transplantation lag hier ein signifikanter Abfall im Vergleich zu den Werten vor Transplantation vor.

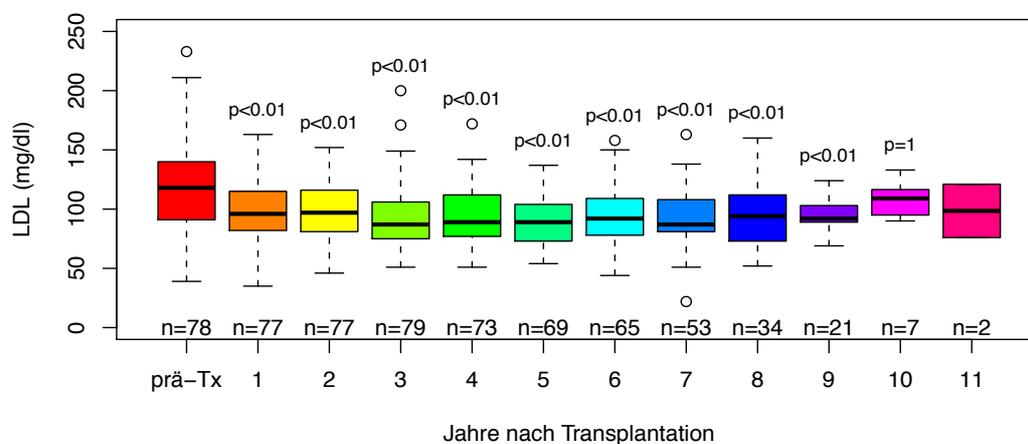


Abb. 45: Boxplots des LDL-Cholesterins vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

HDL-Cholesterin

Das HDL-Cholesterin war vor Transplantation mit 48 mg/dl (IQR 40,5 – 63) bereits im empfohlenen Bereich von > 35 mg/dl. Nach Transplantation konnte ein weiterer Anstieg nachgewiesen werden, der für die Zeitpunkte 2 und 4 – 6 Jahre im Vergleich zu den Werten prä-Tx signifikant war. Zu den Zeitpunkten 3 und 7 Jahre nach Transplantation war das Signifikanzniveau mit $p = 0,05$ fast erreicht.

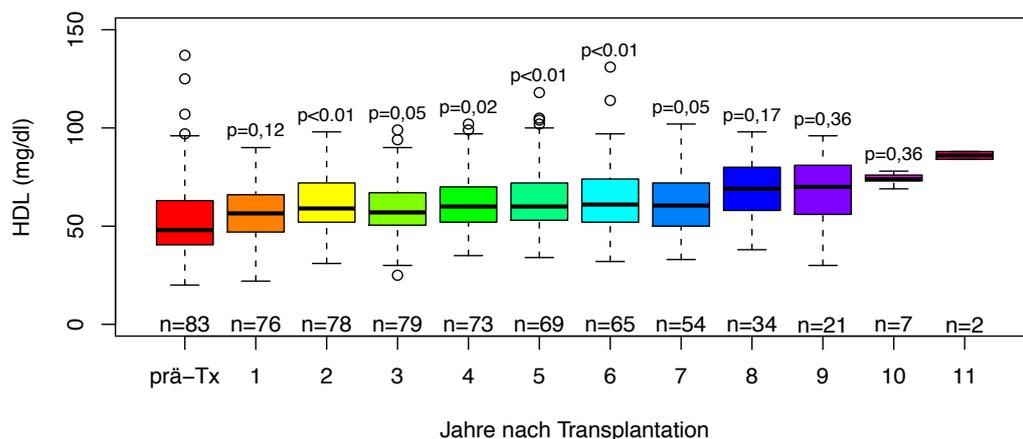


Abb. 46: Boxplots des HDL-Cholesterins vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

Chol/HDL-Quotient

Vor Transplantation lag der Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin (Chol/HDL-Quotient) im Median bei 4 (IQR 3,2 – 5,2) und damit im gewünschten Zielbereich von ≤ 5 . In den Jahren 1 – 9 nach Transplantation kam es zu einer weiteren signifikanten Reduktion des Quotienten, verglichen zum Zeitpunkt prä-Tx.

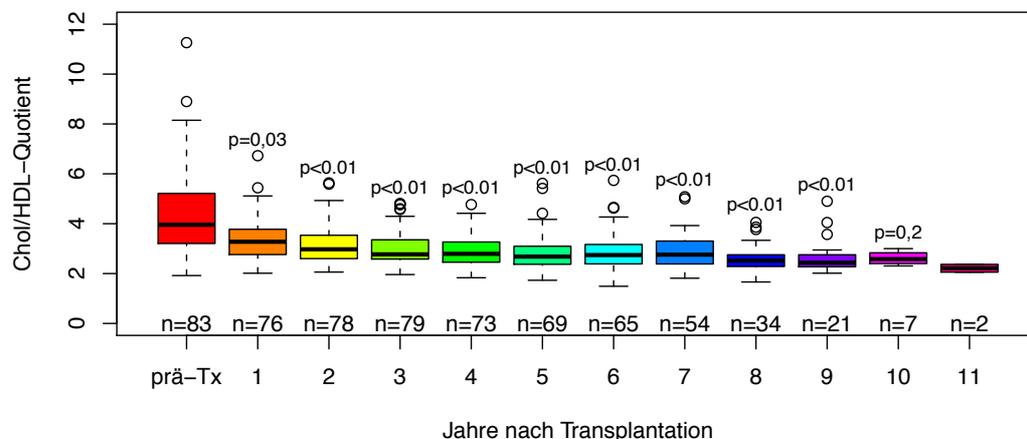


Abb. 47: Boxplots des Chol/HDL-Quotienten vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

Nach Transplantation kam es zu einem signifikanten Anstieg des Anteils an Patienten mit einem Chol/HDL-Quotienten im Zielbereich (≤ 5).

Tab. 22: Anzahl der Patienten mit einem Chol/HDL-Quotienten im bzw. oberhalb des Zielbereichs von ≤ 5 vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation.

Zeitpunkt	prä-Tx	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Chol/HDL-Quotient ≤ 5	59	73	76	79	73	67	64	53	34	21	7	2
Chol/HDL-Quotient > 5	24	3	2	0	0	2	1	1	0	0	0	0

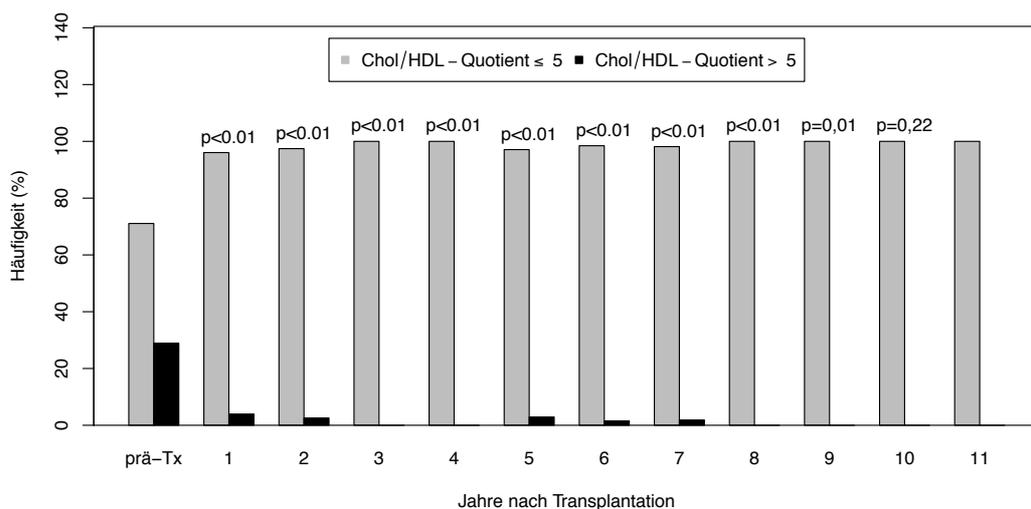


Abb. 48: Häufigkeitsverteilung (%) der Patienten mit einem Chol/HDL-Quotienten ≤ 5 bzw. > 5 vor (prä-Tx) und 1 - 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Chi-Quadrat-Test).

4.4.6.2 Triglyceride

Die Triglyceride waren zum Zeitpunkt der Transplantation im Median mit 154 mg/dl (IQR 117 – 210,2) im Normbereich. Für die Jahre 1 – 10 nach Transplantation ließ sich ein weiterer, durchgehend signifikanter Abfall der Werte zeigen. Ab dem zweiten Jahr nach Transplantation lagen diese im Median unter 100 mg/dl.

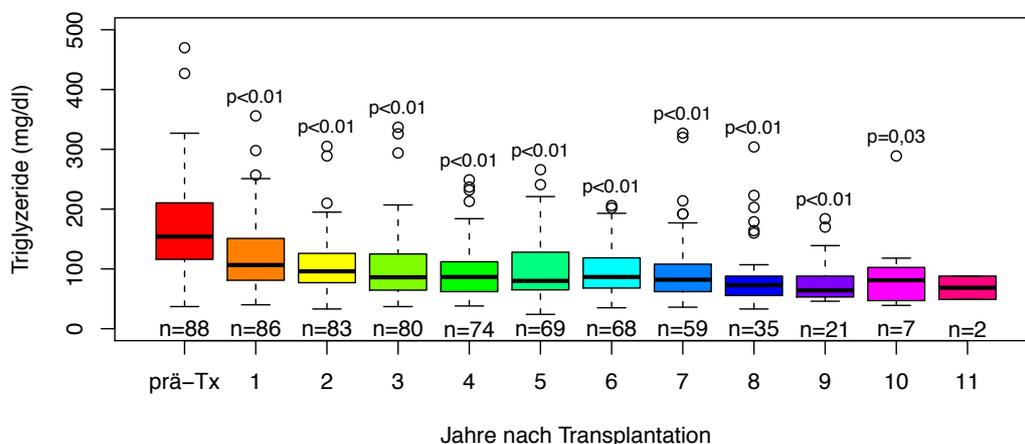


Abb. 49: Boxplots der Triglyceride vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

4.4.6.3 Lipoprotein (a)

Der Lipoprotein (a)-Spiegel [Lp(a)] war vor Transplantation mit 21,2 mg/dl (IQR 10,1 – 49,5) im Normbereich (< 30 mg/dl). Nach Transplantation kam es auch hier zu einer weiteren Reduktion der Werte, die für die Untersuchungszeitpunkte 1 – 8 Jahre nach Transplantation im Vergleich zum Zeitpunkt prä-Tx signifikant waren.

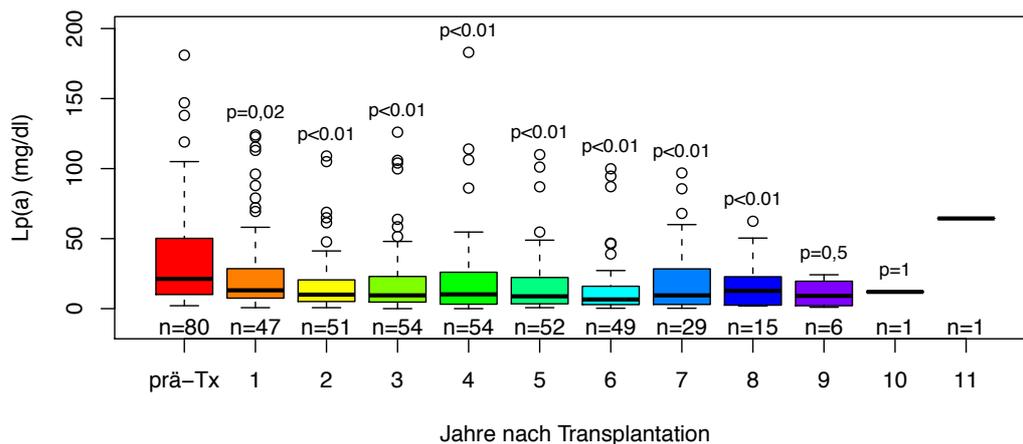


Abb. 50: Boxplots der Lp(a)-Spiegel vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

Der Anteil an Patienten mit einem Lp(a)-Spiegel ≤ 30 mg/dl nahm, verglichen zum Zeitpunkt prä-Tx, zu den Zeitpunkten 2, 3 und 6 Jahre nach Transplantation signifikant zu. Zum Zeitpunkt 5 Jahre nach Transplantation war das Signifikanzniveau mit $p = 0,05$ fast erreicht.

Tab. 23: Anzahl der Patienten mit Lp(a) \leq bzw. $>$ 30 mg/dl vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Tx.

Zeitpunkt	prä-Tx	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Lp(a) ≤ 30 mg/dl	49	35	41	43	41	41	42	22	12	6	1	0
Lp(a) > 30 mg/dl	31	12	10	11	13	11	7	7	3	0	0	1

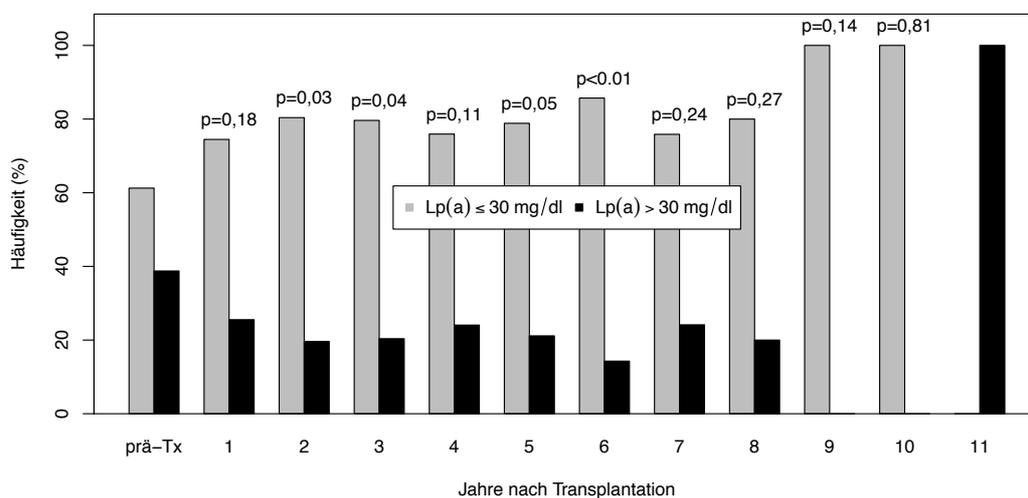


Abb. 51: Häufigkeitsverteilung (%) der Patienten mit Lp(a) ≤ 30 mg/dl bzw. > 30 mg/dl vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation (Tx). Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Chiquadrat-Test).

4.4.6.4 Lipidsenkende Medikation

Die Analyse aller erfassten Medikamentenanamnesen hinsichtlich der Verordnung von Lipidsenkern zeigte, dass zu den Zeitpunkten 3 – 7 Jahre nach Transplantation signifikant mehr Patienten mit Lipidsenkern behandelt wurden, als vor der Transplantation.

Tab. 24: Anzahl der Patienten ohne bzw. mit lipidsenkender Medikation vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Tx.

Zeitpunkt	prä-Tx	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Lipidsenker nein	71	65	56	51	42	35	41	37	23	16	5	0
Lipidsenker ja	18	24	28	31	35	35	30	23	14	5	2	2

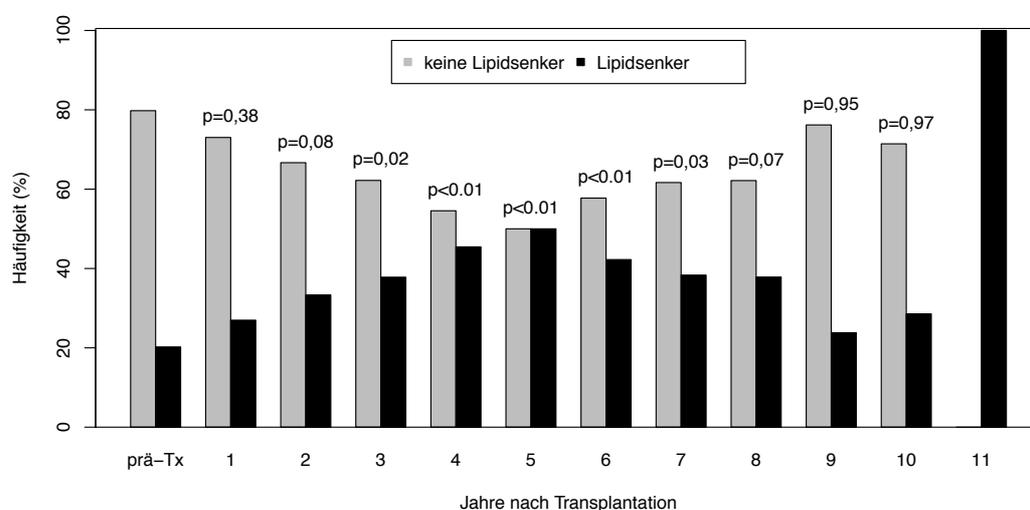


Abb. 52: Häufigkeitsverteilung (%) der Patienten ohne bzw. mit lipidsenkender Medikation vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Chi-Quadrat-Test).

4.4.7 Nikotin

Zum Zeitpunkt der Transplantation gaben 24 Patienten (26,7 %) an, aktive Raucher zu sein, 47 (52,2 %) haben nie geraucht, und 18 Patienten (20 %) haben früher geraucht. Bei einem Patienten gab es keine Angaben. Im Verlauf nach Transplantation gelang es sechs Patienten das Rauchen aufzugeben, während fünf Patienten wieder anfangen, Zigaretten zu rauchen. Angaben zu den pack years lagen nicht vor. In den univariaten Analysen zum Patienten- und Organüberleben wurden Nichtraucher und Ex-Raucher zu einer Gruppe zusammengefasst.

4.4.8 Fibrinogen

Der Fibrinogen-Spiegel war mit 396 mg/dl (IQR 342,2 – 476,2) vor Transplantation im oberen Normbereich (150 – 450 mg/dl). Nach Transplantation kam es zu einer weiteren Reduktion. Für die Untersuchungszeitpunkte 1 – 6 Jahre nach Transplantation war der Abfall, im Vergleich zum Zeitpunkt prä-Tx, signifikant. Zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Transplantation war das Signifikanzniveau mit $p = 0,05$ fast erreicht.

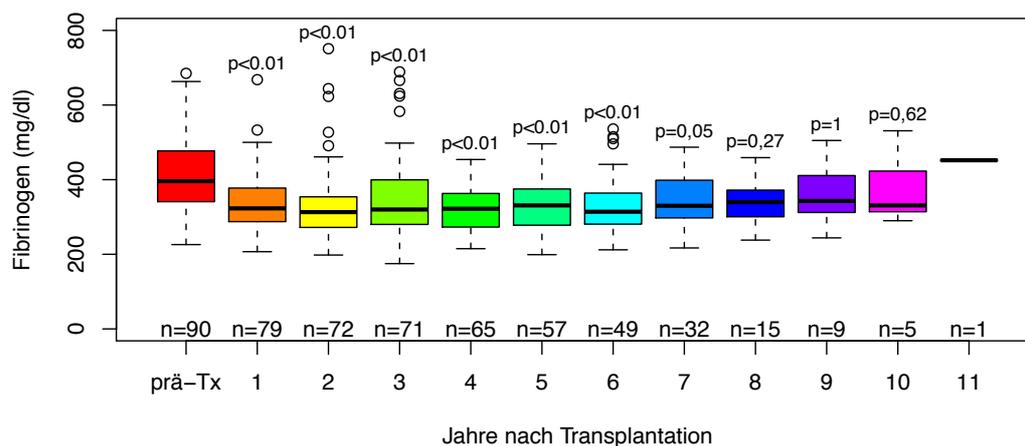


Abb. 53: Boxplots der Fibrinogen-Spiegel vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

4.4.9 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) betrug zum Zeitpunkt der Transplantation im Median 22,3 kg/m² (IQR 20,7 – 24,1). Zu den Untersuchungszeitpunkten 2 – 8 Jahre nach Transplantation kam es zu einem Anstieg des BMI, der im Vergleich zum Ausgangswert prä-Tx signifikant war. Nach sechs Jahren war mit 23,6 kg/m² der höchste Medianwert in unserer Kohorte erreicht, der nach wie vor im Bereich des Normalgewichts lag (18,5 – 24,99 kg/m²).

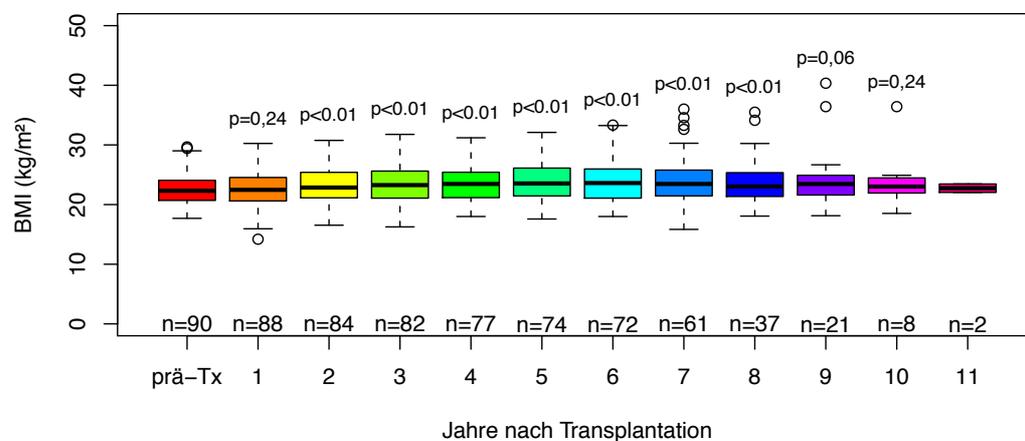


Abb. 54: Boxplots des BMI vor (prä-Tx) und 1 – 11 Jahre nach Transplantation. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt prä-Tx (Wilcoxon-Test mit Holm-Adjustierung).

Diskussion

Nach wie vor sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache bei Diabetikern mit und ohne Niereninsuffizienz. Daher ist eine positive Beeinflussung der kardiovaskulären Risikofaktoren in dieser Patientengruppe von essentieller Bedeutung. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation zu einer signifikanten Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils führt, die auch im Langzeitverlauf stabil bleibt.

4.5 Patientenkollektiv

Die demographischen Eckdaten unserer Kohorte sind mit denen großer Datenbanken wie des International Pancreas Transplant Registry (IPTR) und des United Network for Organ Sharing (UNOS) [50, 120] sowie der Collaborative Transplant Study (CTS) [75] und anderer Transplantationszentren [64, 77, 121, 122] vergleichbar. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist anzumerken, dass es bei gleicher Inzidenz für Typ-1-Diabetes Hinweise darauf gibt, dass die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie bei Männern größer ist als bei Frauen [123]. In unserer Kohorte waren 62 % der Organempfänger männlich und 38 % weiblich.

4.6 Outcome

In unserem Kollektiv waren nach 1, 5 und 10 Jahren die Patientenüberlebensraten jeweils 98 %, 93 % und 87 %, die Pankreastransplantatüberlebensraten jeweils 89 %, 83 % und 75 % und die Nierentransplantatüberlebensraten jeweils 97 %, 87 % und 79 %.

Gemessen an den Patienten- und Transplantatüberlebensraten von über 2500 SPK-Patienten der Collaborative Transplant Study [75] sowie 544 SPK-Patienten der UNOS-Datenbank [120] und über 200 SPK-Patienten der Gruppe um Sutherland [64] in Minneapolis, die jeweils im gleichen Zeitraum transplantiert wurden, liegen die Überlebensraten in unserer Kohorte sogar etwas höher. Auch im Vergleich mit den Analysen der Datenbanken von UNOS / IPTR [50] mit knapp 4000 SPK-Patienten, die zwischen 2000 und 2004 transplantiert wurden sowie den Ergebnissen von Sollinger et al. [77] mit 1000 SPK-Patienten, die zwischen 1985 und 2007 transplantiert wurden und Ojo et al. [76], die die Daten des US Scientific Renal Transplant Registry und US Renal Transplant Data System mit knapp 4720 SPK-Patienten ausgewertet haben, sind die Überlebensraten unserer Kohorte höher.

Tab. 25: Überlebensraten unserer Kohorte im Literaturvergleich.

	Zeitpunkt (Jahre)	Pat.-Überleben	NTx-Überleben	PTx-Überleben
Ergebnis unserer Kohorte	1 / 5 / 10	98% / 93% / 87%	97% / 87% / 79%	89% / 83% / 75%
Morath et al. [75]	1 / 5 / 10	94% / 85% / 72%	87% / - / -	-
Waki et al. [120]	1 / 5 / 9	96% / 90% / 85%	92% / 78% / 62%	-
Sutherland et al. [64]	1 / 5 / -	92% / 88% / -	88% / 81% / -	79% / 73% / -
Gruessner et al. [50, 111]	1 / 5 / -	95% / 86% / -	92% / 77% / -	86% / 71% / -
Sollinger et al. [77]	1 / 5 / 10	97% / 89% / 80%	91% / 80% / 63%	88% / 76% / 63%
Ojo et al. [76]	- / 4 / 10	- / 89% / 67%	-	-

Pat., Patienten; PTx, Pankreastransplantat; NTx, Nierentransplantat.

4.6.1 Todesursachen

Häufigste Todesursache in unserer Kohorte waren Malignome (n = 5), gefolgt von kardiovaskulären Ereignissen (n = 3) und Infektionen (n = 2). Im Gegensatz dazu werden in der Literatur, vor allem in den Untersuchungen mit hoher Patientenzahl u. a. von Sollinger et al. [77] und Ojo et al. [76], kardiovaskuläre Ereignisse als häufigste Todesursachen genannt, gefolgt von Infektionen und zerebrovaskulären Ereignissen.

Die höhere Todesrate an Malignomen in unserem Kollektiv könnte durch die relativ hohe Dosierung der immunsuppressiven Therapie bedingt sein. Dies betrifft wahrscheinlich weniger die Induktionstherapie, da sie bei den meisten in den USA transplantierten Patienten vergleichbar oder sogar höher dosiert ist als bei unseren Patienten. Allerdings zeigt die Analyse unserer Daten, dass wir (durch aggressivere Diagnostik?) eine wesentlich höhere Rejektionsrate als der internationale Standard beobachteten, was häufigere Rejektionstherapien zur Folge hatte. Zusätzlich war der im Median gemessene Tacrolimus-Spiegel unserer Patienten im Langzeitverlauf mit Werten zwischen 6 und 8ng/ml relativ hoch. Hingegen fand sich in unserem Kollektiv kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von zum Tode führenden Malignomen und der Gabe des spezifischen CD3-Antikörper OKT3.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9 Jahren war die Überlebenszeit der an einem Malignom verstorbenen Patienten 6,75 Jahre, während die an anderen Ursachen Verstorbenen nach Transplantation 4,25 Jahre überlebten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine Reduktion u. a. des kardiovaskulären Risikos durch die besseren Organüberlebensraten dieser Patienten sein (s. Tab. 11, Kapitel 4.3.1).

4.6.2 Organverlustursachen

Häufigste Ursache von Nieren- oder Pankreastransplantatverlust im gesamten Beobachtungszeitraum war in unserer Kohorte „Died With a Functioning Graft“ (DWFG), gefolgt

von Rejektionen. Sollinger et al. [77] kamen in ihrer Kohorte für das Pankreastransplantatversagen zu dem gleichen Ergebnis. Für das Nierentransplantat hingegen war die chronische Rejektion vor DWFG häufigste Ursache des Organversagens. Sutherland et al. [64] unterschieden an ihrem Zentrum vier Epochen der Pankreastransplantation, die bezüglich Operationstechniken und/oder immunsuppressiver Strategien voneinander abwichen. Für alle Zeiträume waren DWFG und technisches Versagen häufigste Ursachen des Pankreastransplantatverlusts.

Die Unterschiede zwischen den Patienten- und Organüberlebensraten unseres Kollektivs im Vergleich zu den oben zitierten Studien könnten eventuell auch der relativ kleinen Fallzahl unserer Kohorte geschuldet sein.

4.6.3 Einflussfaktoren auf das Outcome

4.6.3.1 Geschlecht

Für das Nierentransplantatüberleben war in unserer Kohorte der Faktor weibliches Empfänger-geschlecht von Nachteil. Patienten- und PTx-Überleben blieben vom Empfängergeschlecht unbeeinflusst. In den großen Untersuchungen der verschiedenen Datenbanken von Gruessner, Ojo oder Waki et al. konnte kein Einfluss des Empfängergeschlechts auf Patienten- bzw. Organüberleben festgestellt werden [50, 76, 120]. Allerdings gibt es in der Literatur zur alleinigen Nierentransplantation mehrere Autoren, die den Faktor weibliches Empfänger-geschlecht als nachteilig für das Organüberleben identifizieren konnten [124, 125]. Unsere Ergebnisse könnten auf eine stärkere Sensibilisierung der weiblichen Transplantatempfänger (z.B. durch Schwangerschaft) und/oder auf das relativ kleine Kollektiv zurückzuführen sein.

Die Daten zum Spendergeschlecht wurden nicht ausgewertet und werden daher in dieser Arbeit nicht diskutiert.

4.6.3.2 Alter

Ein Empfängeralter ≥ 45 Jahre war in unserer Kohorte signifikanter negativer Risikofaktor bezüglich des Patientenüberlebens. Auch Sutherland et al. [64], Gruessner et al. [50] und Waki et al. [120] fanden einen negativen Einfluss des Faktors Empfängeralter ≥ 45 bzw. ≥ 50 Jahre auf das Patientenüberleben, während Schenker et al. [126] in einer großen retrospektiven Analyse, in der das Outcome für Pankreastransplantationen in Abhängigkeit vom Empfängeralter ≥ 50 vs. < 50 Jahre untersucht wurde, keinen Unterschied sowohl hinsichtlich des Patienten- als auch des Organüberlebens feststellen konnten. In unserer Kohorte zeigte sich ein Trend dahingehend, dass ein höheres Empfängeralter mit einem schlechteren Pankreastransplantatüberleben einhergehen könnte ($p < 0,1$). In der Literatur konnte diesbezüglich

allerdings keine Bestätigung gefunden werden. Einige Autoren sind der nicht unumstrittenen Meinung, dass ein höheres Patientenalter mit einer niedrigeren Rate an Organverlusten durch Rejektionen einhergeht, dieser Effekt aber durch höhere Raten an DWFG aufgehoben wird, so dass die Organüberlebensraten in den unterschiedlichen Altersgruppen insgesamt gleich sind [50, 64].

4.6.3.3 Body-Mass-Index

Nach Aufteilung unserer Patienten in zwei Gruppen mit BMI < 25 versus ≥ 25 kg/m² vor Transplantation lässt sich kein Unterschied für Patienten- und Organüberleben feststellen. Eine aktuelle Analyse der UNOS-Daten ergab nur für die Gruppe, die zum Zeitpunkt der Transplantation adipös war (BMI 30 – 40 kg/m²), einen Nachteil sowohl für Patienten- als auch für Organüberleben, nicht aber für Übergewichtige (BMI 25 – 29,9 kg/m²) [127]. In unserer Kohorte gab es zum Zeitpunkt der Transplantation keinen Patienten mit Adipositas, maximaler BMI vor Transplantation war 29,7 kg/m², so dass wir zu Patienten mit manifester Adipositas keine Aussage machen können.

4.6.3.4 Diabetesdauer

Die Diabetesdauer war in unserer Kohorte ohne Einfluss auf Patienten- oder Organüberleben, was auch in den großen Untersuchungen von Gruessner et al. und Sutherland et al. bestätigt wird [50, 64]. Der fehlende Einfluss der Diabetesdauer auf das Outcome mag darin begründet sein, dass sich die Typ-1-Diabetiker, bei denen aufgrund einer (prä)terminalen Niereninsuffizienz die Indikation zur kombinierten Pankreas- und Nierentransplantation gestellt wurde, in einem Stadium ihrer Erkrankung befinden, in dem die Schädigungen so weit fortgeschritten sind, dass ein vergleichbares Risikolevel erreicht ist.

4.6.3.5 Dialysedauer, -verfahren und -shunt

In der univariaten Analyse der Dialyseverfahren (präemptiv, Hämodialyse, Peritonealdialyse) ergab sich in unserer Kohorte in der Gruppe der präemptiv transplantierten Patienten Hinweise auf ein erhöhtes NTx-Verlustrisiko, verglichen mit den vor Transplantation hämodialysierten Patienten. Dieser Unterschied wurde in der multivariaten Analyse sogar signifikant. Auch für die Patientengruppe mit Dialysehunt fand sich im Vergleich zu den Patienten ohne Shunt ein Trend zu einem niedrigeren NTx-Verlustrisiko. Patienten- und Pankreastransplantatüberleben blieben jeweils unbeeinflusst. Eine Dialysedauer von \leq bzw. $> 1,5$ Jahre war in unserem Kollektiv ohne Einfluss auf das Patienten- bzw. Organüberleben. Sutherland et al. [64] konnten bei den 172 SPK-Patienten, die zwischen 1994 und 2000 transplantiert wurden, keinen Einfluss von Dialyse ja/nein oder Dialyseverfahren auf Patienten- oder Organüberleben feststellen. Auch

in den Untersuchungen von Orsenigo et al. [121] an 174 SPK-Patienten und Waki et al. [120] an 1088 SPK- und NTx-Patienten war die Dialysedauer ohne Einfluss auf das Outcome, während Ojo et al. [76] bei der Analyse der Daten von knapp 4720 SPK-Patienten wiederum ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko mit zunehmender Dialysedauer feststellen konnten. Auch Kasiske et al. [128] zeigten für den Bereich der Nierentransplantation, dass eine präemptive NTx mit einem besseren Patienten- und Organüberleben vergesellschaftet ist. Unser unerwartetes Ergebnis in Bezug auf das schlechtere NTx-Überleben bei den 10 Patienten, die ihre SPK präemptiv erhielten, war auch nach Durchsicht der einzelnen Patientenverläufe nicht erklärlich, so dass wir dieses Ergebnis am ehesten auf die relativ kleine Patientenzahl zurückführen.

4.6.3.6 CMV-Status

Der CMV-Status, insbesondere die Risikokonstellationen mit CMV-positivem Spender und/oder -Empfänger, war in der univariaten Analyse ohne Einfluss auf Patienten- oder Organüberleben. Auch in der EuroSPK 001-Studie [129] konnte kein Unterschied auf Patienten- oder Organüberleben in der Gruppe der Patienten mit vs. ohne CMV-Infektion festgestellt werden. Ojo et al. [76] fanden allerdings ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit der Konstellation Empfänger negativ / Spender positiv. Mit den Weiterentwicklungen im Bereich der Diagnostik als auch den Verbesserungen in der Prophylaxe und Therapie der CMV-Infektionen werden deren negative Auswirkungen auf das Patienten- und Organüberleben eventuell positiv beeinflusst. Für nierentransplantierte Patienten konnte dies bereits gezeigt werden [130].

4.6.3.7 Funktionsaufnahme der transplantierten Organe

In unserer Kohorte konnte **initiales Pankreastreansplantatversagen** sowohl für das Patientenüberleben als auch für NTx- und PTx-Überleben als signifikanter negativer Einflussfaktor identifiziert werden. In der Literatur wird dies von den meisten Autoren nicht explizit beschrieben. Für die Richtigkeit unserer Beobachtung spricht jedoch, dass zumindest bei einer Verstorbenenenspende die SPK der alleinigen Nierentransplantation beim Typ-1-Diabetiker überlegen ist [75-78].

Erstaunlicherweise zeigte die **verzögerte Funktionsaufnahme des Pankreastreansplantats** in unserem Kollektiv einen Trend in Richtung Reduktion des Risikos eines Nierentransplantatversagens. Dieses Ergebnis ist eventuell der geringen Patientenzahl geschuldet. Nicht auszuschließen ist jedoch, dass Patienten mit Problemen des PTx intensiver betreut und Komplikationen, wie z. B. Abstoßungsepisoden, Medikamententoxizität etc., rascher erkannt und behandelt wurden.

Das **initiale NTx-Versagen** kann in unserem Kollektiv nicht diskutiert werden, da keiner unserer Patienten eine initiales NTx-Versagen aufwies.

Die **verzögerte Funktionsaufnahme des Nierentransplantats** blieb bei unseren Patienten ohne Effekte auf das Patienten- oder Organüberleben, wohingegen die Analysen der Daten des US Renal Data System (USRDS) und der UNOS-Daten einen negativen Einfluss der verzögerten NTx-Funktionsaufnahme auf das Patienten- [76] bzw. das NTx-Überleben [120] ergaben. Auch hier ist unser Ergebnis am ehesten der geringen Patientenzahl geschuldet. Ein positiver Einfluss der intensiveren Betreuung und aggressiveren Therapie von Patienten mit frühen Komplikationen auf die Überlebensraten mag eventuell gegeben sein.

4.6.3.8 Exokrine Drainage des Pankreastransplantats

Zum Einfluss der gewählten Drainagetechnik des exokrinen Pankreassekrets (Blasendrainage vs. enterale Drainage) auf das Patienten- und Organüberleben gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Sutherland et al. [64] fanden für das Patienten- und NTx-Überleben keinen Unterschied, allerdings war das PTx-Überleben in der Gruppe mit Blasendrainage signifikant besser. Laut UNOS / IPTR-Daten [50] wiederum ergibt sich für das Patientenüberleben ein Vorteil für die Patienten mit enteraler Drainage, aber kein Unterschied für das jeweilige Organüberleben. Sollinger et al. [77] konnten in Bezug auf die exokrine Drainagetechnik des Pankreassekrets weder für Patienten- noch für Organüberleben einen Unterschied feststellen. Die Mehrzahl der Autoren ist jedoch der Meinung, dass die Blasendrainage der enteralen Drainage in Bezug auf Komplikationsraten, die nicht in Zusammenhang mit dem Patienten- oder Organüberleben stehen, unterlegen ist. Auch in unserer Kohorte konnte in der univariaten Analyse kein Einfluss der Drainagetechnik des exokrinen Pankreassekrets auf die Patienten- oder Organüberlebensraten festgestellt werden.

4.6.3.9 Rejektionen

Die Inzidenz der Rejektionsepisoden betrug 1 Jahr nach Transplantation in unserer Kohorte 69 % und lag am Ende des Beobachtungszeitraums bei 79 %. Sutherland et al. [64] fanden in ihrer Kohorte eine Inzidenz von 31 % ein Jahr nach Transplantation, die sich vier Jahre nach Transplantation auf 36 % erhöhte, was deutlich niedriger ist als unsere Ergebnisse. Sie beschreiben, dass für Patienten, die im ersten Jahr nach Transplantation keine Abstoßungsperiode hatten, auch für den weiteren Verlauf praktisch kein Risiko für eine Abstoßungsperiode besteht, was sich auch in unserer Kohorte andeutet: Nur 9 der insgesamt 71 Patienten mit Rejektion hatten ausschließlich eine Abstoßungsperiode nach dem ersten Jahr nach Transplantation.

Für Patienten, die im ersten Jahr nach Transplantation eine oder mehrere Rejektionsepisoden hatten, gab es in unserer Kohorte ein signifikant erhöhtes Risiko für PTx-Versagen und Hinweise auf einen Zusammenhang mit einer niedrigeren Patienten- und NTx-Überlebensrate.

In der EuroSPK 001-Studie [131] waren es 45 % der Patienten, die in den ersten drei Jahren nach Transplantation mindestens eine Rejektion hatten, was ebenfalls deutlich unter unserem Ergebnis liegt. Hier fand sich ein Einfluss von Rejektion auf PTx-Überleben, außerdem beeinflusste ein rejektionsbedingter Funktionsverlust des Pankreastreansplantats das Patientenüberleben. Demgegenüber stehen die hohen Rejektionsraten in unserem Kollektiv: Auch wenn man nur die Patienten berücksichtigt, deren Rejektion bioptisch gesichert wurde, bleibt die Rejektionsrate mit 64 % im ersten Jahr nach Transplantation und 71 % über den gesamten Beobachtungszeitraum vergleichsweise hoch.

Betrachtet man die immunsuppressive Dauertherapie, finden sich für die Tacrolimus-Gruppe eher hohe Talspiegel. Für die CyA-Gruppe fallen zum Ende der Beobachtungszeit hingegen Talspiegel auf, die deutlich unter dem Zielwert liegen, was aber nicht dazu führte, dass diese Patienten ein erhöhtes Rejektionsrisiko aufwiesen. Für die Steroidtherapie ist festzustellen, dass Prednisolon bei unseren Patienten im Median erst zum achten Jahr nach Transplantation ausgeschlichen war. Somit ist insgesamt von einer eher höher dosierten Langzeitimmunsuppression in unserer Kohorte auszugehen. Die Tatsache, dass trotz unserer hochdosierten immunsuppressiven Langzeittherapie so viele Rejektionsereignisse registriert wurden, können wir uns nur durch die intensive Nachsorge mit aggressiver Diagnostik und frühzeitiger Therapie auch grenzwertiger Abstoßungen erklären. Trotz dieser im internationalen Vergleich sehr hohen Rejektionsraten ist das Patienten- und Organüberleben überdurchschnittlich gut, was ein entscheidendes Argument für unser diagnostisches und therapeutisches Procedere ist. Ob sich dieses Vorgehen, insbesondere in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen (z.B. Malignome), auch bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von mehr als 9 Jahren als vorteilhaft erweist, bleibt abzuwarten.

4.6.3.10 KHK und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Diagnose einer KHK zum Zeitpunkt der Transplantation war mit einem signifikant erhöhten Risiko für NTx-Versagen und für Tod vergesellschaftet. Das PTx-Überleben blieb davon unbeeinflusst. Sutherland et al. [64] haben zur Analyse der Daten von 1000 Patienten allgemein das Vorliegen einer Gefäßerkrankung (kardial, zerebral und peripher) untersucht und ein signifikant erhöhtes Risiko für das Patienten- und Nierentransplantatüberleben in der Gruppe der Patienten mit vaskulärer Vorerkrankung gefunden. Drognitz et al. [132] hingegen konnten in einer Untersuchung von 78 Patienten nur für die Patienten ein erhöhtes Sterberisiko identifizieren, die zum Zeitpunkt der Transplantation bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten, nicht aber für die, bei denen eine KHK ohne Infarktereignis vorlag. Das Organüberleben blieb hier unbeeinflusst.

4.7 Kardiovaskuläres Risikoprofil

In unserer Kohorte war die Diagnose einer KHK vor Transplantation signifikanter Einflussfaktor auf Patienten- und NTx-Überleben. Wenn durch die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation eine relevante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erreicht werden könnte, dann würde dies zu einer Verbesserung des Outcome führen und möglicherweise auch den Stellenwert einer frühzeitigen Pankreastransplantation stärken.

Verheißungsvoll, wenn auch nicht unumstritten, sind in diesem Zusammenhang Daten von Jukema et al. [84], die in einem kleinen Kollektiv einen positiven Einfluss auf den Verlauf der koronaren Herzerkrankung nach SPK beobachtet haben. Weniger umstritten ist, dass es nach SPK zu gravierenden Verbesserungen der Mikrozirkulation kommt. Unserer Meinung nach ist dies wahrscheinlich der wichtigere Faktor, der zur Verbesserung des kardiovaskulären Outcome bei Typ-1-Diabetikern nach SPK führt [74, 82, 83]. Eindeutige Belege für diese Vermutung gibt es jedoch nicht.

4.7.1 Arterielle Hypertonie

Nach Transplantation kam es in unserer Kohorte zu einer signifikanten, im Langzeitverlauf anhaltenden Verbesserung der Ergebnisse der 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM) auf Werte im Zielbereich von $< 130/80$ mmHg. Diese ist nicht durch eine vermehrte Gabe antihypertensiv wirkender Substanzen zu erklären, sondern scheint vielmehr Effekt der Transplantation selbst zu sein; denn sowohl die Anzahl der verschriebenen antihypertensiv wirkenden Präparate als auch die Dosispunktezahl waren nach Transplantation signifikant reduziert.

Eine signifikante Änderung der Anzahl an Patienten, die antihypertensiv behandelt wurden, ergab sich nach Transplantation allerdings nicht. Somit konnte eine Normalisierung des Blutdrucks ohne Fortsetzung der antihypertensiven Medikation bei den meisten Patienten nicht erreicht werden, was möglicherweise auch darin begründet ist, dass nach Transplantation Medikamente wie Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker oder Diuretika eingenommen werden, deren primäre Indikation nicht eine arterielle Hypertonie, sondern beispielsweise eine bestehende KHK, eine Herz- oder eine NTx-Insuffizienz ist. Außerdem werden durch die Transplantation selbst wiederum Voraussetzungen für erhöhte Blutdruckwerte geschaffen. Sowohl die immunsuppressive Therapie (CyA, Tacrolimus, Steroide) als auch z. B. eine chronische Organdysfunktion oder eine Stenose der Nierentransplantatarterie sind Ursachen von erhöhten Blutdruckwerten nach Transplantation.

In der Literatur fand sich keine Untersuchung, in der ebenfalls 24-Stunden-Blutdruckmessungen vor und im Langzeitverlauf nach SPK analysiert wurden. Nichtsdestotrotz existieren mehrere Untersuchungen, die anhand von RR-Einzelmessungen einen positiven Effekt von kombinierter

Pankreas- und Nierentransplantation auch im Vergleich mit der alleinigen Nierentransplantation auf den Blutdruck bestätigen [74, 86-88]. Hierbei spielt die Normalisierung des Glukosestoffwechsels möglicherweise eine wichtige Rolle, da die Hyperglykämie als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung einer Hypertonie angesehen wird [22]. Allerdings ist bislang im Falle des Blutdrucks nur die eventuelle Veränderung gezeigt worden. Der Mechanismus, der nach Wiederherstellung einer dauerhaften Normoglykämie zur Verbesserung des Blutdrucks führt ist nicht geklärt.

Hinsichtlich der zirkadianen Blutdruckregulation konnte in unserer Kohorte nach SPK keine signifikante Veränderung beobachtet werden. Die Aufhebung des Tag-Nacht-Rhythmus des Blutdrucks beim diabetischen Patienten ist wahrscheinlich wesentlich auf die autonome Neuropathie zurückzuführen. Zum Zeitpunkt der Transplantation waren bereits 83 % unserer Patienten Non-Dipper. Die fehlende nächtliche RR-Absenkung scheint ein Hinweis darauf zu sein, dass auch nach erfolgreicher SPK in der Regel nicht mit einer vollständigen Normalisierung des Blutdruckverhaltens zu rechnen ist.

In der Literatur fanden sich zwei Veröffentlichungen, in denen LZ-Blutdruckmessungen einmalig nach Transplantation vorgenommen und analysiert wurden. Marx et al. [133] untersuchten 10 SPK-Patienten knapp ein Jahr nach Transplantation hinsichtlich der zirkadianen Blutdruckregulation und fanden deutlich erhöhte nächtliche Blutdruckwerte. Haydar et al. [134] analysierten Blutdruckdaten aus der frühen Post-Transplantationsphase von 241 NTx-Patienten (inkl. SPK-Patienten) und verglichen u. a. ABPM mit RR-Einzelmessungen wobei die ABPM die sensitivere Methode zur Diagnostik einer arteriellen Hypertonie bei diesen Patienten war. Zusammenfassend ist festzustellen, dass in dieser Arbeit die Relevanz der 24h-RR-Messung im Vergleich zu RR-Einzelmessungen u. a. aufgrund der Möglichkeit des Nachweises der nächtlichen Hypertonie bestätigt werden kann. In unserer Kohorte wurden den Patienten mit vorliegender 24h-Blutdruckmessung im Vergleich zum Gesamtkollektiv mehr Antihypertensiva verordnet. Dies unterstützt die These, dass die Blutdruckeinstellung ohne das Vorliegen einer Langzeitmessung falsch positiv eingeschätzt wird.

4.7.1.1 Einflussfaktoren auf den Blutdruck

Einflussfaktoren auf den Blutdruck waren in unserer Kohorte Diabetesdauer und Dialysezeit vor Transplantation, initiale Funktionsaufnahme des Nierentransplantats, die Drainagetechnik des exokrinen Pankreassekrets, Immunsuppression und Rejektionsepisoden im ersten Jahr nach Transplantation.

4.7.1.1.1 Diabetesdauer und Dialysezeit

In unserer Kohorte hatten die Patienten, die mehr als 25 Jahre Diabetiker waren und die Patienten, die länger als 18 Monate dialysierten, jeweils einen signifikant niedrigeren Blutdruck als diejenigen, deren Diabetes weniger als 25 Jahre bekannt war oder die kürzer bzw. gar nicht dialysierten. Die Patienten mit der längeren Diabetesdauer nahmen vom Trend her eine höhere Anzahl an Medikamenten in einer höheren Dosispunktzahl ein. Ein entsprechender Zusammenhang bestand für die Dialysedauer aber nicht. Auch waren keine Unterschiede hinsichtlich der Organfunktion im Langzeitverlauf nach Transplantation anhand von GFR und HbA1c nachweisbar.

Nach einer erfolgreichen SPK kommt es bei den transplantierten Patienten oft zu einer besseren Blutdruckeinstellung. Diese Tatsache gilt für alle mit SPK behandelten Diabetiker und kann somit weniger zur Erklärung des günstigeren Blutdruckniveaus einiger Subgruppen herangezogen werden. Eine mögliche Erklärung dafür, dass einige Subgruppen nach SPK eine stärkere Blutdrucksenkung erfuhren, könnte sein, dass Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz aus Angst vor einem zu schnellen Abfall der GFR weniger intensiv antihypertensiv behandelt werden. Ist die Dialysetherapie dann eingeleitet, kommt es bei vielen Diabetikern durch Behandlung der Hypervolämie zu einer Reduktion des Blutdrucks, ohne dass es einer Änderung der Blutdruckmedikation bedarf. Für den Patienten mit langer Diabetesdauer wiederum gilt, dass die Wahrscheinlichkeit, eine schwere autonome Neuropathie zu entwickeln, zunimmt, was nachts zwar zu einem höheren RR-Niveau, tagsüber aber zu einem starken Abfall des RR-Niveaus führen kann. Auch werden dialysepflichtige Diabetiker aufgrund ihrer meist ausgeprägteren Begleiterkrankungen bei längerer Diabetesdauer bzw. Dialysezeit engmaschiger betreut und dadurch wahrscheinlich effizienter antihypertensiv behandelt.

4.7.1.1.2 Funktionsaufnahme des Nierentransplantats

Obwohl sich alle betroffenen Patienten unseres Kollektivs innerhalb von fünf Wochen nach Transplantation vollständig von der verzögerten Funktionsaufnahme des Nierentransplantats erholt hatten, war hier, im Vergleich zu denen mit sofortiger Funktionsaufnahme des NTx, der 24h-MAD signifikant höher, auch wenn diese Patienten sogar signifikant mehr Antihypertensiva (Anzahl und Dosispunkte) einnahmen. Kasiske et al. [135] identifizierten die verzögerte Organfunktionsaufnahme in einer großen Kohorte von über 1500 Nierentransplantierten als unabhängigen Einflussfaktor für höheren Blutdruck in den ersten 26 Wochen nach Transplantation. Die Patienten unserer Kohorte, deren Nierentransplantat nur verzögert die Funktion aufnahm, hatten zwar über den Beobachtungszeitraum ein höheres HbA1c, der Unterschied war aber zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant. Wie oben bereits erwähnt, hat ein gut funktionierendes Pankreastransplantat positive Effekte auf eine

arterielle Hypertonie, allerdings konnte in unserer Kohorte kein Einfluss der initialen NTx-Funktion auf das PTx-Überleben festgestellt werden.

4.7.1.1.3 Drainagetechnik des exokrinen Pankreassekrets

Für Patienten mit einer Blasendrainage (BD) des exokrinen Pankreassekrets zeigte sich in unserer Untersuchung ein Trend zu niedrigeren 24h-MAD-Werten als für Patienten mit einer enteralen Drainage (ED). Dabei nahmen BD-Patienten signifikant weniger Antihypertensiva (Anzahl der Präparate und Dosispunktezahl) ein als ED-Patienten. Eine mögliche Erklärung für den niedrigeren Blutdruck in der BD-Gruppe könnte das Vorliegen einer Volumendepletion sein, ausgelöst durch den Verlust von Natriumbikarbonat-reichem PTx-Sekret über die Harnblase nach SPK mit BD. In der Literatur fanden sich diesbezüglich nur Veröffentlichungen, die den Blutdruck anhand von Einzelmessungen untersucht haben: Hricik et al. [136] stellten fest, dass die Prävalenz und Schwere der arteriellen Hypertonie 12 Monate nach Transplantation in der Gruppe der 79 SPK-Patienten mit BD signifikant niedriger war als in der Gruppe der 9 SPK-Patienten mit ED und postulierten eine mögliche Überlegenheit der SPK mit BD vs. SPK mit ED hinsichtlich positiver Effekte auf den Blutdruck. Elliott et al. [87] wiesen in ihrer Untersuchung von 111 PTx-Patienten (davon 106 SPK) eine signifikante Reduktion des Blutdrucks und der Anzahl an Antihypertensiva nach SPK nach, einen Einfluss der Drainagetechnik des exokrinen Pankreassekrets auf den Blutdruck fanden sie nicht. Auch Davenport et al. [86] konnten in ihrer Analyse des kardiovaskulären Risikoprofils bei 58 SPK-Patienten eine signifikante Reduktion des Blutdrucks nach Transplantation nachweisen, aber auch hier ließ sich kein Einfluss der Drainagetechnik (BD vs. ED) auf den Blutdruck feststellen.

4.7.1.1.4 Immunsuppression

Die arterielle Hypertonie ist u. a. auch Nebenwirkung einer Therapie mit Calcineurininhibitoren (CNI). Bei Betrachtung der Wechselwirkung zwischen 24h-MAD und Langzeitimmunsuppression zeigte sich, dass die Patienten mit einer Umstellung des CNI, die abwechselnd sowohl CyA als auch Tacrolimus einnahmen, insgesamt einen signifikant höheren 24h-MAD hatten als diejenigen, die nur CyA einnahmen. Ein solcher Unterschied zeigte sich nicht im Vergleich zu denen, die nur Tacrolimus einnahmen. Eine Umstellung des CNI wurde in der Regel entweder aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen oder nach Abstoßungsepisoden vorgenommen, die an sich bereits mögliche Erklärungen für die höheren Blutdruckwerte sind. Außerdem ist CyA der CNI, dem ein arterieller Bluthochdruck als Nebenwirkung eher zugeordnet wird als Tacrolimus. Warum dies in unserer Studie nicht beobachtet wurde, ist unserer Meinung nach in erster Linie der (im nächsten Absatz diskutierten) Höhe der Tacrolimus- und CyA-Spiegel zuzuschreiben und weniger den kleinen Fallzahlen an Patienten,

die entweder ausschließlich CyA einnahmen ($n = 8$) oder den CNI wechselten ($n = 12$) verglichen mit der Anzahl an Patienten, die ausschließlich Tacrolimus erhielten ($n = 68$).

Vergleicht man die Gruppen, die entweder nur Tacrolimus oder nur CyA einnahmen, findet sich ein Trend zu höheren Blutdruckwerten in der Tacrolimus-Gruppe, der Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant. Dies ist insofern bemerkenswert, als die oben bereits erwähnte Nebenwirkung einer arteriellen Hypertonie unter CNI-Therapie stärker der Einnahme von CyA als von Tacrolimus zugeordnet wird. Die Erklärung hierfür liegt wahrscheinlich in der Tatsache begründet, dass die Talspiegel der Tacrolimus-Gruppe während des gesamten Beobachtungszeitraums oberhalb des gewünschten Zielbereichs lagen, während die Talspiegel der CyA-Gruppe im Zielbereich bzw. darunter waren. Auch in der EuroSPK 001-Studie [137] konnte kein signifikanter Unterschied im Blutdruckverhalten (Einzelmessungen) bei Patienten mit Tacrolimus vs. CyA in der Langzeitimmunsuppression festgestellt werden. Dieser Befund wurde ebenfalls mit den relativ niedrigen CyA-Spiegeln im Vergleich zu den Tacrolimus-Spiegeln, die in dieser Studie gemessen wurden, begründet.

Die Patienten unserer Kohorte, die Prednisolon einnahmen, hatten einen signifikant höheren 24h-MAD und nahmen mehr Antihypertensiva (Anzahl der Präparate und Dosispunktezahl) ein als die Patienten mit einer steroidfreien Langzeitimmunsuppression. Außerdem fanden sich in der Gruppe der Patienten, die Prednisolon einnahmen, höhere HbA1c-Werte als in der Gruppe der steroidfreien Patienten, während es hinsichtlich der GFR in den beiden Gruppen keinen Unterschied gab. Insgesamt stehen die Befunde mit dem Nebenwirkungsprofil von Steroiden in Einklang.

4.7.1.1.5 Rejektion im ersten Jahr nach Transplantation

Patienten, die während des ersten Jahres nach Transplantation eine oder mehrere Rejektionen hatten, zeigten über den gesamten Beobachtungszeitraum einen signifikant höheren Blutdruck als die Patienten, die im ersten Jahr nach Transplantation keine Abstoßungsepisode hatten. Vergleicht man zwischen diesen Gruppen die Transplantatfunktion anhand von GFR und HbA1c sowie die antihypertensive Medikation, ist allerdings kein Unterschied festzustellen. In der Literatur konnte keine Studie gefunden werden, in der dieser Zusammenhang bei SPK-Patienten untersucht wurde. Unser Ergebnis könnte der kleinen Fallzahl geschuldet sein; es könnte aber auch durch die Rejektion zur Induktion einer chronischen Dysfunktion der transplantierten Organe (insbesondere des Nierentransplantats) gekommen sein, die (noch) nicht durch Messung bzw. Berechnung von GFR und HbA1c zu erfassen war.

4.7.2 Linksventrikulärer Massenindex und LV-Funktion

Die diabetische Kardiomyopathie geht u. a. mit einem erhöhten LVMI sowie systolischer und diastolischer Dysfunktion einher. In unserer Kohorte zeigte sich einmalig, vier Jahre nach Transplantation, ein signifikanter Anstieg der FS (Parameter der systolischen LV-Funktion) allerdings ausgehend von einem Wert, der bereits im Normbereich lag. Hinsichtlich diastolischer LV-Funktion (E/A) und LVMI waren keine signifikanten Veränderungen erkennbar.

In der Literatur gibt es einige kleinere Untersuchungen, die positive Veränderungen linksventrikulärer Parameter nach Transplantation zeigen. Gaber und Wicks et al. [93, 94, 138] haben in einer prospektiven Untersuchung echokardiographisch die kardiale Funktion von 22 Typ-1-Diabetikern nach SPK und 11 nierentransplantierten Typ-1-Diabetikern bis 24 Monate nach Tx untersucht und den Verlauf bei den SPK-Patienten bis zu 3–5 Jahre nach Tx beobachtet. Sowohl die systolische LV-Funktion (FS) als auch die diastolische LV-Funktion (E/A) und die linksventrikuläre Masse hatten sich in der SPK-Gruppe nach Transplantation signifikant gebessert. Fiorina et al. [92] und La Rocca et al. [74] haben in einer retrospektiven Untersuchungen die kardiale Funktion bei 42 bzw. 23 SPK- und 26 bzw. 13 NTx-Patienten mittels Radionuklidventrikulographie analysiert und konnten eine signifikante Verbesserung der diastolischen Funktion bis vier Jahre nach SPK zeigen. Perseghin et al. [139] haben die kardiale Funktion anhand von Kardio-Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) und 31-Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie (31P-MRS) untersucht. In einer Querschnittsanalyse wurden die Befunde von 11 urämischen Diabetikern, 5 urämischen Patienten ohne Diabetes, 16 Typ-1-Diabetikern nach SPK und 11 Typ-1-Diabetikern nach NTx mit 11 NTx-Patienten ohne Diabetes und 13 Gesunden verglichen. Linksventrikulärer Metabolismus und Funktion waren bei SPK-Patienten vergleichbar mit der Kontrollgruppe und besser als bei den urämischen Patienten (Diabetiker und Nicht-Diabetiker). Bei diabetischen NTx-Patienten wurden im Vergleich zu den urämischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern bzgl. LV-Metabolismus ebenfalls bessere Werte erreicht, im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich aber eine Einschränkung sowohl im LV-Metabolismus als auch in der LV-Funktion. Coppelli et al. [140] haben die Echokardiographiefunde von 13 Patienten nach Pankreastransplantation mit 11 Patienten auf der Warteliste vor und sechs Monate nach Transplantation verglichen und nur für die PTx-Patienten eine signifikante Verbesserung für LVMI, Ejektionsfraktion (EF) und E/A zeigen können. Auch Oppert et al. [141] konnten bei 31 SPK-Patienten unserer Klinik nach einem Jahr eine signifikante Verbesserung von E/A und FS feststellen, während die linksventrikulären Diameter unverändert blieben. Es handelte sich um eine prospektive Untersuchung an einem selektierten Patientenkollektiv. Von den insgesamt 82 Patienten, die zwischen Januar 1997 und März 2001 transplantiert wurden, wurden 31 Patienten in die Analyse einbezogen. Bei unserem größeren, in konsekutiver Reihenfolge retrospektiv

untersuchten Kollektiv war die Datenlage zwangsläufig lückenhafter und führte nicht zu einem entsprechenden Ergebnis.

Einschränkungen in der Aussagefähigkeit unserer Analyse mögen dem retrospektiven Design der Untersuchung geschuldet sein, die insbesondere bei der Auswertung der Echokardiographiebefunde mit einer größeren Interobservervariabilität vergesellschaftet sein können. Andererseits sind die Patientenzahlen der bislang publizierten Auswertungen von Echokardiographiebefunden kleiner als die in unserer Untersuchung. Eventuell lässt sich der Effekt, der in kleinen Gruppen gefunden wurde, in einer größeren Kohorte nicht mehr nachweisen, weil er zu gering ist und besser reproduzierbare Nachuntersuchungsmethoden wie z. B. den Einsatz desselben Untersuchers oder die Anwendung einer untersucherunabhängigeren Methode wie z. B. Kardio-MRT erfordert. Letztlich lässt sich am ehesten durch weitere große, prospektive Untersuchungen und / oder noch längere Nachbeobachtungszeiträume klären, ob hier ein positiver Effekt zu erwarten ist oder nicht.

4.7.3 Fettstoffwechsel

Diabetes mellitus ist mit atherogenen Veränderungen in der Zusammensetzung der Lipoproteine vergesellschaftet. In unserer Kohorte konnte nach Transplantation eine signifikante, im Langzeitverlauf anhaltende Verbesserung des Fettstoffwechsels gezeigt werden. Es kam zur Reduktion von Gesamt- und LDL-Cholesterin auf Medianwerte im Norm- bzw. Optimalbereich und zu einem Anstieg der HDL-Cholesterin-Spiegel. Der Chol/HDL-Quotient, als aussagekräftiger Parameter zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos, war im Verlauf nach Transplantation bei einer signifikant höheren Anzahl an Patienten im Normbereich als vor Transplantation. Auch die medianen Serumspiegel für Triglyceride fielen nach Transplantation signifikant ab. Gleichzeitig stieg die Anzahl der Patienten, die medikamentös mit Lipidsenkern behandelt wurden.

Neben den Effekten der medikamentösen Therapie mit Lipidsenkern ist durchaus auch von einem positiven Einfluss der Transplantation selber auszugehen. Mehrere Autoren bestätigen, dass mit der Normalisierung des Glukosestoffwechsels durch ein funktionierendes Pankreas-transplantat eine signifikante Verbesserung des Fettstoffwechsels eintritt. Luan et al. [88] verglichen 44 SPK-Patienten mit 30 NTx-Patienten und fanden nur für die Gruppe der SPK-Patienten eine signifikante Reduktion des Gesamtcholesterins nach Transplantation. Davenport et al. [86] haben 58 SPK-Patienten untersucht und konnten ebenfalls einen signifikanten Abfall von Gesamtcholesterin und Triglyceriden nach Transplantation feststellen. Lauria et al. [89] untersuchten 53 Typ-1-Diabetiker, die sich einer Pankreastransplantation unterzogen (42 SPK und 11 PTA) und die jeweils keine Lipidsenker einnahmen. In der Gruppe der SPK-Patienten wurde nach Transplantation eine signifikante Reduktion von Gesamtcholesterin, LDL-

Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin und Triglyceriden nachgewiesen, während die HDL-Cholesterin-Spiegel unverändert blieben.

Die signifikante Reduktion der Lipoprotein (a)-Spiegel [Lp(a)] und der signifikante Anstieg des Anteils an Patienten mit einem Lp(a) \leq 30 mg/dl nach Transplantation in unserer Kohorte ist insofern bemerkenswert, als dieses Lipoprotein diätetisch oder medikamentös kaum beeinflussbar ist. Lp(a)-Spiegel $>$ 30 mg/dl wurden als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Typ-1-Diabetikern identifiziert [142]. In der DCCT [143] wurden in der Gruppe der intensiviert therapierten Typ-1-Diabetiker signifikant niedrigere Lp(a)-Spiegel gemessen, als in der Gruppe der konventionell therapierten Patienten. Kein Unterschied fand sich zwischen den intensiviert therapierten Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Der prozentuale Anteil an Patienten mit einem Lp(a) $>$ 30mg/dl unterschied sich zwischen den drei Gruppen nicht signifikant. In der Literatur fand sich keine Untersuchung, die ebenfalls den Verlauf der Lp(a)-Spiegel nach SPK analysierte.

4.7.4 Fibrinogen

Diabetes mellitus geht mit proinflammatorischen und prothrombotischen Veränderungen einher [13, 17, 19]. Erhöhte Fibrinogen-Spiegel führen u. a. zu erhöhter Thrombogenität und sind als Akute-Phase-Protein Ausdruck von Inflammation. In unserer Kohorte waren die Fibrinogen-Spiegel zum Zeitpunkt der Transplantation im oberen Normbereich, fielen aber nach Transplantation signifikant ab. Coppelli et al. [140] fanden in ihrer Untersuchung von Pankreas-transplantierten nach sechs Monaten ebenfalls eine signifikante Reduktion der Fibrinogen-Spiegel. Fiorina et al. [85] haben in einer Querschnittsanalyse atherosklerotische Risikofaktoren bei Typ-1-Diabetikern nach SPK vs. NTx untersucht und in der Gruppe der SPK-Patienten signifikant niedrigere Spiegel für Homocystein, von-Willebrand-Faktor und D-Dimere gefunden als in der NTx-Gruppe. Die Fibrinogen-Spiegel waren in der SPK-Gruppe ebenfalls niedriger, statistisch war der Unterschied allerdings nicht signifikant. In allen Untersuchungen fielen die Fibrinogen-Spiegel von Ausgangswerten, die bereits im oberen Normbereich waren. Wie ausgeprägt die Wirkung dieser Veränderung auf das Gesamtrisiko ist, lässt sich aktuell nicht abschätzen. Wohl aber wird die These einer allgemeinen Verbesserung des atherosklerotischen Risikoprofils zusammen mit den oben genannten anderen Faktoren unterstützt.

4.7.5 Body-Mass-Index

Der mediane BMI lag in unserer Kohorte vor Transplantation im Bereich des Normalgewichts. Nach Transplantation war ein signifikanter Anstieg zu beobachten, wobei der Median weiterhin im Normbereich blieb. Zurückgeführt wird die Gewichtszunahme nach SPK hauptsächlich auf die verbesserte Utilisation der Glukose. Außerdem sind verstärktes Hungergefühl und

Gewichtszunahme häufige Nebenwirkungen einer Therapie mit Steroiden. Auch Davenport et al. [86] fanden in ihrer Untersuchung einen signifikanten Anstieg des Körpergewichts nach Pankreas- und Nierentransplantation. Larsen et al. [144] beobachteten ebenfalls einen Anstieg des BMI nach Pankreastransplantation, der aber statistisch nicht signifikant war. Da sich der BMI auch nach Transplantation im Bereich des Normalgewichts befand, ist von einem Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil unserer Patienten nicht auszugehen.

4.8 Ausblick

Die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation führt zu einer Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils. Für anhaltend positive Effekte der Transplantation auch im Langzeitverlauf ist eine gute Organfunktion sicherlich entscheidend. Waki et al. [145] haben die UNOS-Datenbank hinsichtlich Pankreastransplantatüberleben nach SPK bei Patienten, die zwischen 1987 und 2007 transplantiert wurden, analysiert. Aufgrund der Weiterentwicklungen in der Immunsuppression und der chirurgischen Technik konnte bis 1995 eine signifikante Verbesserung der Pankreasüberlebensraten festgestellt werden. Seitdem haben sich die Überlebensraten, zumindest in den großen Sammelstatistiken, nicht wesentlich gebessert. Im ersten Jahr nach Transplantation ist technisches Versagen häufigste Ursache des Transplantatversagens. Danach ist das Hauptproblem die chronische Rejektion, für die es nach wie vor keine effektive Therapie gibt. Auch in unserer Kohorte war bei mindestens fünf Patienten die chronische Rejektion Ursache des PTx-Verlusts und damit an zweiter Stelle nach DWFG. Vier Patienten verloren ihr Nierentransplantat aufgrund chronischer Rejektion, ebenfalls an zweiter Stelle nach DWFG. Damit verbunden ist hochwahrscheinlich auch die Stagnation bzw. erneute Verschlechterung des kardiovaskulären Risikoprofils dieser Patienten.

Es besteht weiterhin ein dringender Bedarf an prospektiven Untersuchungen großer Kollektive zu den Langzeiteffekten der kombinierten Pankreas- und Nierentransplantation, insbesondere hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils. Darüber hinaus ist die Entwicklung effektiver Therapieansätze des chronischen Transplantatversagen von enormer Relevanz.

5 Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Ereignisse sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit Diabetes mellitus. Die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation ist ein etabliertes Verfahren in der Therapie von Typ-1-Diabetikern mit (prä)terminaler Niereninsuffizienz, das hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils und des Patientenüberlebens sowohl der alleinigen Nierentransplantation als auch der Dialysetherapie im Langzeitverlauf überlegen ist. Die positiven Effekte bezüglich einer Stabilisierung und Rückbildung von diabetischen Organschäden machen sich allerdings erst frühestens fünf Jahre nach Transplantation bemerkbar. Bislang gibt es nur wenige Untersuchungen, die einen Langzeitverlauf von mehr als fünf Jahren nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation analysiert haben.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden die Daten von 90 Typ-1-Diabetiker nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie Patienten- und Organüberleben analysiert. Die Transplantationen fanden zwischen April 1995 und Juni 2000 statt, der Nachbeobachtungszeitraum endete am 31. Dezember 2007 und umfasste im Median mehr als 9 Jahre. Mögliche Einflussfaktoren auf das Patienten- und Organüberleben sowie auf die Blutdruckregulation in der 24-Stunden-Messung wurden identifiziert.

Das 1-, 5- und 10-Jahresüberleben für die Patienten betrug 98 %, 93 % und 87 %, für das Pankreastransplantat 89 %, 83 % und 75 % und für das Nierentransplantat 97 %, 87 % und 79 %. Ein Empfängeralter ≥ 45 Jahre, die Diagnose einer KHK vor Transplantation und initiales Pankreastransplantatversagen waren negative Einflussfaktoren für das Patientenüberleben. Stattgehabte Rejektionen im ersten Jahr nach Transplantation waren negativer Einflussfaktor für Pankreastransplantatversagen und die Faktoren weibliches Empfänger-Geschlecht, präemptive Transplantation, Diagnose einer KHK vor Transplantation und initiales Pankreastransplantatversagen waren negative Einflussfaktoren für Nierentransplantatversagen.

Nach der Transplantation konnte mittels 24-Stunden-Blutdruckmessungen eine Verbesserung der Blutdruckeinstellung hin zu Werten im Zielbereich von $< 130/80$ mmHg bei gleichzeitiger Reduktion der antihypertensiven Medikation nachgewiesen werden. Das Verhältnis Dipper / Non-Dipper änderte sich nicht. Negative Einflussfaktoren auf den Blutdruck waren eine verzögerte NTx-Funktionsaufnahme, stattgehabte Rejektionen im ersten Jahr nach Transplantation und ein oder mehrere Umstellungen in der Immunsuppression zwischen CyA und Tacrolimus, während eine Diabetesdauer ≥ 25 Jahre und eine Dialysezeit ≥ 18 Monate mit einer günstigeren Blutdruckeinstellung vergesellschaftet waren. Auch im Bereich des Fettstoffwechsels waren nach Transplantation signifikante Verbesserungen zu erkennen. Es kam

zu einer Reduktion sowohl von Gesamt- und LDL-Cholesterin als auch von Triglyceriden sowie Lipoprotein (a), während die HDL-Cholesterin-Spiegel anstiegen. Es fand eine Verschiebung des Chol/HDL-Quotienten hin zum angestrebten Zielbereich von < 5 statt. Zusätzlich gab es Hinweise auf eine Verbesserung des atherosklerotischen Risikoprofils hinsichtlich prothrombotischer und proinflammatorischer Parameter. Der Body-Mass-Index stieg zwar nach Transplantation signifikant an, blieb im Median aber im Bereich für Normgewichtige. Keine wesentlichen Veränderungen konnten im Hinblick auf echokardiographische Parameter der systolischen und diastolischen LV-Funktion und den LVMI nachgewiesen werden.

Zusammenfassend betrachtet kommt es nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation zu einer Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils, welche auch im Langzeitverlauf stabil bleibt. Ursächlich für die Verbesserungen sind wahrscheinlich u. a. die positiven Effekte durch die Normalisierung der Glukosehomöostase. Es besteht weiterhin großer Bedarf an prospektiven Untersuchungen zum Langzeitverlauf nach Pankreas- bzw. kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation. Bei Bestätigung vor allem des signifikanten positiven Effekts der Pankreastransplantation auf das kardiovaskuläre Risikoprofil mit entsprechender Verbesserung der Überlebensraten bei Typ-1-Diabetikern wäre, in ausgewählten Fällen, eine Erweiterung der Indikationsstellung zur alleinigen Pankreas-transplantation zu diskutieren, wenn eine sichere und langfristige Funktion der transplantierten Organe gewährleistet werden kann.

7. Literaturverzeichnis

1. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. 1999. (Accessed July 30, 2010, at http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf)
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1):S11-S61.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1047-1053.
4. Giani G, Janka HU, Hauner H, et al. W. A. Scherbaum, W. Kiess. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. 2004. (Accessed June 18, 2010, at http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Epidemiologie_Update_2004.pdf)
5. Schulze MB, Rathmann W, Giani G, Joost HG. Diabetesprävalenz: Verlässliche Schätzungen stehen noch aus. *Deutsches Ärzteblatt* 2010; 107(36):A1694-A1696.
6. Eehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A. Epidemiological perspectives on type 1 diabetes in childhood and adolescence in germany: 20 years of the Baden-wuerttemberg Diabetes Incidence Registry (DIARY). *Diabetes Care* 2010; 33(2):338-340.
7. Cordell HJ, Todd JA. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet.* 1995; 11(12):499-504.
8. Ronningen KS, Keiding N, Green A. Correlations between the incidence of childhood-onset type I diabetes in Europe and HLA genotypes. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 3):B51-B59.
9. Pitkaniemi J, Onkamo P, Tuomilehto J, Arjas E. Increasing incidence of Type 1 diabetes - role for genes? *BMC.Genet.* 2004; 5:5.
10. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N.Engl.J.Med.* 2000; 342(5):301-307.
11. Muhlhauser I, Sawicki PT, Blank M, et al. Prognosis of persons with type 1 diabetes on intensified insulin therapy in relation to nephropathy. *J.Intern.Med.* 2000; 248(4):333-341.
12. Riede UN, Schaefer HE, Rohrbach R. Störungen des Stoffwechsels. In: Riede UN, Schaefer HE, Editors. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Stuttgart; New York: Thieme, 1993:78-127.
13. Retnakaran R, Zinman B. Type 1 diabetes, hyperglycaemia, and the heart. *Lancet* 2008; 371(9626):1790-1799.

14. Wingard DL, Barrett-Connor E. Heart Disease and Diabetes. In: Harris MI, Cowie CC, Stern MP, et al., Editors. Diabetes in America. Bethesda, MD: National Diabetes Data Group of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 1995:429-448.
15. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Diabetes Care 1996; 19(7):689-697.
16. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. Am.J.Cardiol. 1987; 59(8):750-755.
17. Libby P, Nathan DM, Abraham K, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. Circulation 2005; 111(25):3489-3493.
18. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. Br.Med.J.(Clin.Res.Ed) 1987; 294(6588):1651-1654.
19. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002; 287(19):2570-2581.
20. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. Nephropathy in diabetes. Diabetes Care 2004; 27(Suppl 1):S79-S83.
21. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jorgensen K. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. Diabetologia 2008; 51(4):554-561.
22. de Boer I, Kestenbaum B, Rue TC, et al. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. Arch.Intern.Med. 2008; 168(17):1867-1873.
23. Ronnback M, Fagerudd J, Forsblom C, et al. Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes. Circulation 2004; 110(9):1076-1082.
24. Holl RW, Pavlovic M, Heinze E, Thon A. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. Analysis of 1,011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescents and young adults. Diabetes Care 1999; 22(7):1151-1157.
25. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. Diabetes Care 2003; 26(3):810-818.
26. Mathes P, Thiery J. The role of lipid metabolism in the prevention of coronary heart disease. Z.Kardiol. 2005; 94 Suppl 3:III/43-III/55.

27. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur.J.Cardiovasc.Prev.Rehabil.* 2007; 14(Suppl 2):E1-40.
28. Heitzer T, Meinertz T. Prevention of coronary heart disease: smoking. *Z.Kardiol.* 2005; 94 Suppl 3:III/30-III/42.
29. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004. (Accessed August 5, 2010, at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/smokeuse/pdf/TOC.pdf>)
30. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67(5):968-977.
31. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113(6):898-918.
32. Wirth A, Gohlke H. Role of body weight for the prevention of coronary heart disease. *Z.Kardiol.* 2005; 94 Suppl 3:III/22-III/29.
33. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16(2):434-444.
34. Tschöpe D, Stratmann B, Standl E, et al. Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus. 2006. (Accessed August 2, 2010, at http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Herz_Update_2006.pdf)
35. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010; 33(2):434-441.
36. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(5):1553-1579.
37. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48(1):164-171.
38. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009; 119(22):2886-2893.

39. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115(25):3213-3223.
40. Carugo S, Giannattasio C, Calchera I, et al. Progression of functional and structural cardiac alterations in young normotensive uncomplicated patients with type 1 diabetes mellitus. *J.Hypertens.* 2001; 19(9):1675-1680.
41. Di Cori A, Di Bello V, Miccoli R, et al. Left ventricular function in normotensive young adults with well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Am.J.Cardiol.* 2007; 99(1):84-90.
42. Palmieri V, Capaldo B, Russo C, et al. Uncomplicated type 1 diabetes and preclinical left ventricular myocardial dysfunction: insights from echocardiography and exercise cardiac performance evaluation. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 2008; 79(2):262-268.
43. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002; 98(1-2):33-39.
44. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241(19):2035-2038.
45. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: The search for a unifying hypothesis. *Circ.Res.* 2006; 98(5):596-605.
46. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs.1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG - Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Pankreastransplantation. 2010. (Accessed May 16, 2011, at <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliOrgaPankreas20101208.pdf>)
47. Guessner RW, Sutherland DE, Guessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am.J.Transplant.* 2004; 4(12):2018-2026.
48. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, et al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003; 290(21):2817-2823.
49. 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):827-837.
50. Guessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin.Transplant.* 2005; 19(4):433-455.
51. Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS. One hundred pancreas transplants at a single institution. *Ann.Surg.* 1984; 200(4):414-440.

52. Hopt UT, Busing M, Schareck WD, Becker HD. The management of exocrine pancreatic secretion - a central problem of allogeneic pancreas transplantation. *Chirurg* 1992; 63(3):186-192.
53. Dieterle C, Brendel MD, Seissler J, et al. Therapy of diabetes mellitus. Pancreas transplantation, islet transplantation, stem cell and gene therapy. *Internist (Berl)* 2006; 47(5):489-501.
54. Cook K, Sollinger HW, Warner T, Kamps D, Belzer FO. Pancreaticocystostomy: an alternative method for exocrine drainage of segmental pancreatic allografts. *Transplantation* 1983; 35(6):634-636.
55. Sollinger HW, Cook K, Kamps D, Glass NR, Belzer FO. Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation. *Transplant.Proc.* 1984; 16(3):749-751.
56. Larsen JL. Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocr.Rev.* 2004; 25(6):919-946.
57. Del Pizzo JJ, Jacobs SC, Bartlett ST, Sklar GN. Urological complications of bladder-drained pancreatic allografts. *Br.J.Urol.* 1998; 81(4):543-547.
58. Hickey DP, Bakthavatsalam R, Bannon CA, et al. Urological complications of pancreatic transplantation. *J.Urol.* 1997; 157(6):2042-2048.
59. Orsenigo E, Cristallo M, Soggi C, et al. Urological complications after simultaneous renal and pancreatic transplantation. *Eur.J.Surg.* 2002; 168(11):609-613.
60. Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Egidi MF, et al. A prospective comparison of simultaneous kidney-pancreas transplantation with systemic-enteric versus portal-enteric drainage. *Ann.Surg.* 2001; 233(6):740-751.
61. Petruzzo P, Lefrancois N, Berthillot C, et al. Impact of pancreatic venous drainage site on long-term patient and graft outcome in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin.Transplant.* 2008; 22(1):107-112.
62. Boggi U, Vistoli F, Del CM, et al. Retroperitoneal pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *Transplant.Proc.* 2004; 36(3):571-574.
63. Cohen DJ, St ML, Christensen LL, Bloom RD, Sung RS. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995-2004. *Am.J.Transplant.* 2006; 6(Part 2):1153-1169.
64. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann.Surg.* 2001; 233(4):463-501.
65. Bechstein WO, Malaise J, Saudek F, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. *Transplantation* 2004; 77(8):1221-1228.

66. Malaise J, Saudek F, Boucek P, et al. Tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: the EURO-SPK 3-year results. *Transplant.Proc.* 2005; 37(6):2843-2845.
67. Odorico JS, Pirsch JD, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Sollinger HW. A study comparing mycophenolate mofetil to azathioprine in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 1998; 66(12):1751-1759.
68. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am.J.Transplant.* 2006; 6(Part 2):1111-31.
69. Stratta RJ. Immunosuppression in pancreas transplantation: progress, problems and perspective. *Transplant immunology* 1998; 6(2):69-77.
70. Zhang R, Florman S, Devidoss S, et al. The long-term survival of simultaneous pancreas and kidney transplant with basiliximab induction therapy. *Clin.Transplant.* 2007; 21(5):583-589.
71. Gallon LG, Winoto J, Chhabra D, et al. Long-term renal transplant function in recipient of simultaneous kidney and pancreas transplant maintained with two prednisone-free maintenance immunosuppressive combinations: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation* 2007; 83(10):1324-1329.
72. Gruessner RW, Kandaswamy R, Humar A, Gruessner AC, Sutherland DE. Calcineurin inhibitor- and steroid-free immunosuppression in pancreas-kidney and solitary pancreas transplantation. *Transplantation* 2005; 79(9):1184-1189.
73. Kaufman DB, Leventhal JR, Gallon LG, Parker MA. Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation comparison with rabbit antithymocyte globulin induction - long-term results. *Am.J.Transplant.* 2006; 6(2):331-339.
74. La Rocca E, Fiorina P, Di CV, et al. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int.* 2001; 60(5):1964-1971.
75. Morath C, Zeier M, Dohler B, et al. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2008; 19(8):1557-1563.
76. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001; 71(1):82-90.
77. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann.Surg.* 2009; 250(4):618-630.
78. Tyden G, Bolinder J, Solders G, et al. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67(5):645-648.

79. Rayhill SC, D'Alessandro AM, Odorico JS, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: is there a difference in survival? *Ann.Surg.* 2000; 231(3):417-423.
80. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am.J.Kidney Dis.* 2003; 41(2):464-470.
81. Becker BN, Brazy PC, Becker YT, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000; 57(5):2129-2135.
82. Biesenbach G, Konigsrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl.Int.* 2005; 18(9):1054-1060.
83. Orsenigo E, Socci C, Fiorina P, et al. Cardiovascular benefits of simultaneous pancreas-kidney transplant versus kidney alone transplant in diabetic patients. *Transplant.Proc.* 2005; 37(8):3570-3571.
84. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl JW, et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(5):906-911.
85. Fiorina P, La RE, Venturini M, et al. Effects of kidney-pancreas transplantation on atherosclerotic risk factors and endothelial function in patients with uremia and type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50(3):496-501.
86. Davenport C, Hamid N, O'Sullivan EP, et al. The impact of pancreas and kidney transplant on cardiovascular risk factors (analyzed by mode of immunosuppression and exocrine drainage). *Clin.Transplant.* 2009; 23(5):616-620.
87. Elliott MD, Kapoor A, Parker MA, et al. Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. *Circulation* 2001; 104(5):563-569.
88. Luan FL, Miles CD, Cibrik DM, Ojo AO. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus. *Transplantation* 2007; 84(4):541-544.
89. Lauria MW, Figueiro JM, Machado LJ, et al. The impact of functioning pancreas-kidney transplantation and pancreas alone transplantation on the lipid metabolism of statin-naive diabetic patients. *Clin.Transplant.* 2009; 23(2):199-205.
90. Cashion AK, Hathaway DK, Milstead EJ, Reed L, Gaber AO. Changes in patterns of 24-hr heart rate variability after kidney and kidney-pancreas transplant. *Transplantation* 1999; 68(12):1846-1850.
91. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann.Neurol.* 1997; 42(5):727-736.

92. Fiorina P, La RE, Astorri E, et al. Reversal of left ventricular diastolic dysfunction after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic uremic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(12):1804-1810.
93. Gaber AO, Wicks MN, Hathaway DK, Burlew BS. Sustained improvements in cardiac geometry and function following kidney-pancreas transplantation. *Cell Transplant*. 2000; 9(6):913-918.
94. Wicks MN, Hathaway DK, Shokouh-Amiri MH, et al. Sustained improvement in cardiac function 24 months following pancreas-kidney transplant. *Transplant.Proc.* 1998; 30(2):333-334.
95. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B, Zehrer JL, Savik K. Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation* 2000; 70(12):1736-1746.
96. Knoll GA, Nichol G. Dialysis, kidney transplantation, or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: a decision analysis of treatment options. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2003; 14(2):500-515.
97. Sureshkumar KK, Patel BM, Markatos A, Nghiem DD, Marcus RJ. Quality of life after organ transplantation in type 1 diabetics with end-stage renal disease. *Clin.Transplant.* 2006; 20(1):19-25.
98. Douzjian V, Ferrara D, Silvestri G. Treatment strategies for insulin-dependent diabetics with ESRD: a cost-effectiveness decision analysis model. *Am.J.Kidney Dis.* 1998; 31(5):794-802.
99. Douzjian V, Escobar F, Kupin WL, Venkat KK, Abouljoud MS. Cost-utility analysis of living-donor kidney transplantation followed by pancreas transplantation versus simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin.Transplant.* 1999; 13:51-58.
100. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch.Intern.Med.* 2009; 169(14):1307-1316.
101. Chan NN, Vallance P, Colhoun HM. Endothelium-dependent and -independent vascular dysfunction in type 1 diabetes: role of conventional risk factors, sex, and glycemic control. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2003; 23(6):1048-1054.
102. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, et al. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51(8):2637-2641.
103. Larsen JR, Brekke M, Bergengen L, et al. Mean HbA1c over 18 years predicts carotid intima media thickness in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(4):776-779.
104. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med.* 2003; 348(23):2294-2303.

105. Aepfelbacher FC, Yeon SB, Weinrauch LA, D'Elia J, Burger AJ. Improved glycemic control induces regression of left ventricular mass in patients with type 1 diabetes mellitus. *Int.J.Cardiol.* 2004; 94(1):47-51.
106. Grandi AM, Piantanida E, Franzetti I, et al. Effect of glycemic control on left ventricular diastolic function in type 1 diabetes mellitus. *Am.J.Cardiol.* 2006; 97(1):71-76.
107. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, et al. Relation of hemoglobin A1c to left ventricular relaxation in patients with type 1 diabetes mellitus and without overt heart disease. *Am.J.Cardiol.* 2003; 91(12):1514-7.
108. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41(4):416-423.
109. Larsen JR, Sjöholm H, Berg TJ, et al. Eighteen years of fair glycemic control preserves cardiac autonomic function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(4):963-966.
110. Paterson AD, Rutledge BN, Cleary PA, Lachin JM, Crow RS. The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2007; 30(8):2107-2112.
111. Morath C, Schmied B, Mehrabi A, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes. *Clin.Transplant.* 2009; 23(Suppl 21):115-120.
112. Young BY, Gill J, Huang E, et al. Living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant in type I diabetics: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol.* 2009; 4(4):845-852.
113. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann.Intern.Med.* 2003; 139(2):137-147.
114. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111(5):697-716.
115. Middeke M. *Arterielle Hypertonie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005.
116. Oberleithner H. Salz- und Wasserhaushalt. In: Klinker R, Silbernagl S, Editors. *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1994:331-356.
117. Radermacher J, Meiners M, Bramlage C, et al. Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension in renal transplant patients treated with cyclosporin A versus FK 506. *Transpl.Int.* 1998; 11(1):3-10.

118. Nikutta P, Trappe HJ. Das Herz in Bewegung: Echokardiographie. In: Werdan K, Trappe HJ, Zerkowski HR, Editors. Das Herzbuch. München: Urban & Fischer Verlag, 2003:107-138.
119. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am.J.Cardiol.* 1987; 59(9):956-960.
120. Waki K, Terasaki PI. Kidney graft and patient survival with and without a simultaneous pancreas utilizing contralateral kidneys from the same donor. *Diabetes Care* 2006; 29(7):1670-1672.
121. Orsenigo E, Socci C, Fiorina P, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: short- and long-term results. *Transplant.Proc.* 2004; 36(3):586-588.
122. Schaffer M, Wunsch A, Michalski S, et al. Morbidity and mortality of kidney and pancreas transplantation. Analysis of 810 transplantations at one center. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2007; 132(44):2318-2322.
123. Silbiger S, Neugarten J. Gender and human chronic renal disease. *Gend.Med.* 2008; 5(Suppl 1):S3-S10.
124. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2003; 14(9):2387-2394.
125. Marcen R, Morales JM, Fernandez-Rodriguez A, et al. Long-term graft function changes in kidney transplant recipients. *NDT.Plus.* 2010; 3(Suppl 2):ii2-ii8.
126. Schenker P, Vonend O, Kruger B, et al. Long-term results of pancreas transplantation in patients older than 50 years. *Transpl.Int.* 2011; 24(2):136-142.
127. Sampaio MS, Reddy PN, Kuo HT, et al. Obesity was associated with inferior outcomes in simultaneous pancreas kidney transplant. *Transplantation* 2010; 89(9):1117-1125.
128. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, et al. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2002; 13(5):1358-1364.
129. Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, Crespo M, Fernandez-Cruz L. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2005; 20(Suppl 2):ii25-ii32, ii62.
130. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, et al. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am.J.Transplant.* 2008; 8(5):975-983.
131. Arbogast H, Malaise J, Illner WD, et al. Rejection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2005; 20(Suppl 2):ii11-7, ii62.

132. Drognitz O, Benz S, Pfeffer F, et al. Long-term follow-up of 78 simultaneous pancreas-kidney transplants at a single-center institution in Europe. *Transplantation* 2004; 78(12):1802-1808.
133. Marx MA, Gardner SF, Ketel BL. Diurnal blood pressure variation in kidney-pancreas transplant recipients. *Am.J.Hypertens.* 1996; 9(8):823-827.
134. Haydar AA, Covic A, Jayawardene S, et al. Insights from ambulatory blood pressure monitoring: diagnosis of hypertension and diurnal blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77(6):849-853.
135. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am.J.Kidney Dis.* 2004; 43(6):1071-1081.
136. Hricik DE, Chareandee C, Knauss TC, Schulak JA. Hypertension after pancreas-kidney transplantation: role of bladder versus enteric pancreatic drainage. *Transplantation* 2000; 70(3):494-496.
137. Secchi A, Malaise J, Caldara R. Metabolic results 3 years after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2005; 20(Suppl 2):ii18-24, ii62.
138. Gaber AO, el-Gebely S, Sugathan P, et al. Early improvement in cardiac function occurs for pancreas-kidney but not diabetic kidney-alone transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59(8):1105-1112.
139. Perseghin G, Fiorina P, De CF, et al. Cross-sectional assessment of the effect of kidney and kidney-pancreas transplantation on resting left ventricular energy metabolism in type 1 diabetic-uremic patients: a phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2005; 46(6):1085-1092.
140. Coppelli A, Giannarelli R, Mariotti R, et al. Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type 1 diabetic patients. *Transplantation* 2003; 76(6):974-976.
141. Oppert M, Schneider U, Bocksch W, et al. Improvement of left ventricular function and arterial blood pressure 1 year after simultaneous pancreas kidney transplantation. *Transplant.Proc.* 2002; 34(6):2251-2252.
142. Kollerits B, Auinger M, Reisig V, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of cardiovascular disease in a prospectively followed cohort of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(7):1661-1663.
143. Purnell JQ, Marcovina SM, Hokanson JE, et al. Levels of lipoprotein(a), apolipoprotein B, and lipoprotein cholesterol distribution in IDDM. Results from follow-up in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44(10):1218-1226.
144. Larsen JL, Colling CW, Ratanasuwan T, et al. Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(7):1706-1711.

145. Waki K, Terasaki PI, Kadowaki T. Long-term pancreas allograft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation by era: UNOS registry analysis. *Diabetes Care* 2010; 33(8):1789-1791.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Dagmar Voelker, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das kardiovaskuläre Risikoprofil nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation bei Typ-1-Diabetikern“ selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Kahl bedanken, der mir jederzeit ein geduldiger und konstruktiver Ansprechpartner war.

Frau Dr. med. Anne Krüger und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Michael Oppert danke ich für ihre Unterstützung vor allem in der Anfangsphase dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt Herrn Ingo Steffen, der mir in allen Fragen zur statistischen Auswertung und graphischen Darstellung zur Seite stand.

Lebenslauf

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