

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Simultane Pankreas-Nieren-Transplantation bei Diabetes mellitus Typ 1 –
Eine Analyse der frühen postoperativen Komplikationen im Hinblick auf
empfängerspezifische Faktoren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Konstanze Schnell
aus Berlin

Gutachter/in:

1. Prof. Dr. med. J. Pratschke
2. Prof. Dr. med. D. Uhlmann
3. Prof. Dr. med. J. Sehouli

Datum der Promotion: 19. November 2010

Meiner Mutter gewidmet,
in großer Dankbarkeit für ihre grenzenlose Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
1.1 DIE PANKREASTRANSPLANTATION	1
1.1.1 <i>Entwicklung und Arten der Pankreastransplantation</i>	1
1.1.2 <i>Zahlen zur Pankreastransplantation</i>	2
1.1.3 <i>Fortschritte in der Pankreastransplantation</i>	4
1.2 DIABETES MELLITUS UND SEINE FOLGEN	9
1.2.1 <i>Diabetes mellitus Typ 1</i>	9
1.2.2 <i>Diabetische Spätkomplikationen</i>	11
1.3 BEDEUTUNG DER SIMULTANEN PANKREAS-NIEREN-TRANSPLANTATION IN DER THERAPIE DES TYP-1- DIABETES	12
1.4 DIE SPK AM VIRCHOW-KLINIKUM.....	14
1.5 ZIEL DER ARBEIT.....	15
2 MATERIAL UND METHODEN.....	17
2.1 STUDIENDESIGN	17
2.2 PATIENTEN	18
2.2.1 <i>Evaluierung für eine SPK am Virchow-Klinikum</i>	19
2.2.2 <i>Ausschlusskriterien für eine Transplantation am Virchow-Klinikum</i>	20
2.2.3 <i>Patientenkollektiv der Organempfänger dieser Studie</i>	20
2.2.4 <i>Spenderkollektiv dieser Studie</i>	21
2.2.5 <i>Transplantationsverlauf am Virchow-Klinikum</i>	22
2.3 DATENERFASSUNG	24
2.4 STUDIENINHALT	25
2.4.1 <i>Definition der postoperativen Komplikationen</i>	25
2.4.2 <i>Definition der zu untersuchenden Merkmale</i>	27
2.4.3 <i>Detaillierte Beschreibung der untersuchten Variablen</i>	28
2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG	33
3 ERGEBNISSE	34
3.1 ÜBERSICHT.....	34
3.2 AUSWERTUNG	37
3.2.1 <i>Alter</i>	37
3.2.2 <i>Geschlecht</i>	39
3.2.3 <i>Blutgruppe</i>	40
3.2.4 <i>Diabetesdauer</i>	41
3.2.5 <i>Polyneuropathie</i>	43
3.2.6 <i>Präoperativer Nierenstatus</i>	44
3.2.7 <i>Dauer der Dialyse</i>	45

Inhaltsverzeichnis

3.2.8	<i>Kardiale Vorbelastung</i>	47
3.2.9	<i>Arteriosklerose</i>	49
3.2.10	<i>Body-Mass-Index</i>	50
3.2.11	<i>Fettstoffwechselstörungen</i>	52
3.2.12	<i>Operationsdauer</i>	53
3.2.13	<i>Intraoperative Transfusionen</i>	55
3.2.14	<i>Alter des Organspenders</i>	56
3.2.15	<i>C-reaktives Protein</i>	58
3.2.16	<i>Induktionstherapie</i>	60
3.2.17	<i>Primäre Immunsuppression</i>	61
4	DISKUSSION	66
4.1	<i>EINLEITUNG</i>	66
4.2	<i>ALLGEMEINE MERKMALE UND VORERKRANKUNGEN</i>	66
4.2.1	<i>Übersicht</i>	66
4.2.2	<i>Allgemeine Empfängermerkmale</i>	67
4.2.3	<i>Grundkrankheit</i>	70
4.2.4	<i>Nierenfunktion</i>	72
4.2.5	<i>Herz-Kreislaufsystem</i>	73
4.2.6	<i>Metabolischer Status</i>	75
4.3	<i>OPERATIVER VERLAUF</i>	77
4.3.1	<i>Operationsdauer</i>	77
4.3.2	<i>Intraoperative Transfusionen</i>	78
4.3.3	<i>Alter des Organspenders</i>	78
4.4	<i>POSTOPERATIVER VERLAUF</i>	80
4.4.1	<i>Übersicht</i>	80
4.4.2	<i>C-reaktives Protein</i>	80
4.4.3	<i>Immunsuppression</i>	81
5	ZUSAMMENFASSUNG	86
6	LITERATURVERZEICHNIS	89
7	ANHANG	99
7.1	<i>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</i>	99
7.2	<i>TABELLENVERZEICHNIS</i>	100
7.3	<i>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</i>	102
7.4	<i>SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</i>	104
7.5	<i>CURRICULUM VITAE</i>	105
7.6	<i>PUBLIKATIONSLISTE</i>	106
7.7	<i>DANKSAGUNG</i>	107

1 Einleitung

1.1 Die Pankreastransplantation

1.1.1 Entwicklung und Arten der Pankreastransplantation

Die weltweit erste Transplantation einer Bauchspeicheldrüse wurde 1966 von den Dres. Kelly und Lillehei an der University of Minnesota an einer 28jährigen Patientin durchgeführt. Direkt postoperativ kam es zu einem Abfall des Blutzuckers, jedoch verstarb sie drei Monate später an einer Lungenarterienembolie ¹. In Deutschland erfolgte der Eingriff erstmalig 1979 im Münchener Universitätsklinikum Großhadern ². War die Pankreastransplantation anfangs noch durch hohe Mortalitäts- und Morbiditätsraten samt schlechter Organfunktion gekennzeichnet ³⁻⁵, hat sie in den letzten Jahren zunehmend Bedeutung in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 erlangt ^{6,7}. Inzwischen gibt es verschiedene etablierte Operationsmethoden, die die konservativen Therapiemethoden für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 erfolgreich ergänzen ⁵. Eine Transplantation stellt eine kausale Behandlung der Grundkrankheit Diabetes mellitus dar. Ziel sind eine Normalisierung des Glukosestoffwechsels ohne Bedarf von exogenem zugeführtem Insulin sowie eine Prävention weiterer Spätkomplikationen des Diabetes mellitus ^{3,8,9}.

Seit 1966 sind drei unterschiedliche Möglichkeiten einer Pankreastransplantation angewendet worden: die alleinige Pankreastransplantation (PTA = pancreas transplant alone), die Pankreastransplantation nach vorheriger Nierentransplantation (PAK = pancreas after kidney transplant) und die simultane Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK = simultane pancreas-kidney transplantation) ⁵.

Die alleinige Pankreastransplantation (PTA) ist zumeist Typ-1-Diabetikern mit häufigen und schweren Episoden von Hyper-, Hypoglykämie oder Ketoazidosen und früh einsetzenden diabetischen Folgeschäden bei erhaltener Eigennierenfunktion mit einer Clearance von über 70 ml/min vorbehalten ¹⁰. Der Eingriff ist mit ca. 5% die am wenigsten angewandte und umstrittenste der drei Varianten. Dem Vorteil einer verbesserten postoperativen Lebensqualität stehen bei relativ jungen und gesunden Patienten das Risiko einer komplikationsträchtigen Operation und die notwendige Immunsuppression gegenüber ⁵.

Einleitung

Die Indikation für eine Pancreas-After-Kidney-Transplantation (PAK) ist ein insulinabhängiger Diabetes mellitus Typ 1 mit einem bereits vorhandenen, funktionsfähigen Nierentransplantat mit einer Kreatininclearance von möglichst über 40 ml/min¹⁰. Die simultane Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK), bei der sowohl die Bauchspeicheldrüse als auch eine Niere des Spenders transplantiert werden, ist bei Typ 1-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie im terminalen oder auch präterminalen Stadium indiziert^{5,10}. Die SPK stellt den Großteil aller durchgeführten Pankreastransplantationen dar, mit im Vergleich zur PAK und PTA besseren Langzeitfunktionsraten des Pankreastransplantates⁵. Die SPK hat sich inzwischen weltweit als Therapieoption für Typ 1-Diabetiker mit Niereninsuffizienz etabliert^{11,12,13}.

Eine weitere Möglichkeit zur kurativen Diabetesbehandlung könnte in Zukunft die Inselzelltransplantation darstellen. Diese hat den Vorteil einer geringen Invasivität des Eingriffs und damit verbunden geringeren Risiken im Verlauf¹⁴. Diese Methode befindet sich allerdings noch in der Entwicklung, da bisher im Langzeitverlauf noch keine konstante Insulinunabhängigkeit erreicht werden konnte¹².

1.1.2 Zahlen zur Pankreastransplantation

Laut IPTR (International Pancreas Transplant Registry) wurden bis Ende 2004 weltweit über 23000 Pankreastransplantationen gemeldet, davon mehr als 17000 innerhalb und fast 6000 außerhalb der USA¹⁵. Der Anteil simultaner Pankreas-Nieren-Transplantationen in den USA betrug 78 % gegenüber 16 % PAK und 7 % PTA. Außerhalb der USA waren es 91 % SPK, 5 % PAK und 4 % PTA¹⁵. In Deutschland sind der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) bis Ende 2008 2701 transplantierte Bauchspeicheldrüsen gemeldet worden, im Jahr 2008 wurden in 23 Zentren 137 Pankreas- und kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantationen durchgeführt¹⁶. Insgesamt wird weltweit seit etwa 2003 ein Rückgang neuer Wartelistenregistrierungen und durchgeführter Pankreastransplantationen beobachtet¹⁷. Dieser Trend setzt sich bislang fort. Als eine der möglichen Ursachen für den Rückgang von durchgeführten Transplantationen wird eine rückläufige Zahl von Spenderorganen diskutiert. Eine Änderung des Transplantationsgesetzes (Gewebeengesetz) im Jahre 2007 trug hierzu möglicherweise weiter bei¹⁸.

Einleitung

Das Patientenüberleben bei der Pankreastransplantation insgesamt (SPK, PAK und PTA) wird von der IPTR im Jahresbericht 2004 für die USA mit mindestens 95 % nach einem Jahr und mindestens 88 % nach drei Jahren notiert ¹⁵. Außerhalb der USA liegen nur für die SPK Daten vor: hier wird ein 1-Jahresüberleben von 94 % angegeben ¹⁵. Nach dem Jahresreport 2007 der OPTN / SPTR (The U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients) ist das Patientenüberleben nach SPK, PTA und PAK in den ersten Jahren nach Transplantation vergleichbar, mit 95% - 97% nach einem, 91% - 92% nach 3 und 84% - 88% nach 5 Jahren ¹⁷. Nach 10 Jahren lebten noch 70% bzw. 71% nach SPK bzw. PTA, im Vergleich zu 64% nach PAK ¹⁷, graphische Darstellung in Tabelle 1.

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Zahlen IPTR Jahresbericht 2005 USA	94%	88%		
Zahlen OPTN / SPTR Jahresbericht 2007 USA				
SPK	95%	91%	86%	70%
PAK	97%	91%	84%	64%
PTA	96%	92%	88%	71%

Tabelle 1: Patientenüberleben nach Pankreastransplantation in den USA

Die Transplantatfunktionsraten nach einem Jahr betragen laut IPTR in den USA bei der SPK 85 % für das Pankreas und mindestens 89% für die Niere (Daten aus den Jahren 2000 bis 2004). Bei PAK und PTA waren es 78% bzw. 76% für das Pankreas. Nach drei Jahren waren insgesamt noch mindestens 62% der Organe funktionsfähig ¹⁵. Nach den Zahlen der OPTN / SPTR aus 2007 weist die SPK die besten Pankreastransplantatfunktionsraten auf, 86% nach einem und 54% nach zehn Jahren, im Vergleich zu 79% - 80% nach einem bzw. 27% - 29% nach zehn Jahren bei PAK und PTA ¹⁷. Die 5-Jahres-Transplantatfunktionsrate aller transplantierten Bauchspeicheldrüsen liegt in Deutschland laut der Collaborative-Transplant-Studie (CTS), einer Kooperation von mehr als 400 Transplantationszentren weltweit, bei etwa 66 % ¹⁶, siehe Tabelle 2.

Einleitung

Zahlen IPTR Jahresbericht 2005 USA	1 Jahr		3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
	Pankreas	Niere	Pankreas	Pankreas	Pankreas
SPK	85%	89%			
PAK	78%				
PTA	76%				
			Alle: 62%		
Zahlen OPTN / SPTR Jahresbericht 2007 USA					
SPK	86%				54%
PAK	79%				27%
PTA	80%				29%
CTS – Studie, Dtl. Ergebnisse 1998 – 2007				66%	

Tabelle 2: Übersicht Transplantatfunktionsraten USA und Deutschland

1.1.3 Fortschritte in der Pankreastransplantation

Die anfangs hohen Mortalitätszahlen bzw. Morbiditätsraten und nicht zufrieden stellende 1-Jahres-Funktionsraten bei Einführung der Pankreastransplantation konnten in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert werden^{5,19}. Dies ist vor allem auf die Verbesserung der operativen Techniken, die Entwicklung neuer Immunsuppressiva und die Optimierung der Organkonservierung zurückzuführen^{8,13,20,21}

1.1.3.1 Operationstechnik

Bei der ersten Pankreastransplantation wurde im Rahmen einer so genannten Segmenttransplantation lediglich der Schwanz einer Bauchspeicheldrüse transplantiert^{1,22}. Bei diesem Verfahren erfolgte keine Drainage des exokrinen Pankreassekrets, der Ductus Wirsungianus wurde legiert bzw. mit Gewebekleber verschlossen. Dadurch kam es infolge einer lokalen Freisetzung von Pankreasenzymen zu Komplikationen wie Fisteln und Pankreatitiden²². Erst durch die 1983 durch Sollinger et al. entwickelte Blasen-drainagetechnik in Kombination mit der 1987 durch Nghiem und Corry eingeführten Pankreasduodenaldrainage konnte die Inzidenz dieser Vorfälle bedeutend gesenkt werden^{5,23}. Hierbei wird das gesamte Organ mitsamt einem kurzen, blind verschlossenen Duodenalsegment transplantiert und das exokrine Sekret über eine Duodenal-Harnblasen-Anastomose abgeleitet. Jedoch wird heutzutage die Technik der Blasen-drainage zu Gunsten einer enteralen Drainage zunehmend verlassen, um der Physiolo-

Einleitung

gie der Bauchspeicheldrüsenfunktion gerechter zu werden²². So wird das exokrine Sekret über eine nach Y-Roux ausgeschaltete Dünndarmschlinge bzw. direkt mittels Seit-zu-Seit-Duodenojejunostomie abgeleitet^{5,24}. Letzteres Verfahren gehört im Transplantationszentrum der Charité, Campus Virchow-Klinikum seit 1998 zum Standardverfahren. Zuvor erfolgte die Drainage über die Blase, was jedoch zu einem Verlust an Bikarbonat und zu vermehrten urologischen Komplikationen wie rezidivierenden Harnwegsinfektionen führte, so dass zum Teil eine Reoperation mit Umwandlung in eine enterale Drainage erforderlich wurde^{13,22}.

Neben den Fortschritten in der Operationstechnik der exokrinen Drainage des Pankreassekrets gibt es verschiedene Möglichkeiten für die venöse Drainage des insulinreichen Blutes des Spenderpankreas. So gibt es die „systemisch-venöse Drainage“, bei der der venöse Abfluss über die V. iliaca bzw. V. cava des Empfängerkreislaufs erfolgt⁵. Hierbei kommt es durch Umgehung der Leber nicht zu einem „First-Pass-Effekt“ und somit zu einer peripheren Hyperinsulinämie. Deshalb wurde 1995 die Methode der so genannten „portal-venösen-Drainage“ entwickelt, bei der der Anschluss an die V. mesenterica superior erfolgt²². Studienergebnisse über die Langzeitergebnisse dieser Technik stehen jedoch noch aus. In der hiesigen Klinik wird bis auf Einzelfälle das etablierte Verfahren der systemisch-venösen Drainage über die V. cava, V. iliaca communis bzw. V. iliaca externa durchgeführt.

Das arterielle Gefäßsystem des Spenderpankreas wird in der Regel ex-situ am *back table* rekonstruiert, wobei die am Pankreas verbliebenen A. lienalis und A. mesenterica sup. gewöhnlich mittels Spenderiliakalbifurkation zu einem gemeinsamen Gefäßstamm vereinigt werden²⁴. Dies ist nötig, da bei der Multiorganentnahme der Truncus coeliacus in der Regel beim Lebertransplantat verbleibt^{5,22}. Der Anschluss der A. iliaca communis des Spenderbeckenarterieninterponats erfolgt dann im Regelfall an die A. iliaca communis des Empfängers²⁴.

Einleitung

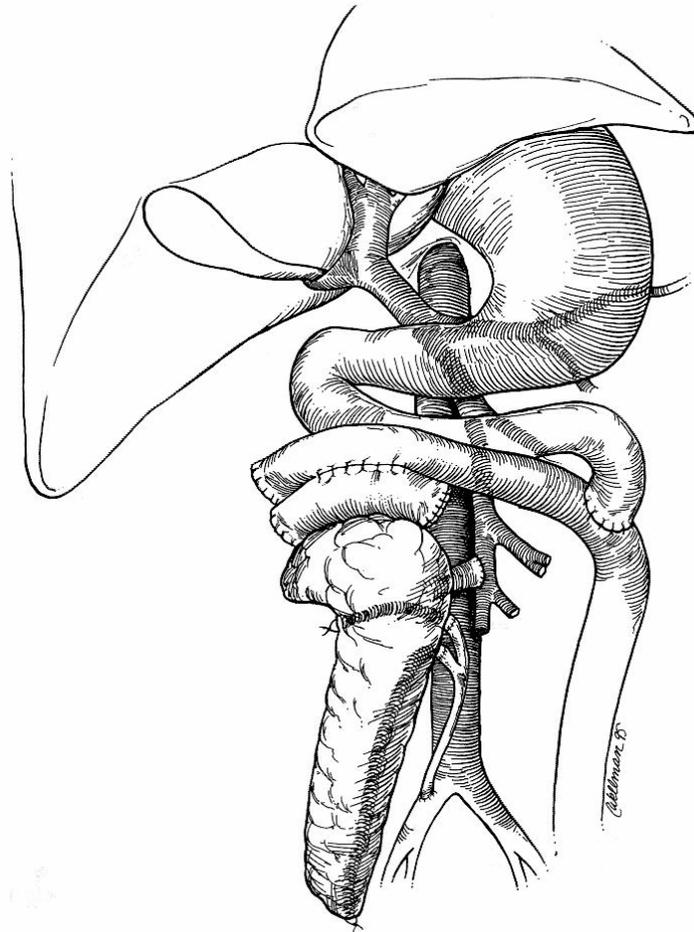


Abbildung 1: Pankreastransplantation mit enteraler Drainagetechnik in Y-Roux und portal venöser Anastomose²⁵

Als Zugangsverfahren zur kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation wird im Allgemeinen die mediane Laparotomie gewählt. Die Implantation des Pankreas erfolgt meist ins rechte kleine Becken, die der Niere auf die Gegenseite. Die venöse und arterielle Gefäßversorgung der Spenderniere erfolgt über die Iliakalgefäße des Empfängers. Die Implantation des Harnleiters erfolgt in die Harnblase²⁴.

1.1.3.2 Immunsuppression

Die Entwicklung der Immunsuppressiva brachte den entscheidenden Fortschritt in der Transplantationsmedizin, da Abstoßungsreaktionen erstmals erfolgreich gemindert bzw. verhindert werden konnten. So wurde 1960 das Immunsuppressivum Azathioprin erstmals in der klinischen Behandlung eingesetzt^{19,26}, in Kombination mit Glukokortikoiden bedeutete dies den Durchbruch in der Unterdrückung der Immunantwort und bewirkte erstmals akzeptable Funktionsraten von transplantierten Organen²². Seitdem hat die

Einleitung

pharmakologische Forschung immer weitere potentere und nebenwirkungsärmere Immunsuppressiva entwickelt.

1.1.3.2.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide wirken antiinflammatorisch und immunsuppressiv. Über eine Blockade der Freisetzung von Interleukin-1 bewirken sie eine Hemmung sowohl der zellulären als auch der humoralen Immunantwort. Hochdosiert sind sie indiziert zur Therapie der akuten Abstoßungsreaktion, niedrigdosiert als Kombinationspräparat zur Langzeitimmunsuppression. Wichtige dosisabhängige Nebenwirkungen einer Dauertherapie sind unter anderem Osteoporose, eine diabetogene Stoffwechsellage, Störungen der Wundheilung, eine erhöhte Infektneigung und als Extremform der M. Cushing²⁷.

1.1.3.2.2 Calcineurin-Inhibitoren

Calcineurin-Inhibitoren sind seit vielen Jahren bedeutend in der Vorbeugung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen. 1983 wurde Cyclosporin A als erster Calcineurininhibitor eingeführt. Cyclosporin A ist ein lipophiles zyklisches Polypeptid und ein Metabolit des Pilzes *Tolypocladium inflatum* Gams.²⁷ Es bindet im Zytoplasma von T-Helferzellen an das Protein Cyclophilin und hemmt so die Phosphatase Calcineurin. Calcineurin ist für die Aktivierung des „nuclear factor of activated T cells“ (NF-AT) verantwortlich, der im Besonderen die Transkription des Interleukin-2 in T-Lymphozyten bewirkt. Interleukin-2 ist für die Zellteilung der immunkompetenten Lymphozyten essentiell, vor allem bei T-Helfer-Zellen, da sie die Aktivität der zytotoxischen T-Zellen im Rahmen einer akuten Abstoßungsreaktion steigern²⁸. Die wichtigste Nebenwirkung ist die Nephrotoxizität, zudem ist es neuro- und hepatotoxisch.

Tacrolimus oder auch FK-506 ist ein aus dem *Streptomyces tsukubaensis* isoliertes Makrolid, das seit 1994 zugelassen ist. Der Wirkmechanismus ähnelt dem Cyclosporin, anstelle der Bindung an Cyclophilin geht Tacrolimus jedoch eine Verbindung mit dem „FK-506-binding Protein 12“ (FKBP-12) ein und wirkt so über einen anderen Mechanismus auf die Phosphatase Calcineurin²⁸. Es erfolgen eine Hemmung der Interleukin-2-Produktion und damit eine Unterdrückung der T-Zell-Aktivierung. Auf Grund des ebenfalls ähnlichen Nebenwirkungsprofils sollte keine Kombination der beiden Substanzen erfolgen. Seine immunsuppressive Wirkung ist stärker als die von Cyclosporin²⁷ und in den meisten Zentren hat Tacrolimus seinen Vorgänger als Standardmedikament ersetzt.

Einleitung

1.1.3.2.3 Mycophenolat Mofetil (MMF)

MMF, ein sogenannter Antimetabolit, bewirkt eine selektive Proliferationshemmung von Lymphozyten, indem es die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase nicht-kompetitiv und reversibel hemmt. Über eine Inhibierung der De-Novo-Purin-Synthese wird so die DNA-Synthese selektiv in Lymphozyten gehemmt²⁷. Als Nebenwirkung sind vor allem Diarrhoe, Leukopenie, Sepsis, Erbrechen und eine Häufung opportunistischer Infektionen bekannt. MMF ist jedoch nicht nephrotoxisch und wird so mit Calcineurin-Inhibitoren und Glukokortikoiden in Kombination zur dauerhaften Immunsuppression eingesetzt²⁷.

1.1.3.2.4 Sirolimus/Rapamycin

Sirolimus ist ein neueres Immunsuppressivum, das über die Inhibition von mTOR (mammalian Target of Rapamycin) eine Hemmung der T-Zell-Aktivierung bewirkt. Im Gegensatz zu Cyclosporin und Tacrolimus erfolgt die Intervention jedoch nicht am Calcineurin sondern an späterer Stelle der T-Zell-Aktivierung. So kommt es zu einem Synergismus mit herkömmlichen Immunsuppressiva²⁷.

1.1.3.2.5 Induktionstherapie

Die Induktionstherapie mit Antikörpern hat seit den neunziger Jahren immer größere Bedeutung in der Pankreastransplantation erlangt²⁹. Dabei werden mono- und polyklonale Antikörper verwendet. Daclizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor CD25 an aktivierten T-Zellen. Basiliximab, ein chimärer monoklonaler Antikörper blockiert ebenfalls die alpha-Untereinheit des Interleukin-2-Rezeptors der T-Zellen und verhindert das Andocken von Interleukin-2, so wird die Immunantwort geschwächt²⁷. ATG ist ein polyklonaler Antikörper gegen aktiviertes T-Lymphozyten-Globulin, der aus Kaninchen gewonnen wird²⁷.

1.1.3.2.6 Immunsuppression nach Pankreastransplantation

Da die Bauchspeicheldrüse eine hohe Immunogenität besitzt, benötigen pankreastransplantierte Patienten mehrere Immunsuppressiva in teils höheren Dosen als die Empfänger anderer Organe¹⁹. Standardimmunsuppression nach SPK ist heutzutage die sogenannte Quadruple-Therapie, bestehend aus einem Calcineurin-Inhibitor, einem Antimetaboliten, Kortikosteroiden und einem Lymphozyten-Antikörper zur Induktionstherapie^{5,26}. Seit den 90er Jahren werden laut IPTR am häufigsten Tacrolimus und MMF kombiniert (etwa 66-68% aller Fälle), für diese Kombination samt Kortikosteroiden und einer

Einleitung

Induktionstherapie ergaben sich die besten 1-Jahres-Funktionsraten bei SPK von 88%¹⁹.

Auf Grund der Nephrotoxizität und Diabetogenität von Calcineurin-Inhibitoren, der bekannten Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden und der Entwicklung neuerer Medikamente wie etwa Sirolimus gibt es derzeit verschiedene Studien zur Entwicklung effektiverer Therapieschemata mit Verzicht auf oben genannte Substanzgruppen³⁰. Insgesamt scheinen jedoch für die Immunsuppression nach Pankreastransplantation in Zukunft eher individuelle Schemata eine Rolle zu spielen¹⁹.

1.2 Diabetes mellitus und seine Folgen

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch dauerhafte Erhöhung der Blutglukose gekennzeichnet ist³¹. Die World Health Organization (WHO) definiert den Diabetes mellitus als eine chronische Erkrankung, die durch ein vererbtes und/oder erworbenes Fehlen der Insulinproduktion durch das Pankreas oder durch eine mangelnde Wirkung des produzierten Insulins verursacht wird³². Laut Schätzungen der WHO leiden weltweit mehr als 180 Millionen Menschen an Diabetes mellitus. Ca. 5 % der weltweiten Todesfälle pro Jahr sind auf eine Diabeteserkrankung zurückzuführen, im Jahr 2005 waren es etwa 1,1 Millionen Sterbefälle³³. In Deutschland sind ca. 6 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt, wobei man von einer Dunkelziffer von ca. 50% bei Erwachsenen ausgeht³⁴.

Die heutige Nomenklatur berücksichtigt die Ätiologie der Hyperglykämie, frühere Einteilungen nach der Insulinabhängigkeit wurden verworfen³¹. Man unterteilt in vier Grundtypen, I. den autoimmunmediierten oder idiopathischen Typ 1-Diabetes, II. den Typ 2-Diabetes mit peripherer Insulinresistenz, der ca. 90% der Diabeteserkrankungen ausmacht, III. andere spezielle Typen wie Gendefekte oder Pankreaserkrankungen und IV. den Gestationsdiabetes³¹.

1.2.1 Diabetes mellitus Typ 1

Diese Form des Diabetes tritt vorwiegend vor dem 35. Lebensjahr auf, weshalb man früher den Begriff ‚juvenilen Diabetes‘ gebrauchte. Auf Grund des zunehmenden Auftretens dieser Erkrankung auch in späteren Lebensphasen ist man von dieser Bezeich-

Einleitung

nung abgekommen. In Deutschland gibt es etwa 250 000 Patienten mit Typ-1-Diabetes, dies entspricht 3 – 5% aller bekannten Diabetiker³⁴.

Beim Diabetes mellitus Typ 1, früher als insulinabhängiger Diabetes bezeichnet, liegt ein absoluter Mangel an lebensnotwendigem Insulin vor³². Bei der immunmedierten Form handelt es sich wahrscheinlich um eine Autoimmundestruktion der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas³¹. Als Ursache gelten vor allem genetische Faktoren, so finden sich bei über 90% der Patienten die HLA-Merkmale DR3 und/oder DR4³⁵. Bei der idiopathischen Form mit starker familiärer Häufung findet sich bislang keine pathogenetische Erklärung³¹.

Die klinische Symptomatik ist durch die Hyperglykämie bestimmt. Klassische Symptome sind Polyurie, Polydipsie, Nykturie, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Leistungsschwäche, Infektanfälligkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen³¹. Auf die diabetesspezifischen Sekundärkomplikationen wird im Weiteren noch detaillierter eingegangen.

Diagnostisch sind neben einer typischen Anamnese Glukose- und/oder Ketonnachweis im Urin und pathologisch erhöhte (Nüchtern-)Glukosewerte im Serum hinweisend. Darauf sollte ein oraler Glukose-Toleranztest (OGTT) erfolgen, wobei der Nüchternblutzucker unter 7 mmol/l (126 mg/dl) und der Zwei-Stundenwert nach oraler Kohlenhydratbelastung unter 7,8 mmol/l (140 mg/dl) liegen sollten. Liegt der Zweistundenwert zwischen 7,8 und 11,1 mmol/l (140 -199 mg/dl) kann von einer gestörten Glukosetoleranz ausgegangen werden, bei Werten über 11,1 mmol/l (200 mg/dl) spricht man von einem Diabetes³⁶.

Das Hauptziel der Therapie des Typ 1-Diabetes ist eine weitgehende Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellage, um akute Entgleisungen und chronische Spätkomplikationen zu vermeiden. Neben der exogenen Zufuhr von Insulin, die durch den Patienten selbst erfolgt, sollten körperliche Aktivität, Normalgewicht und normale Blutdruckwerte angestrebt werden³¹. Essentiell für einen Therapieerfolg bei der Insulintherapie ist eine sorgfältige Schulung der Patienten.

Es existieren zwei Grundschemata der Insulintherapie: Bei der konventionellen Therapie (CT) werden 2-3x täglich festgelegte Dosen mittellang wirksamer Insuline, so genannter Intermediär- und Mischinsuline gespritzt. Nachteil dieser Therapieform sind

Einleitung

morgendliche Hyperglykämien und die Notwendigkeit eines strengen Essregimes. Die intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT) basiert dagegen auf dem Basis-/Boluskonzept. Zusätzlich zu einer basalen Gabe von Intermediärinsulinen wird vor dem Essen jeweils ein kurzwirksames Insulin gespritzt. Dieses Konzept bewirkt physiologischere Insulinspiegel. Als Variante der intensivierten Therapie gibt es die Insulinpumpentherapie, wobei mittels Pumpe eine kontinuierliche subkutane Insulininfusion erfolgt, hierbei ist der Insulinbedarf meist niedriger³⁵.

1.2.2 Diabetische Spätkomplikationen

Die Mortalität von Diabetikern ist mindestens doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung. Diabetes erhöht das Risiko für Herzerkrankungen und Schlaganfälle, die Hälfte der Diabetes-Patienten verstirbt an einem kardiovaskulären Ereignis³³. Chronische Spätfolgen, die hauptsächlich durch diabetische Gefäßschäden bedingt sind, werden bei Typ 1-Diabetikern bereits fünf bis acht Jahre nach Beginn der Erkrankung beobachtet. Man spricht allgemein vom diabetischen Spätsyndrom³¹.

Die Schäden am Gefäßsystem werden in eine unspezifische Makroangiopathie mit Früharteriosklerose des arteriellen Systems und eine diabetesspezifische Mikroangiopathie im Kapillarbereich unterteilt. Bei der Makroangiopathie kommt es zu koronaren Herzkrankheit (KHK) mit dem Risiko eines Myokardinfarkts, zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und zur arteriellen Verschlusskrankheit der Hirnarterien mit dem Risiko eines ischämischen Hirninfarktes³⁵.

Die Mikroangiopathie hat eine Reihe von Organschäden zur Folge. So kommt es zur Glomerulosklerose mit konsekutiver Nephropathie, arteriellem Hypertonus und abnehmender glomerulärer Filtrationsrate (GFR)³⁵. Dies ist die für die Prognose der Patienten schwerwiegendste Spätfolge: Diabetes ist eine der häufigsten Ursachen für die terminale Niereninsuffizienz weltweit und 10-20% aller Diabetiker sterben am Nierenversagen³².

Weiter kommt es zur diabetischen Retinopathie, einer häufigen Ursache für Blindheit. Hierbei kommt es zu Aneurysmen, Blutungen und Gefäßproliferationen der Retinagefäße. Nach 15 Jahren sind ca. 2% der Diabetiker blind, 10% leiden an einer ausgeprägten Sehbeeinträchtigung³³.

Einleitung

Die Ätiologie der diabetischen Neuropathie ist derzeit noch unklar, Mikrozirkulationsstörungen und lokale metabolische Störungen an den Nervenendigungen scheinen eine Rolle zu spielen. Die Beschwerden sind vielfältig, häufig werden jedoch Kribbeln, Schmerz, Taubheitsgefühle oder Schwäche der Extremitäten beschrieben³³. Bei 80% der Patienten kommt es zur peripheren sensomotorischen Polyneuropathie (PNP) mit distal betonten, symmetrischen Reiz- und Ausfallerscheinungen. Weiter tritt eine autonome diabetische Neuropathie (ADN) auf, eine Störung des vegetativen Nervensystems. Es kommt zu kardiovaskulären und neuroendokrinen Störungen sowie zu Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltrakts und des Urogenitalsystems³⁵.

Aus einer Kombination von diabetischer Polyneuropathie und diabetischer Mikro- und Makroangiopathie entsteht das diabetische Fußsyndrom (DFS), bei dem Verletzungen am Fuß zu infizierten Ulcera mit Komplikationen bis hin zur Amputation der betroffenen Extremität führen können³⁵.

1.3 Bedeutung der simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation in der Therapie des Typ-1-Diabetes

Die simultane Pankreas-Nieren-Transplantation ist inzwischen in vielen Zentren zur chirurgischen Standardtherapie bei dialysepflichtigen Typ-1-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie geworden^{11-13,37}. Verglichen mit Diabetikern, die eine Hämodialysetherapie oder lediglich eine isolierte Nierentransplantation erhalten, ergeben sich im Langzeitverlauf bessere Überlebensraten^{5,13,38,39}.

Neben den vielversprechenden Transplantationsergebnissen der letzten Jahre ist die höhere Lebensqualität ein weiterer großer Vorteil der SPK, da die Patienten nach erfolgreichem Eingriff sowohl auf die belastende Dialysetherapie als auch auf ständige Insulingabe verzichten können²². Langzeituntersuchungen zeigen eine exzellente Einstellung des Blutzuckers und damit eine Stagnation oder sogar Verbesserung der diabetischen Folgeerkrankungen wie Mikroangiopathie und Neuropathie^{22,40,41-42}. Das Fortschreiten der Arteriosklerose wird durch eine SPK vermindert^{43,42}. Schon durch die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen kann eine erfolgreiche Pankreastransplantation die Mortalität senken²². Klinische Studien zeigen, dass Typ-1-Diabetiker mit terminaler Niereninsuffizienz nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation vor dem

Einleitung

50. Lebensjahr höhere Überlebensraten aufweisen als nach alleiniger Nierentransplantation oder an der Hämodialyse⁴⁴⁻⁴⁶. Mit 10-Jahres-Überlebensraten von 70% nach SPK gibt es keine Therapie mit vergleichbarer Lebenserwartung²². Neue Daten deuten an, dass der Vorteil einer SPK im Vergleich zur Nierentransplantation, selbst als Lebendspende, im Langzeitverlauf von 10 Jahren und länger noch zunimmt⁴⁷.

Trotz dieser positiven Ergebnisse muss jedoch beachtet werden, dass die simultane Pankreas-Nieren-Transplantation im Vergleich mit anderen soliden Organtransplantationen weiterhin mit erhöhten Komplikationsraten verbunden ist. Im 1-Jahres-Vergleich sind Mortalität und Morbidität bei der SPK höher als bei der Nierentransplantation²². Postoperative Komplikationen, Relaparotomien und Abstoßungsepisoden sind jeweils häufiger⁵. Nur die isolierte Pankreastransplantation weist eine höhere Morbidität als die SPK auf¹³.

Häufige Frühkomplikationen bei der Pankreastransplantation sind Abstoßungsreaktionen, Thrombosen, Pankreatitiden und Infektionen⁵. Exokrine Pankreasleckagen und Pankreatitiden auf Grund von Präservierungsschäden, Infektionen oder „technical failure“, also ein technisches Transplantatversagen auf Grund einer akuten chirurgischen Komplikation, führen zu Flüssigkeitsansammlungen, Pseudozysten oder Abszessen im Transplantationsgebiet⁵. Das sogenannte „technische Versagen“ ist von allen drei Arten der Pankreastransplantation am niedrigsten bei der SPK, variiert jedoch je nach exokriner Drainagemethode⁵. Laut Humar et al. versagen immer noch 10% aller transplantierten Bauchspeicheldrüsen auf Grund von „technical failures“ (TF) wie Leckagen, Thrombosen und Infektionen⁴⁸.

Über die Häufigkeit der verschiedenen Komplikationsarten gibt es unterschiedliche Aussagen. Einige Autoren geben *technical failure* als häufigste Ursache für ein Versagen des Pankreastransplantates nach SPK an^{48,49}. Andere Autoren nennen Infektionen, insbesondere Pilzinfektionen und Sepsis als besonders häufige Ursachen^{50,51}. Eine Auswertung von Fällen mit Transplantatthrombosen dagegen ergab, dass eine unentdeckte hyperakute Abstoßung häufiger zu sein scheint als bisher angenommen und möglicherweise Abstoßungen so den häufigsten Grund für ein Transplantatversagen darstellen⁵². Bei der SPK wird die Inzidenz einer hyperakuten Abstoßung mit 6-10% angegeben^{5,52,53}. Auch Pankreatitiden führen häufig zum Organverlust nach Pankreastransplantation (ca. 10%)⁵³.

Einleitung

Insgesamt sind Komplikationen nach Pankreastransplantation häufig^{54,19}. Bisher ist es jedoch nur unzureichend möglich, eine Vorhersage über das *outcome* nach einer SPK zu treffen. Ein besseres Verständnis der Risikofaktoren für etwa hyperakute Abstoßungsreaktionen oder *technical failures* würde die Selektion sowohl auf Empfänger- als auch auf Spenderebene erleichtern. Indem Operationen bei noch zu identifizierenden Hochrisikopatienten vermieden werden oder Spenderorgane mit besonderer Berücksichtigung der Spender-assoziierten Risikofaktoren selektioniert werden, könnte eine noch bessere Prognose für Patienten nach SPK erreicht werden. Auch würde ein solches Verständnis ermöglichen, potentielle Risikofaktoren von Faktoren ohne negativen Einfluss besser unterscheiden zu können.

1.4 Die SPK am Virchow-Klinikum

Hauptsächliche Indikation für eine simultane Pankreas-Nieren-Transplantation ist ein langjähriger Diabetes mellitus Typ 1 mit diabetischer Nephropathie. Für potentielle Organempfänger gelten im Transplantationszentrum der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Virchow-Klinikums Berlin insgesamt erweiterte Kriterien, die Entscheidung über die Aufnahme in das Transplantationsprogramm wird also individuell im Rahmen einer ausführlichen Evaluierung getroffen. Besondere Beachtung findet hier der Gefäßstatus. Festgelegte Höchstaltersgrenzen für Organempfänger und Organspender gibt es nicht. Detaillierte Erläuterungen zu Evaluierung, Ausschlusskriterien und Transplantationsverlauf finden sich unter 2.2.1, 2.2.2 und 2.2.5.

1.5 Ziel der Arbeit

Eine Pankreastransplantation ist die einzige bisher etablierte kausale Therapie des Diabetes mellitus. Die simultane Pankreas-Nieren-Transplantation hat sich dabei als Therapiestandard für langjährige Typ 1-Diabetiker mit terminaler oder präterminaler Niereninsuffizienz durchgesetzt^{5,11-13}. Im Vergleich zu anderen Nierenersatzverfahren oder einer alleinigen Nierentransplantation zeigen sich nach erfolgreicher simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation höhere Überlebensraten^{5,13,38,44}. Durch das Wegfallen der Nierenersatzverfahren und der notwendigen exogenen Insulinzufuhr haben die Patienten nach erfolgreicher SPK eine bessere Lebensqualität, zusätzlich gibt es eine Stagnation oder sogar Linderung der diabetischen Spätfolgen^{22,40,41,43}.

Da die postoperativen Komplikationsraten trotz der Weiterentwicklung der SPK weiterhin hoch sind, muss es jedoch Ziel der Forschung sein, diese noch weiter zu senken. Neben der Weiterentwicklung der chirurgischen Technik und der Immunsuppressionsprotokolle ist die Identifikation von Spender- und Empfängerrisikofaktoren essentiell, um durch sorgfältige Selektion von Spenderorganen und Empfängergruppen insbesondere die frühpostoperative Morbidität nach SPK zu senken⁴⁸.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse der frühen postoperativen Komplikationen nach einer SPK. So kommt es häufig zu Transplantatthrombosen, Pankreatitiden, Rejektionen und Infektionen^{5,48-51}. Es wurden pankreasspezifische und chirurgische Komplikationen sowie in diesem Zusammenhang auftretende Reoperationen während des initialen stationären Transplantationsaufenthaltes ausgewertet. Untersucht wurde ein möglicher Zusammenhang mit verschiedenen empfängerspezifischen Merkmalen sowie mit peri- und postoperative Gegebenheiten. Ein Ziel dieser Arbeit sollte dabei die Identifizierung potentieller Risikofaktoren für den unmittelbaren postoperativen Verlauf sein.

Da die SPK bis jetzt nur einer relativ begrenzten Patientenkielntel vorbehalten ist, wäre es ein wünschenswertes Ziel, dieses Verfahren in Zukunft auch für ein breiteres Empfängerspektrum zu etablieren. Deswegen soll in dieser Arbeit besonderes Augenmerk auf solche Merkmale gelegt werden, die allgemein als risikohaft angesehen werden. So wird in der Annahme, dass bei älteren Empfängern grundsätzlich ein höheres operatives Risiko besteht, in vielen Transplantationszentren in der Patientenauswahl ein Höchstalter festgelegt. Im Virchow-Klinikum haben sich anstatt fester Akzeptanzkriterien

Einleitung

inzwischen individuellere Evaluierungsprozesse etabliert. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit soll daher neben der Identifizierung potentieller Risikofaktoren auch die Beantwortung der Frage sein, inwieweit bisher als risikoreich bezeichnete Faktoren im Hinblick auf den frühen postoperativen Verlauf eventuell entkräftet werden können. So wäre ein Abweichen von festen Akzeptanzkriterien in Richtung erweiterter Evaluationskriterien in Zukunft zu rechtfertigen.

Fragestellung:

1. Gibt es Zusammenhänge zwischen Empfängerkriterien und den Raten von frühen pankreasspezifischen und chirurgischen Komplikationen sowie der Notwendigkeit einer Relaparotomie?
2. Welche peri- und postoperativen Umstände haben Einfluss auf Frühkomplikationen?
3. Lassen sich aus den Ergebnissen aus 1. und 2. Rückschlüsse auf Auswahlkriterien für mögliche Empfänger ziehen?
4. Können die Ergebnisse eine Indikationsausweitung für Empfänger rechtfertigen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Single-Center-Studie über die frühen postoperativen Komplikationen nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation bei 182 Typ 1-Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz, die zwischen 1996 und 2005 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Campus Virchow-Klinikum der Charité Berlin transplantiert wurden.

Zunächst wurde eine Datenbank der Patienten entwickelt, die an unserem Zentrum pankreastransplantiert wurden. Für die Studie wurden nach vorheriger Anonymisierung spezifische, für den Zeitraum des stationären Transplantationsaufenthaltes erfasste Komplikationen ausgewählt, die anschließend mit verschiedenen empfangerspezifischen Merkmalen korreliert und statistisch ausgewertet wurden. So sollten sowohl mögliche Risikofaktoren bei der komplikationsreichen Pankreastransplantation herausgearbeitet, als auch die Möglichkeit erweiterter Akzeptanzkriterien für Organempfänger geprüft werden.

Die erfassten postoperativen Komplikationen wurden einer der folgenden drei Kategorien zugeteilt:

- Pankreasspezifische Komplikationen
- Chirurgische Komplikationen
- Relaparotomien

Die zu untersuchenden Variablen der Empfänger wurden aus folgenden Bereichen ausgewählt:

- Allgemeine Merkmale und Vorerkrankungen
- Operativer Verlauf
- Postoperativer Verlauf

2.2 Patienten

Zwischen dem 20.07.1996 und dem 18.04.2005 wurden an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum, 199 Patienten pankreastransplantiert.

Bei 192 Patienten erfolgte der Eingriff im Rahmen einer simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK). Ein Patient wurde nach Verlust beider Transplantate im Verlauf erneut transplantiert. Bei sechs Patienten wurde nur ein Pankreas transplantiert, dreimal als PAK, bei drei weiteren Patienten als erneute Transplantation nach Pankreas-transplantatverlust nach SPK. In einem Fall erfolgte eine simultane Pankreas-Lebertransplantation. Eine PTA wurde bisher nicht durchgeführt.

Als Grunderkrankung bestand bei 195 Patienten ein Diabetes mellitus Typ 1 mit einer Nierenschädigung unterschiedlichen Grades. Ein Patient litt an einem Diabetes mellitus der Gruppe III und einer terminalen Niereninsuffizienz nach hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS), in einem Fall lag ein Zustand nach HUS mit Schädigung der Nieren und des Pankreas vor. Bei der oben genannten Pankreas-Lebertransplantation war die Indikation eine Leber- und Pankreasfibrose mit sekundärem Diabetes mellitus bei Mukoviszidose. Zum Transplantationszeitpunkt bestand bei 30 Patienten eine präterminale, bei 165 eine terminale Niereninsuffizienz, bei vier Patienten ist der präoperative Nierenstatus unbekannt. Das Alter der transplantierten Patienten lag zwischen 10 und 62 Jahren.

Material und Methoden

2.2.1 Evaluierung für eine SPK am Virchow-Klinikum

Die möglichen Empfänger werden nach einem festgelegten Schema evaluiert, bevor sie bei Eurotransplant für eine SPK gemeldet werden. Die Evaluierung wird während eines stationären Aufenthaltes durchgeführt und beinhaltet ein intensives Diagnostikprogramm. Hierzu gehört die Klärung der allgemeinen Operabilität anhand einer Beurteilung der kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit. Die Beurteilung des Gefäßstatus, hier insbesondere der Iliakalstrombahn, erfolgt mittels Dopplersonographie, bei Auffälligkeiten wie etwa einem Stenoseverdacht per Angiographie. Bei Bedarf wird vor der Aufnahme in das Transplantationsprogramm eine Rekanalisierung vorgenommen. Bei Verdacht auf eine KHK erfolgte eine Coronarangiographie mit therapeutischer Intervention im Falle einer relevanten Stenose. Weiterhin müssen Malignome oder infektiöse Prozesse ausgeschlossen werden. Es erfolgen in Tabelle 3 aufgelistete Fachkonsile zur Beurteilung des Ausmaßes der diabetischen Folgeerkrankungen und zur Abklärung allgemeiner Operationsrisiken. Zudem wird ein psychosomatisches Konsil zur Abschätzung der psychischen Belastungsfähigkeit und der postoperativen Compliance erstellt, denn die regelmäßige Einnahme von Immunsuppressiva und eine regelmäßige Nachsorge sind Voraussetzung für den Funktionserhalt der Spenderorgane. Bei erfolgreichem Abschluss des Evaluierungsprozesses werden die Patienten über ein Transplantationsbüro in das Programm aufgenommen und auf die Warteliste gesetzt. Eine Übersicht der standardmäßigen Evaluationsuntersuchungen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Apparative Diagnostik	Konsile	Labor
EKG, 24h – EKG Echokardiographie Ergometrie 24h – Blutdruckmessung Röntgen (Thorax, Kiefer, NNH, Becken) Oberbauch-Sonographie (mit Restharn) Dopplersonographie (Becken, Bein, Hals) Becken-Bein-Angiographie (eventuell) Lungenfunktion Gastroskopie Dobutamin-Stressecho Coronarangiographie (>35 Jahre)	Zahnarzt Kardiologie Psychosomatik HNO Chirurgie Neurologie Gynäkologie	Differentialblutbild Elektrolyte Niere, Leber, Pankreas Gerinnung Endokrinologie (+ C-Peptid) Urinzytologie HLA-Typisierung Blutgruppenbestimmung Virusserologie

Tabelle 3: Übersicht Evaluationsdiagnostik vor SPK

Material und Methoden

2.2.2 Ausschlusskriterien für eine Transplantation am Virchow-Klinikum

Es gelten dabei im Allgemeinen die generellen Ausschlusskriterien für eine Transplantation wie die meisten malignen Erkrankungen, akute oder chronische Infektionserkrankungen oder schwerwiegende kardiale, respiratorische oder vaskuläre Begleiterkrankungen⁵⁵. Weiterhin sollten keine schweren psychiatrischen Erkrankungen vorliegen, da der Eingriff an sich bereits eine starke psychische Belastung darstellt. Eine wichtige Kontraindikation ist zudem eine stenosierte, nicht revaskularisierbare Iliakalstrombahn. Eine pAVK im Stadium I – II oder eine Arteriosklerose ohne relevante Stenosen sind jedoch keine Ausschlusskriterien. Eine feste Altersgrenze gibt es nicht, es zählt die allgemeine Operabilität des Empfängers.

Absolute Kontraindikationen für eine Organspende sind allgemein das Vorliegen einer HIV- oder Hepatitis B/C-Infektion oder eines Malignoms, abgesehen von wenigen Ausnahmen. Ausschlusskriterien für das Spenderpankreas sind frühere Pankreaserkrankungen, ein Diabetes mellitus und stark erhöhte Lipasewerte. Eine feste Altersgrenze gibt es nicht. Direkt intraoperativ werden die zu transplantierenden Organe samt Gefäßen zudem auf morphologische Auffälligkeiten überprüft.

2.2.3 Patientenkollektiv der Organempfänger dieser Studie

In diese Arbeit wurden solche Patienten eingeschlossen, bei denen im Virchow-Klinikum zwischen 07/1996 und 04/2005 eine simultane Pankreas-Nieren-Transplantation erstmalig durchgeführt wurde und bei denen die Indikation auf Grund eines Diabetes mellitus Typ 1 mit diabetischer Nephropathie gestellt wurde. Das Patientenkollektiv umfasst 182 der 199 im genannten Zeitraum transplantierten Patienten. Insgesamt erfüllten 192 die Kriterien einer erstmalig durchgeführten, simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation. 6 Patienten konnten auf Grund fehlender Akten über den Transplantationsaufenthalt nicht in die Datenbank aufgenommen werden. Bei vier Patienten bestand nicht die geforderte Indikation (s. 2.2).

Bei dem untersuchten Zeitraum handelt es sich um die Zeit des stationären Aufenthaltes von der Transplantation bis zur Entlassung. Später auftretende Komplikationen nach der ersten Entlassung wurden nicht erfasst, denn Ziel dieser Studie war speziell die Untersuchung der frühen postoperativen Komplikationen. Waren die Patienten einmal mit zufriedenstellender Transplantatfunktion entlassen, wurden danach auftretende Kompli-

Material und Methoden

kationen nicht mehr als direkt postoperativ gewertet. Bei komplizierteren Verläufen dagegen traten über mehrere Monate gehäuft Komplikationen auf, ohne dass es zuvor zu einer stabilen Situation mit funktionsfähigen Transplantaten gekommen war. Somit entstanden unterschiedliche Beobachtungszeiträume, damit der komplette postoperative Verlauf jedes Patienten dargestellt werden konnte.

110 Patienten waren männlichen und 72 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter lag bei 41,7 ($\pm 8,08$) Jahren (gerundeter Mittelwert \pm Standardabweichung). 156 Patienten waren zum Transplantationszeitpunkt dialysepflichtig, bei 25 bestand eine präterminale Niereninsuffizienz. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer bis zum Operationszeitpunkt betrug 10512 (± 2864) Tage, etwa 28,8 Jahre. Weitere Empfängermerkmale sind in Tabelle 4 dargestellt.

Patienten	182
Männlich	110
Weiblich	72
Alter	41,8 Jahre (23 – 62)
Diabetesdauer	28,8 Jahre (11,4 – 49,2)
Body-Mass-Index	23 kg/m ² (16,8 – 32,8)
Dialysepflichtigkeit	156
Exokrine Pankreasdrainage	
Enteral	159
Blase	20
Unbekannt	3
Therapieregime Induktion	
ATG	136
Daclizumab	34
Andere	8
Keine / unbekannt	4
Therapieregime Immunsuppression	
Tac / MMF / Pred	125
Tac / Rapa / Pred	24
CyA / MMF / Pred	24
Andere	6
Unbekannt	2

Tabelle 4: Übersicht Empfängerkollektiv, Daten als absolute Zahlen oder als gerundete Mittelwerte samt (Min - Max)

2.2.4 Spenderkollektiv dieser Studie

Von den 182 Organspendern war bei 5 auf Grund fehlender Daten keine Analyse möglich. Das durchschnittliche Alter betrug 34 (± 12) Jahre, 106 waren männlichen, 71 weiblichen Geschlechts. Die häufigsten Todesursachen waren Schädel-Hirn-Traumata (SHT, n=70), Subarachnoidalblutungen (SAB, n=53) und andere intrazerebrale Blutungen (ICB, n= 26). Weitere Spendermerkmale sind in Tabelle 5 dargestellt.

Material und Methoden

Alter	34 Jahre (11 – 58)
Geschlecht	
Männlich	106
Weiblich	71
Unbekannt	5
Body-Mass-Index	23,6 (15,6 – 33,6)
Perfusionslösung	
UW	143
HTK	28
Unbekannt	11
Kalte Ischämiezeit PTx	585,2 min (215 – 1080)
NTx	658,2 min (240 – 1170)
Anastomosezeit PTx	29,9 min (15 – 50)
NTx	29,8 min (19 – 60)
Todesursache	
SHT	70
SAB	53
ICB	26
Andere	12
Unbekannt	9

Tabelle 5: Übersicht Spenderkollektiv, Daten als absolute Zahlen oder als gerundete Mittelwerte samt (Min – Max)

2.2.5 Transplantationsverlauf am Virchow-Klinikum

Bei der simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Virchow-Klinikums wird zuerst das Spenderpankreas in die rechte Fossa Iliaca, anschließend die Niere in die linke Fossa Iliaca transplantiert. Die arterielle Pankreasanastomose erfolgt dabei meistens über ein Beckenarterieninterponat (nach *back table*-Rekonstruktion) an die A. Iliaca, beim Nierentransplantat wird die A. renalis mit der Beckenarterie anastomosiert. Die venöse Anastomose des Pankreas erfolgt systemisch durch Verbindung der V. portae entweder mit der V. iliaca communis oder der V. cava, die V. renalis wird zumeist mit der V. iliaca externa anastomosiert. Zwischen 1996 und 1998 erfolgte die exokrine Pankreasableitung sowohl als Blasen- als auch als enterale Drainage, seit 03/1998 wurde nur noch die enterale Drainage mittels Seit-zu-Seit-Duodenojejunostomie durchgeführt.

Präoperativ wird eine Induktionstherapie mit ATG (ATG-Fresenius®, Fresenius) oder Daclizumab (Zenapax®, Roche) durchgeführt. Die Gabe von Daclizumab erfolgt einmalig vor dem operativen Eingriff und wird dann über 14 Tage fortgesetzt. ATG wird laut Protokoll der EURO-SPK 01-Studie über vier Tage verabreicht. Bei dem stark allergenen ATG erfolgt die Gabe zunächst probeweise als intrakutane Injektion. Für die weite-

Material und Methoden

re Immunsuppression wurden folgende Schemata verwendet (jeweils in Kombination mit Prednisolon):

- Mycophenolat Mofetil (MMF, Cellcept®, Roche) und Tacrolimus (Prograf®, Astellas) (von 04/1996 bis 04/2005)
- Tacrolimus und Sirolimus / Rapamycin (Rapamune®, Wyeth) (von 04/2002 bis 04/2005)
- Cyclosporin (Sandimmun®, Novartis) und MMF (von 09/1998 bis 10/1999)

Intraoperativ erfolgt dann eine antibiotische Prophylaxe mit Cefotiam oder Ceftriaxon in Kombination mit Metronidazol, die im Regelfall über drei Tage fortgeführt wird.

Die Patienten werden initial intensivmedizinisch, nach Stabilisierung und Kostaufbau auf einer peripheren chirurgischen Station betreut. Bis zum Erreichen eines akzeptablen Blutzuckerprofils erhalten die Patienten Insulin. In einigen Fällen, etwa bei morphologischen Auffälligkeiten des Spenderpankreas, wurde zur Blockade der exokrinen Pankreasfunktion für einige Tage Octreotid verabreicht (Sandostatin®, Novartis), ein synthetisches, langwirkendes Somatostatin. Weiterhin erfolgt eine initiale Antikoagulation mittels Heparinperfusor mit einer Ziel-PTT von 50 sec.

Regelmäßig wird folgende Kontrolldiagnostik durchgeführt:

- Labordiagnostik: Serum, Urin, Drainagesekret, Virusserologien
- Röntgen-Thorax
- Sonographie der Transplantatorgane inklusive farbkodierter Duplex-Sonographie (FKDS) zur Perfusionskontrolle
- CT oder MRT bei Verdacht auf Infektion, Rejektion, Thrombose, Blutung
- bei Rejektionsverdacht gegebenenfalls Transplantatbiopsien

Die Entlassung erfolgt in stabilem Allgemeinzustand, nach abgeschlossenem Kostaufbau und mit vorhandener Transplantatfunktion. Die Transplantatorgane gelten als funktionsfähig, wenn bei zufrieden stellendem Blutzuckerprofil keine exogene Insulinzufuhr benötigt wird und der Kreatininspiegel im Serum 1,7 mg/dl nicht übersteigt. Die anschließende ambulante Weiterbetreuung läuft über eine Transplantationsambulanz.

2.3 Datenerfassung

Für die Erfassung der Patientendaten des Pankreastransplantationsprogrammes wurde eine Datenbank mit der Software Microsoft Windows Access, Version 97 (Microsoft, Redmond, USA) entwickelt. Die Daten stammen aus den Krankenakten und wurden zunächst anonymisiert, dabei wurde jedem Patienten eine Identifikationsnummer zugeteilt. Die Datenbank enthält Informationen über den präoperativen Status, den Transplantationsaufenthalt und den Langzeitverlauf bis einschließlich 31.12.2005. Die Informationen wurden aus Patientenakten des Archivs der Charité, Campus Virchow-Klinikum, und aus hausinternen Datenbanken zusammengetragen. Erfasst sind Stammdaten mit Grunderkrankung, relevante Evaluierungsuntersuchungen samt Labor, detaillierte Spenderinformationen, der operative Verlauf mit Operationstechnik, der postoperative Verlauf samt allen Komplikationen und Diagnostik, Immunsuppression, Infektionen, Rejektionen, Transplantatfunktion, maligne Erkrankungen und der Langzeitverlauf.

In dieser Arbeit sollen die postoperativen Komplikationen vom Tag der Transplantation bis zur erstmaligen Entlassung aus dem stationären Bereich analysiert werden. Hierfür wurden spezielle Komplikationen aus diesem Zeitraum ausgewählt, die unter Punkt 2.4 detailliert erläutert werden. Die Empfängerinformationen setzen sich aus den Evaluierungsdaten und dem operativen sowie postoperativen Verlauf zusammen und sind ebenfalls unter 2.4 aufgelistet. Die zu analysierenden Daten wurden anhand einer Datenabfrage extrahiert und in eine SPSS-Datei (SPSS Version 14.0, IBM, Chicago, USA) übertragen. Jedem Transplantationsfall war zu Beginn eine Identifikationsnummer zugeordnet worden.

2.4 Studieninhalt

In dieser Arbeit sollen mögliche statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen ausgewählten „Empfängervariablen“ und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen untersucht werden.

2.4.1 Definition der postoperativen Komplikationen

Die in der Datenbank erfassten postoperativen Komplikationen wurden dazu wie folgt ausgewertet: Es wurde nach dem Auftreten pankreasspezifischer oder chirurgischer Komplikationen oder der Notwendigkeit einer Relaparotomie gefragt.

Als pankreasspezifische Komplikationen wurden folgende Ereignisse gewertet:

- Transplantatthrombose (arteriell oder venös)
- Transplantatpankreatitis
- Pankreasfistel
- Pankreaspseudozysten
- Hämatoserom des Pankreas
- Histologisch gesicherte Rejektionsepisode

Als chirurgische Komplikationen rechneten wir folgende Ereignisse mit ein:

- Nachblutung
- Ileus
- Abszess im Operationsgebiet
- Insuffizienz der Darm- oder Blasen Anastomose
- Sekundäre Wundheilungsstörung
- Intraabdominelles Hämatom
- Hämatoserom der Niere
- Perforation des Spenderduodenum

Material und Methoden

Als Relaparotomien wurden alle während des stationären Aufenthaltes vorgenommenen operativen Eingriffe mit Eröffnung des Abdomens gewertet, Gründe hierfür waren

- Nachblutung
- Transplantatpankreatitis
- Transplantatthrombose
- Infektion
- Hämatom
- Ileus
- Anastomoseinsuffizienz
- Pankreasischämie

Material und Methoden

2.4.2 Definition der zu untersuchenden Merkmale

Das Auftreten von Komplikationen aus den drei oben definierten Kategorien wurde jeweils mit den unten genannten Merkmalen statistisch auf Korrelation untersucht. Analysiert wurden allgemeine Empfängermerkmale und -risikofaktoren, diabetische Spätfolgen und der (post-)operative Verlauf mit primärer Immunsuppression.

Für die Analyse wurden folgende Variablen ausgewählt, die unter 2.4.3 genauer erläutert sind.

- 1 Alter
- 2 Geschlecht
- 3 Blutgruppe
- 4 Diabetesdauer
- 5 Diabetische Polyneuropathie
- 6 Dialysepflichtigkeit
- 7 Dauer der Dialyse
- 8 Kardiale Vorbelastung
- 9 Arteriosklerose
- 10 Body-Mass-Index
- 11 Fettstoffwechselstörung
- 12 Operationsdauer
- 13 Intraoperative Transfusionsbedürftigkeit
- 14 Spenderalter
- 15 C-reaktives Protein
- 16 Art der Induktionstherapie
- 17 Art der primären Immunsuppression

Material und Methoden

Die untersuchten Variablen korrelieren zum Teil signifikant miteinander und können somit nicht generell als unabhängig bezeichnet werden, Tabelle 6.

	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
1 Geschlecht								S		S		S				S	x
2 Alter	S	S						S	S	S	S	S		S		x	
3 Blutgruppe															x		
4 Diabetesdauer								S	S	S		S	S	x			
5 PNP													x				
6 Nierenstatus												x					
7 Dialysedauer											x						
8 Kard. Vorb..									S	x							
9 Arteriosklerose							S		x								
10 BMI		S			S	S		x									
11 Fettstoffw.							x										
12 Operationsd.		S			S	x											
13 Transfusion		S			x												
14 Spenderalter				x													
15 CrP			x														
16 Induktion	S	x															
17 Immunsuppr.	x																

Tabelle 6: Korrelation der untersuchten Risikofaktoren, S = signifikant, $p < 0,05$; Kard. Vorb. = Kardiale Vorbelastung, Immunsuppr. = Immunsuppression, Fettstoffw. = Fettstoffwechselstörung, Operationsd = Operationsdauer

2.4.3 Detaillierte Beschreibung der untersuchten Variablen

2.4.3.1 Alter

Es wurden das Empfängeralter im Allgemeinen sowie eine gewählte Altersgrenze von 55 Jahren untersucht.

2.4.3.2 Geschlecht

Es wurden die Geschlechterzugehörigkeit an sich sowie die Unterschiede bezüglich anderer Merkmale von Männern und Frauen untereinander untersucht.

2.4.3.3 Blutgruppe

Die Unterteilung erfolgte nach dem AB0-System, Rhesusfaktoren oder weitere Antikörper wurden nicht detailliert untersucht.

Material und Methoden

2.4.3.4 Diabetesdauer

Es wurde der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Transplantationsdatum in Tagen berechnet.

2.4.3.5 Polyneuropathie

Bei der diabetischen Polyneuropathie wurden die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung im Rahmen der Evaluation verwendet, hierzu erfolgten eine ausführliche neurologische Untersuchung sowie Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit. Es können dabei entweder eine periphere und/oder eine autonome Polyneuropathie vorliegen.

2.4.3.6 Dialysepflichtigkeit

Es wurde der präoperative Nierenstatus bei stationärer Aufnahme zum Transplantationsaufenthalt untersucht, da einige Patienten bereits vor Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz transplantiert wurden. Unterteilt wurde zwischen einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit und einem Kreatinin > 7 mg/dl und einer noch präterminalen Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin zwischen 4 und 7 mg/dl.

2.4.3.7 Dialysedauer

Die Dauer der terminalen Niereninsuffizienz wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Dialyse und dem Operationszeitpunkt in Tagen.

2.4.3.8 Kardiale Vorbelastung

Es wurden die im Evaluierungsprozess bei der Echokardiographie und eventuell folgenden Untersuchungen wie einer Coronarangiographie diagnostizierten kardialen Vorerkrankungen erfasst. Zwischen Schweregraden wurde hierbei nicht unterschieden, es wurde das Vorliegen einer der in 3.2.8 beschriebenen Erkrankungen gewertet.

2.4.3.9 Arteriosklerose

Für das Vorliegen einer Arteriosklerose wurden die Diagnosen KHK und/oder pAVK im Rahmen der Evaluierungsuntersuchungen gewertet.

2.4.3.10 Body-Mass-Index

Es wurde der BMI der Patienten aus den Evaluierungsdaten verwendet. Der BMI ist ein Maß für Adipositas und berechnet sich aus dem Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße. Errechnet wird der Quotient des Körpergewichts (kg) und des Quadrats der

Material und Methoden

Körpergröße (m), in kg/m^2 . Individuen mit einem BMI zwischen 18,5 und 25 gelten als normalgewichtig, ab einem BMI von 25 und höher spricht man von Übergewicht, ab einem Wert von 30 von Adipositas⁵⁶.

2.4.3.11 Fettstoffwechselstörungen

Basis für die Diagnosestellung waren die Laboruntersuchungen, die im Rahmen des stationären Evaluationsaufenthaltes durchgeführt worden waren. Als pathologisch galten folgende Werte: Gesamtcholesterin $> 200 \text{ mg/dl}$, HDL $< 50 \text{ mg/dl}$, LDL $> 150 \text{ mg/dl}$, Triglyceride $> 160 \text{ mg/dl}$. Als Fettstoffwechselstörung wurde eine bei der Evaluierung vorliegende Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie bzw. eine gemischte Hyperlipidämie gewertet.

2.4.3.12 Operationsdauer

Bei der Operationsdauer handelt es sich um die im Operationsprotokoll angegebene Schnitt-Naht-Zeit in Minuten.

2.4.3.13 Intraoperative Transfusionsbedürftigkeit

Es wurde für jeden Patienten erfasst, ob während der Transplantation eine Bluttransfusion notwendig war. Als Transfusion wurde die Gabe von Erythrozytenkonzentrat und/oder Fresh-Frozen-Plasma gewertet.

2.4.3.14 Alter des Organspenders

Es wurden das Spenderalter in Jahren erfasst und drei Analysen mit einer jeweiligen Altersgrenze von 40, 45 und 50 Jahren durchgeführt.

2.4.3.15 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein ist ein Infektionsparameter, der häufig im Rahmen von Transplantationsstudien als Indikator für Risikopatienten verwendet wird, als pathologisch gelten Werte von über 1 mg/dl . Für diese Studie wurde jeweils der Maximalwert der ersten postoperativen Woche in mg/dl erfasst.

2.4.3.16 Art der Induktionstherapie

Im Transplantationszentrum des Virchow-Klinikums wurde im Regelfall eine Induktionstherapie verabreicht, entweder der monoklonale Lymphozytenantikörper Daclizumab (Zenapax®, Roche) oder der polyklonale Antikörper ATG (ATG-Fresenius®, Fresenius,

Material und Methoden

Thymoglobulin aus dem Kaninchen). Die reguläre Dosis von Daclizumab betrug 1 mg/kg, die Gabe erfolgte einmalig vor dem operativen Eingriff und wurde dann über 14 Tage fortgesetzt. ATG (ATG-Fresenius®) wurde gemäß dem Protokoll der EURO-SPK 01-Studie als 4 mg/kg Körpergewicht/Tag über 4 Tage verabreicht, s. Tabelle 7.

Induktionstherapie	Zeitraum der Anwendung	Anzahl Pat.
ATG	04/1996 – 04/2000 04/2002 – 04/2005	n = 163
Daclizumab	05/2000 – 04/2002	n = 43

Tabelle 7: Zeitliche Übersicht über die Induktionstherapie

2.4.3.17 Art der primären Immunsuppression

Folgende Immunsuppressiva fanden Verwendung: Tacrolimus (Prograf®, Astellas), Mycophenolat Mofetil (MMF; Cellcept®, Roche), Sirolimus / Rapamycin (Rapamune®, Wyeth), Cyclosporin (Sandimmun®, Novartis), Prednison (Decortin®, Merck). Untersucht wurden die folgenden Kombinationsvarianten:

- Gruppe 1: Tacrolimus / Mycophenolat-Mofetil (MMF) (+ Prednison)
- Gruppe 2: Tacrolimus / Rapamycin (+ Prednison)
- Gruppe 3: Cyclosporin A-Mikroemulsion/ Mycophenolat-Mofetil (MMF) (+ Prednison)

Zusätzlich erhielten die Patienten zumeist eine Induktionstherapie mit Daclizumab oder ATG, entsprechend einer Quadruple-Therapie.

Da nur die direkten postoperativen Komplikationen untersucht wurden, sind spätere Therapiewechsel oder eventuelle Steroid-Auslassversuche in dieser Analyse nicht berücksichtigt worden. Andere Kombinationsmöglichkeiten oder Wirkstoffe wurden auf Grund der geringen Fallzahl ebenfalls nicht berücksichtigt. Die Wahl der Kombinationstherapie war zumeist abhängig von laufenden Studienprotokollen und vom Transplantationszeitpunkt. Die Übersicht der Therapieschemata ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Material und Methoden

Therapiekombination	Zeitraum der Anwendung	Pat.
Tacrolimus / MMF (1)	04/1996 – 04/2005	n = 125
Cyclosporin A / MMF (3)	09/1998 – 02/2000	n = 25
Tacrolimus / Rapamycin (2)	04/2002 – 04/2005	n = 25

Tabelle 8: Zeitliche Übersicht über die Therapieprotokolle d. Immunsuppression

Um die Ergebnisse und das Signifikanzniveau bewerten zu können, wurden anschließend die drei Gruppen einzeln untereinander verglichen.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der zu untersuchenden Merkmale mit der Frage nach deren Auswirkung erfolgte mittels der Software SPSS, Version 14.0 (IBM, Chicago, USA). Alle Variablen wurden einer deskriptiven Analyse unterzogen. Bei nominalskalierten Variablen wie Geschlecht, Blutgruppe und den Fragen nach Transfusionsbedürftigkeit und Vorerkrankungen wurden Häufigkeitsverteilungen bestimmt, von intervallskalierten Variablen wie Alter, BMI, Laborwerten und Zeiträumen wurden dagegen die statistischen Kenngrößen Median, Quartile, Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung erhoben.

Für die Frage, ob es statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein der verschiedenen Komplikationen und den einzelnen Merkmalen gibt, wurden von den nominalskalierten Variablen und Komplikationen jeweils Kreuztabellen erstellt. Mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde dann auf Signifikanz geprüft. War im Chi-Quadrat-Test bei einer Vierfeldertafel die erwartete Häufigkeit kleiner als 5, so wurde zusätzlich der exakte Test nach Fischer herangezogen.

Intervallskalierte Variablen wurden zuerst anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Dann wurden diese Variablen einer explorativen Datenanalyse unterzogen. Zur Feststellung der Signifikanz wurden normalverteilte Variablen dann mittels t-Test für unabhängige Variablen getestet, bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanzprüfung herangezogen.

P-Werte unter 5% ($p < 0,05$) wurden als signifikant gewertet und in der Auswertung auf jeweils drei Stellen nach dem Komma gerundet.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

In der vorliegenden Arbeit wurden die direkten postoperativen Komplikationen nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation von 182 Patienten analysiert. Die Patienten wurden zwischen 1998 und 2005 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum, transplantiert. Bei allen bestand die Grunderkrankung eines Diabetes mellitus Typ 1 mit diabetischer Nephropathie im präterminalen oder terminalen Stadium. Der untersuchte Zeitraum beschränkte sich auf den jeweiligen ersten abgeschlossenen Krankenhausaufenthalt nach Transplantation.

Die in dieser Untersuchung analysierten postoperativen Komplikationen wurden in drei Kategorien unterteilt. Als erste Komplikationskategorie wählten wir pankreastransplantatbezogene Komplikationen, da es im Vergleich zum Nierentransplantat deutlich häufiger zu Komplikationen des Pankreastransplantats kommt¹³. Weiter erfassten wir allgemeine chirurgische Komplikationen, die primär nicht das Pankreastransplantat betrafen. Um auch besonders schwerwiegende Komplikationen zu erfassen, wurde zusätzlich untersucht, ob im Laufe des Transplantationsaufenthaltes eine Relaparotomie notwendig geworden war. Dies kann dann Folge einer pankreasspezifischen oder auch einer chirurgischen Komplikation sein, daher sind Mehrfachnennungen möglich. Eine Pankreatitis, also primär eine pankreasspezifische Komplikation, kann z.B. in der Folge eine Relaparotomie erforderlich machen, auch können bei einem Patienten alle drei Komplikationskategorien auftreten.

Insgesamt traten bei 72,5 % (n = 132) der Patienten Komplikationen aus einer der drei Kategorien auf, dies sind für pankreasspezifische Komplikationen 64,8 % (n=118), für chirurgische Komplikationen 33,5 % (n=61) und 24,2 % (n=44) für Relaparotomien.

Im Folgenden sind die jeweiligen Diagnosen aufgeführt, die zur Aufnahme in eine der drei Komplikationskategorien geführt haben. Tabelle 9 gibt die Pankreaskomplikationen, Tabelle 10 die chirurgischen Komplikationen und Tabelle 11 die Relaparotomien wieder.

Ergebnisse

Übersicht: Pankreasspezifische Komplikationen		
Art der Komplikation (Mehrfachnennungen möglich)	n	%
Histologisch gesicherte Rejektion	88	48,4%
Transplantatpankreatitiden	55	30,2%
Transplantatthrombosen	9	4,9 %
Pankreasfisteln	6	3,3%
Pankreaspseudozysten	3	1,6%
Hämatoserome des Pankreas	1	0,5%

Tabelle 9: Aufschlüsselung der pankreasspezifischen Komplikationen

Übersicht: Chirurgische Komplikationen		
Art der Komplikation (Mehrfachnennungen möglich)	n	%
Sekundäre Wundheilungsstörung	26	14,3%
Nachblutung	22	12,1%
Abszess im Operationsgebiet	13	7,1%
Intraabdominelles Hämatom	12	6,6%
Ileus	6	3,3%
Insuffizienz Darm- oder Blasen- anastomose	6	3,3%
Hämatoserom der Niere	1	0,5%
Perforation Spenderduodenum	1	0,5%

Tabelle 10: Aufschlüsselung der chirurgischen Komplikationen

Übersicht: Indikationen für eine Relaparotomie		
	n	%
Nachblutung	12	27,3%
Transplantatpankreatitis gesamt	10	22,7%
davon	5	
mit Blutung	1	
mit Rejektion	1	
mit Peritonitis	1	
Transplantatthrombose	7	15,9%
Infektionen	7	15,9%
davon	4	
Abszess	1	
Abszess mit Sepsis	1	
Ureterneuimplantation bei Harnstau	3	6,8%
Hämatome	1	2,3%
Ileus	1	2,3%
Anastomoseinsuffizienz	1	2,3%
Leckage Harnleiterschiene	1	2,3%
Pankreasischämie	1	2,3%
Gesamt	44	24,2%

Tabelle 11: Aufschlüsselung der Indikationen für eine Relaparotomie

Ergebnisse

Bei 17 von 182 Patienten war im untersuchten Zeitraum die Indikation zur Transplantatektomie gestellt worden, davon wurden bei 11 Patienten beide Spenderorgane, in 6 Fällen nur das Pankreas explantiert. Die Indikationen für die Transplantatektomie sind Tabelle 8 zu entnehmen:

Ursachen für Transplantatverlust		
Transplantatverlust insgesamt	n =17	9,3%
davon	Pankreas und Niere	11
	nur Pankreas	6
Transplantatpankreatitis	4	23,5%
Rejektion mit folgender Transplantatthrombose	3	17,6%
Transplantatthrombose ohne Rejektion	3	17,6%
Infektionen	2	11,8%
Transplantatverlust bei Todesfall	2	11,8%
Transplantatpankreatitis mit Nachblutung	1	5,9%
Rejektion mit Arrosionsblutung	1	5,9%
Arterienstenose	1	5,9%

Tabelle 12: Aufschlüsselung der Ursachen für Transplantatverlust

Zwei Patienten verstarben im Verlauf ihres Transplantationsaufenthaltes, Todesursachen waren im einen Fall ein Leberversagen bei septischem Multiorganversagen, im anderen eine intrazerebrale Blutung.

Ergebnisse

3.2 Auswertung

3.2.1 Alter

Das Alter der Organempfänger betrug durchschnittlich 41,77 ($\pm 8,09$) Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die Alterskurve war annähernd normalverteilt, die statistische Berechnung erfolgte mit dem Student t-Test für Gruppen.

Alter (Jahre)	
Mittelwert	41,8
Median	41,0
SD	8,09
Minimum	23
Maximum	62

Tabelle 13: Statistische Kenngrößen Empfängeralter

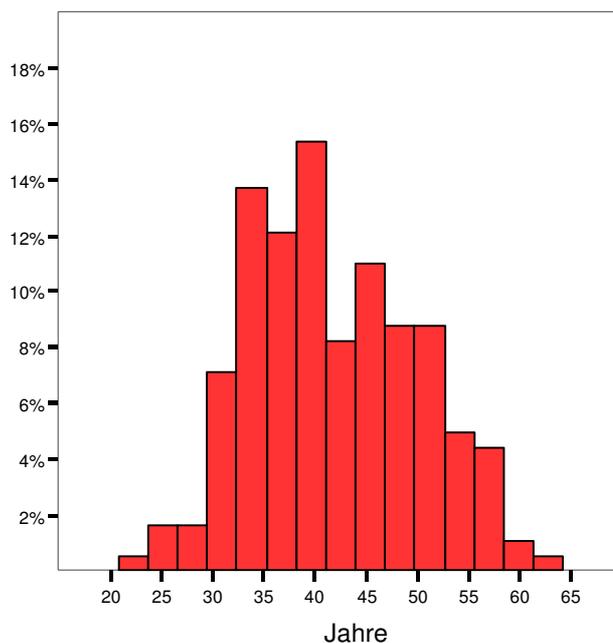


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung des Empfängeralters in Jahren

Für die drei untersuchten Komplikationskategorien lässt sich bezüglich des Alters kein signifikanter Unterschied finden. Im Mittelwertvergleich waren Patienten mit Komplikationen im Durchschnitt 0,56 bzw. 0,22 bzw. 1,55 Jahre älter als die, bei denen keine Komplikationen aufgetreten waren (Tabelle 13).

Weiterhin wurden mittels Vierfeldertabelle und exaktem Test nach Fisher gezielt die Komplikationsraten von Patienten unter 55 Jahren mit denen von 55 Jahren und dar-

Ergebnisse

über verglichen. 14 Empfänger waren 55 Jahre und älter, das entspricht 7,7 % des Patientenkollektivs. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen, bei pankreas-spezifischen Komplikationen betrug der p-Wert 1,00 (64,9% Komplikationen bei unter 55jährigen vs. 64,3% bei 55jährigen und älter), bei chirurgischen Komplikationen 0,776 (33,9% vs. 28,6%) bzw. 0,332 (23,2% vs. 35,7%) bei Relaparotomien (Tabelle 14).

Alter (Jahre)	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>		<i>Chirurgische Komplikationen</i>		<i>Relaparotomien</i>	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Anzahl	118	64	61	121	44	138
Mittelwert	41,58	42,14	41,92	41,70	42,95	41,40
p-Wert	<i>p = 0,654</i>		<i>p = 0,866</i>		<i>p = 0,268</i>	

Tabelle 14: Mittelwertvergleiche und Signifikanztestung mittels t-Test für Empfängeralter

Ergebnisse

3.2.2 Geschlecht

Unter den 182 Transplantierten befanden sich 110 Männer und 72 Frauen, das entspricht 60,4% bzw. 39,6%. Die Untersuchung hinsichtlich eines statistischen Zusammenhanges von Auftreten von Komplikationen und dem Empfängergeschlecht zeigt Tabelle 15.

Geschlecht	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
Männlich	n = 74 67,3%	n = 41 37,3%	n = 25 22,7%
Weiblich	n = 44 61,1%	n = 20 27,8%	n = 19 26,4%
p-Wert	0,395	0,185	0,573

Tabelle 15: Ergebnisse Empfängergeschlecht mittels Chi-Quadrat-Test

Mindestens eine pankreasspezifische Komplikation erlitten 67,3% (n=74) der Männer und 61,1% (n=44) der Frauen, $p = 0,395$. 37,7% der Männer (n=41) und 27,8% der Frauen (n=20) wiesen im Verlauf eine chirurgische Komplikation auf, $p=0,185$. Eine oder mehrere Relaparotomien waren bei 22,7% (n=25) der Männern und 26,4% (n=19) der Frauen indiziert, $p=0,573$.

Weiterhin wurde untersucht, ob signifikante Zusammenhänge zwischen dem Geschlecht und anderen Variablen bestehen (Tabelle 4). So unterschieden sich männliche und weibliche Organempfänger signifikant in Alter (Altersdurchschnitt $m= 43,4$, $w= 39,3$, $p=0,001$), Body-Mass-Index (durchschnittlicher Wert $m=23,8$, $w= 21,6$, $p<0,001$), kardialen Vorerkrankungen ($m=43,9\%$, $w=21,7\%$, $p=0,027$) und Dialysepflichtigkeit ($m=92,7\%$, $w=76,1\%$, $p=0,002$).

Bezogen auf Arteriosklerose, Blutgruppe, Diabetesdauer, Dialysedauer, Fettstoffwechselstörung, Polyneuropathie, intraoperative Transfusionspflichtigkeit, Spendergeschlecht und Spenderalter gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Ergebnisse

3.2.3 Blutgruppe

Die Häufigkeitsverteilung des AB0-Blutgruppen-Systems in unserer Patientenklientel setzt sich in absteigender Reihenfolge wie folgt zusammen:

- A = 40,7%
- 0 = 34,6%
- B = 18,7%
- AB = 6,0%

Die statistische Auswertung einer möglichen Korrelation vom Auftreten von Komplikationen und der AB0-Blutgruppenzugehörigkeit der transplantierten Patienten ergab keine signifikanten Ergebnisse (Tabelle 16).

Blutgruppe	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
A	45 60,8%	20 27,0%	19 25,7%
B	22 64,7%	14 42,2%	8 23,5%
AB	9 81,8%	2 18,2%	2 18,2%
0	42 66,7%	25 39,7%	15 23,8%
p-Wert	0,570	0,210	0,956

Tabelle 16: Ergebnisse Blutgruppe der Empfänger mittels Chi-Quadrat-Test

Für die AB0-Blutgruppenzugehörigkeit ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Im Vergleich ergeben sich häufiger pankreasspezifische Komplikationen bei der Blutgruppe AB, hierbei sei jedoch die geringe Fallzahl in der Gruppe AB erwähnt.

Ergebnisse

3.2.4 Diabetesdauer

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 10531 (± 2864) Tage. Die Häufigkeitskurve entsprach annähernd einer Normalverteilung.

Diabetesdauer (d)	
Mittelwert	10531,4
Median	10237,0
Standardabweichung	2864,1
Minimum	4149
Maximum	17966

Tabelle 17: Statistische Kenngrößen Diabetesdauer

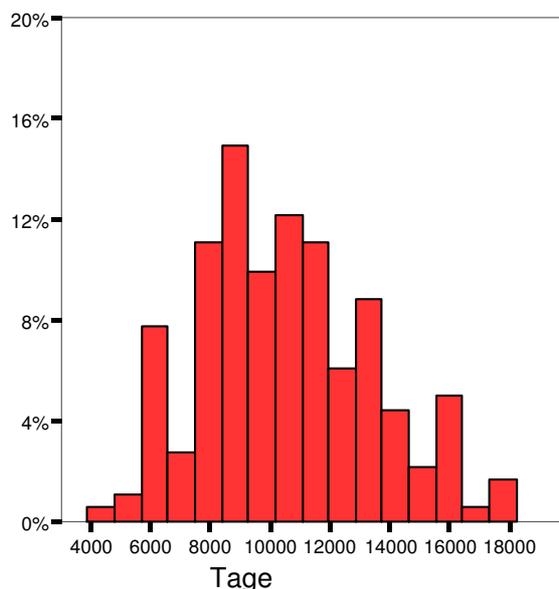


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Diabetesdauer in Tagen

Die statistische Analyse erfolgte in diesem Fall mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Für Mittelwertvergleich und Signifikanzniveau ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der unterschiedlichen Krankheitsdauer. Für pankreasspezifische Komplikationen ergab sich ein $p=0,261$ bei einer Mittelwertdifferenz von rund 505 Tagen, für chirurgische Komplikation betrug $p=0,670$ mit einer Mittelwertdifferenz von 193 Tagen, für Relaparotomien $p=0,459$ und eine Mittelwertdifferenz von 378 Tagen (s. Tabelle 18).

Ergebnisse

Diabetesdauer (d)	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>		<i>Chirurgische Komplikationen</i>		<i>Relaparotomien</i>	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Anzahl	117	64	60	121	43	138
Mittelwert	10355,7	10860,5	10402,1	10595,5	10245,4	10623,3
p-Werte	0,261		0,670		0,459	

Tabelle 18: Statistische Auswertung der Diabetesdauer mittels t-Test

Ergebnisse

3.2.5 Polyneuropathie

Der Anteil der Patienten mit einer Polyneuropathie lag bei 87,4% (n=159), nur 10,4% (n=19) waren in der neurologischen Untersuchung unauffällig, bei 2,2% (n=4) war der neurologische Status unbekannt.

Die statistische Analyse wurde mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Polyneuropathie	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
ja	n = 105 66,0%	n = 53 33,3%	n = 37 23,3%
nein	n = 13 68,4%%	n = 6 31,6%	n = 6 31,6%
p-Wert	0,835	0,878	0,424

Tabelle 19: Statistische Auswertung der Polyneuropathie mittels Chi-Quadrat-Test

Für Patienten mit Polyneuropathie ließen sich in der Analyse keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von Komplikationen feststellen. Von Patienten mit postoperativen Komplikationen des Pankreas hatten 66,0% (n=103) eine Polyneuropathie, bei 68,4% (n=13) lag keine präoperative Polyneuropathie vor, $p=0,835$. Für die chirurgischen Komplikationen waren es 33,3% (n=53) im Vergleich zu 31,6% (n=6), $p=0,878$, für die Relaparotomie 23,3% (n=37) und 31,6% (n=6), $p=0,424$, s. Tabelle 19.

Ergebnisse

3.2.6 Präoperativer Nierenstatus

85,7% der Patienten waren zum Transplantationszeitpunkt bereits dialysepflichtig (n=156), bei 13,7% bestand eine präterminale Niereninsuffizienz (n=25). Bei einem Patienten war der präoperative Nierenstatus unbekannt (0,5%) und wurde bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

Die statistische Analyse erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

Präoperativer Nierenstatus	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
Dialysepflichtig	n = 102 65,4%	n = 54 34,6%	n = 38 24,4%
Nicht dialysepflichtig	n = 15 60,0%	n = 6 24,0%	n = 5 20,0%
p-Wert	0,601	0,295	0,634

Tabelle 20: Signifikanzberechnung präoperativer Nierenstatus des Empfängers mittels Chi-Quadrat-Test

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Der Anteil der dialysepflichtigen Patienten, die eine pankreasspezifische Komplikation erlitten, betrug 65,4% (n=102), bei den Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz waren dies 60,0% (n=15), p=0,601. Für chirurgische Komplikationen lagen die Raten bei 34,6% (n=54) bei dialysepflichtigen im Vergleich zu 24,0% (n=6) bei nicht dialysepflichtigen Patienten, p=0,295. Bei 24,4% (n=38) der dialysepflichtigen Patienten war im Laufe des Transplantationsaufenthaltes eine Relaparotomie durchgeführt worden, bei den Patienten ohne Dialyse waren es 20,0% (n=5), p=0,634.

Ergebnisse

3.2.7 Dauer der Dialyse

Die mittlere Zeit an der Dialyse betrug ca. 733 Tage, Minimum und Maximum lagen bei 44 bzw. 4925 Tagen. Bei 13,7 % der Patienten (n=25) lagen keine Daten über die Dialysezeit vor. Die weitere Verteilung ist Tabelle 21 und Abbildung 4 zu entnehmen.

Dialysedauer (d)	
Mittelwert	733,22
Median	497,00
Standardabweichung	739,434
Minimum	44
Maximum	4925

Tabelle 21: Statistische Kenngrößen der Dialysedauer

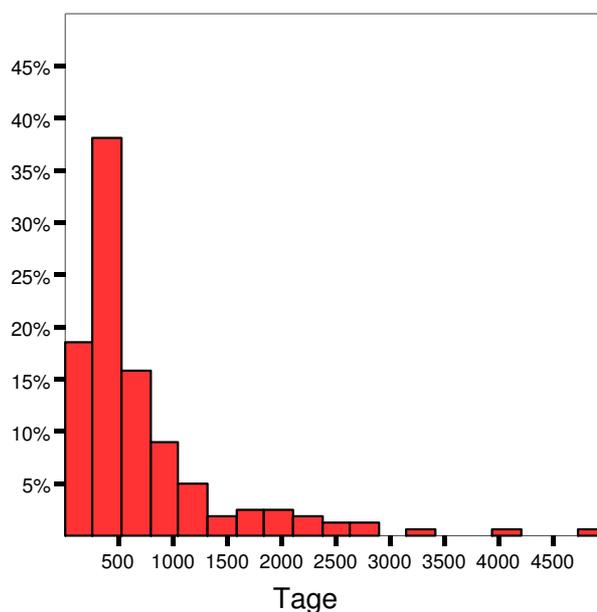


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Dialysedauer in Tagen

Da die Verteilung der Dialysedauer signifikant von der Normalverteilungskurve abweicht ($p < 0,001$), wurde die statistische Berechnung mittels Mann-Whitney-U-Test ausgeführt. Die Berechnung ergab keine statistisch signifikanten Ergebnisse für einen möglichen Zusammenhang von Dialysedauer und Komplikationsauftreten. Der Mittelwert der Dialysedauer bei Patienten mit pankreasspezifischen Komplikationen (n=102) lag bei 658,4 Tagen, bei denen ohne solche Komplikationen (n=55) bei 872,0 Tagen, $p=0,879$ (s. Tabelle 22).

Ergebnisse

Dialysedauer (d)	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>		<i>Chirurgische Komplikationen</i>		<i>Relaparotomien</i>	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Anzahl	102	55	54	103	38	119
Mittelwert	658,4	872,0	729,7	735,0	731,4	733,8
p-Werte	0,879		0,916		0,170	

Tabelle 22: Signifikanzberechnung Dialysedauer mittels Mann-Whitney-U-Test

Da es bei dem Merkmal der Dialysedauer eine Reihe von Ausreißern und Extremwerten gibt, die Einfluss auf den Mittelwert haben, ist zur Verdeutlichung ein Boxplot dargestellt, s. Abbildung 5. Bei den chirurgischen Komplikationen lagen die Mittelwerte bei 729,7 mit (n=55) bzw. 735,0 ohne Komplikationen (n=103), $p=0,916$. Bei Patienten, die relaparotomiert wurden (n=38) waren durchschnittlich 731,4 Tage an der Dialyse, solche ohne Relaparotomie (n=119) 733,8 Tage, $p=0,170$.

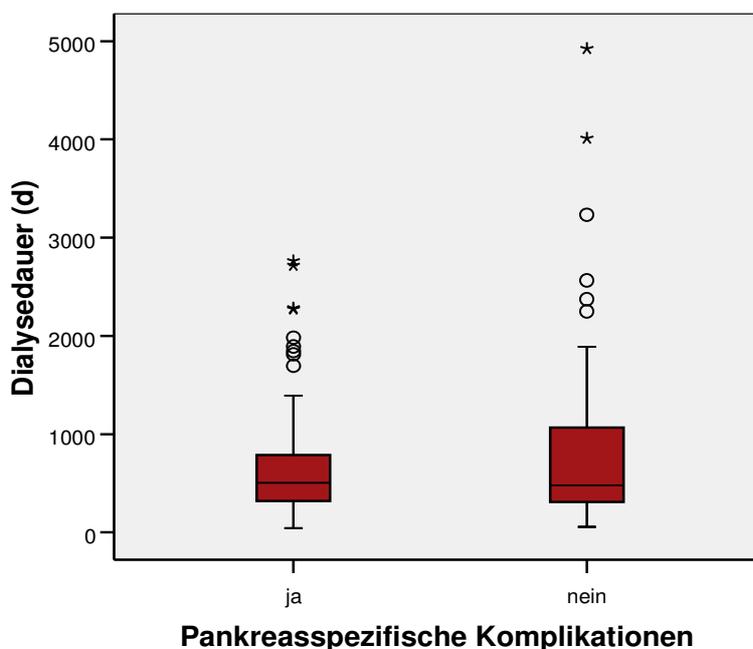


Abbildung 5: Pankreasspezifische Komplikationen in Abhängigkeit von der Dialysedauer

Ergebnisse

3.2.8 Kardiale Vorbelastung

Als Diagnosen, die das Merkmal ‚Kardiale Vorbelastung‘ erfüllen, wurden folgende Erkrankungen gewertet (Mehrfachnennungen möglich):

- Koronare Herzerkrankung (n=49)
- Linksventrikuläre Hypertrophie mit Herzinsuffizienz NYHA I-IV (n=73)
- Kardiomyopathie verschiedener Genese (n=2)
- Pulmonale arterielle Hypertonie (n=1)
- Herzklappeninsuffizienz und/oder –stenose (n=24)
- Diastolische Funktionsstörung (n=12)
- Herzrhythmusstörung (n=5)

Bei 64,8% der Patienten lag eine kardiale Vorbelastung vor (n=118), 34,1% (n=62) waren bei der Evaluation kardial unauffällig, bei 1,1% (n=2) war der kardiale Status unbekannt. 43,9% der Männer im Vergleich zu 21,7% der Frauen waren kardial vorbelastet (p=0,027).

Die statistische Analyse erfolgte anhand des Chi-Quadrat-Tests.

Kardiale Vorbelastung	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
vorbelastet	n = 77 65,3%	n = 48 40,7%	n = 30 25,4%
Nicht vorbelastet	n = 39 62,9%	n = 13 21,0%	n = 14 22,6%
p-Wert	0,754	<u>0,008</u>	0,673

Tabelle 23: Signifikanzbestimmung bei kardialer Vorbelastung mittels Chi-Quadrat-Test

Für pankreasspezifische Komplikationen und Relaparotomien ergaben sich bei der kardialen Vorbelastung keine signifikanten Unterschiede. 65,3% der Patienten mit kardialer Vorbelastung erlitten eine pankreasspezifische Komplikation, bei den Patienten ohne kardiale Vorbelastung waren es 62,9% (n=39), der p-Wert lag bei 0,754. Für Relaparotomien betragen die Zahlen 25,4% (n=30) im Vergleich zu 22,6% (n=14), p=0,673. Bei

Ergebnisse

den chirurgischen Komplikationen war ein signifikanter Unterschied festzustellen, 40,7% (n=48) der Patienten mit kardialer Vorbelastung und 21,0% (n=13) der Patienten ohne kardiale Vorbelastung erlitten eine chirurgische Komplikation, $p=0.008$, siehe Abbildung 6.

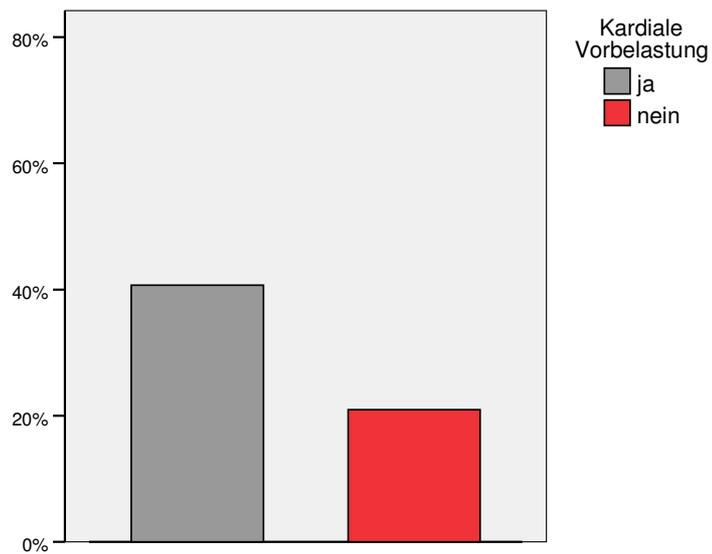


Abbildung 6: Chirurgische Komplikationen in Abhängigkeit von der kardialen Vorbelastung in Prozent

Ergebnisse

3.2.9 Arteriosklerose

Bei 71,4% (n=130) der Patienten ließen sich arteriosklerotische Veränderungen nachweisen, bei 24,7% (n=45) wurden keine bzw. nur minimale Veränderungen festgestellt. Bei insgesamt 3,8% (n=7) war der Gefäßstatus bei der Auswertung unbekannt. Die statistische Untersuchung wurde mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Arteriosklerose	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
ja	n = 86 66,2%	n = 44 33,8%%	n = 29 22,3%
nein	n = 28 62,2%	n = 12 26,7%	n = 12 26,7%
p-Wert	0,633	0,374	0,552

Tabelle 24: Signifikanztestung Arteriosklerose mittels Chi-Quadrat-Test

In der Untersuchung der Komplikationen ergaben sich in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bei Patienten mit nachgewiesenen arteriosklerotischen Gefäßveränderungen ergaben sich etwas erhöhte Raten der pankreasspezifischen ($p=0,633$) und der chirurgischen ($p=0,374$) Komplikationen, 66,2% (n=86) bzw. 33,8% (n=44) im Vergleich zu Patienten ohne Arteriosklerose, 62,2% (n=28) bzw. 26,7% (n=12). Relaparotomien dagegen traten bei arteriosklerotischen Patienten geringfügig seltener auf, 22,3% (n=29) gegenüber 26,7 % (n=12), $p=0,552$.

Ergebnisse

3.2.10 Body-Mass-Index

Der durchschnittliche Body-Mass-Index in unserer Patientengruppe lag bei 22,96 (\pm 3,06) kg/m². Die Verteilung wich signifikant von der Normalverteilungskurve ab, somit erfolgten Mittelwertvergleich und die statistische Prüfung auf Signifikanz mittels des Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Variablen.

BMI (kg/m²)	
Mittelwert	22,96
Median	22,46
Standardabweichung	3,06
Minimum	16,8
Maximum	32,8

Tabelle 25: Statistische Kenngrößen Body-Mass-Index

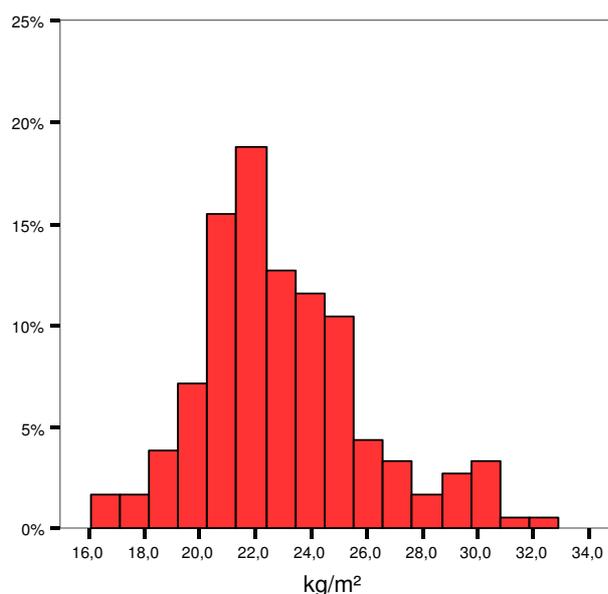


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des Body-Mass-Index

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Komplikationsraten in Abhängigkeit vom Körpergewicht nachweisen. Im Mittelwertvergleich lag der durchschnittliche BMI von Patienten, bei denen pankreasspezifische Komplikationen aufgetreten waren, bei 23,01 im Vergleich zu 22,93 bei Patienten ohne eine solche Komplikation, $p=0,725$. Bei chirurgischen Komplikationen waren es 22,95 im Vergleich zu 22,96 bei Patienten ohne Komplikationen, $p=0,963$. Patienten, bei denen eine Relaparotomie nötig war, hatten im Durchschnitt einen BMI von 22,33 im Vergleich zu 23,15, $p=0,198$.

Ergebnisse

Body-Mass-Index (kg/m ²)	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>		<i>Chirurgische Komplikationen</i>		<i>Relaparotomien</i>	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Anzahl	117	64	60	121	43	138
Mittelwert	22,93	23,01	22,95	22,96	22,33	23,15
p-Wert	0,725		0,963		0,198	

Tabelle 26: Mittelwertvergleiche BMI, Signifikanztestung mittels Mann-Whitney-U-Test

Ergebnisse

3.2.11 Fettstoffwechselstörungen

Im vorliegenden Patientenpool lag die Inzidenz einer Fettstoffwechselstörung bei 42,9% (n=78). Bei 52,2% (n=95) der Patienten lag zum Zeitpunkt der Evaluation keine Fettstoffwechselstörung vor, bei 4,9% (n=9) war der Fettstoffwechselstatus unbekannt. Die statistische Signifikanz wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet.

Fettstoffwechselstörung	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
ja	n = 51 65,4%	n = 21 26,9%	n = 16 20,5%
nein	n = 61 64,2%	n = 34 35,8%	n = 12 26,3%
p-Wert	0,972	0,213	0,372

Tabelle 27: Signifikanzberechnung der Fettstoffwechselstörung mittels Chi-Quadrat-Test

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich von Komplikationsraten der Patienten mit bzw. ohne Fettstoffwechselstörung. Bei 65,4% (n=51) der Patienten mit Fettstoffwechselstörung kam es im postoperativen Verlauf zu einer pankreasspezifischen Komplikation, bei denen ohne Fettstoffwechselstörung waren es 64,2% (n=61), $p=0,872$. Für die chirurgischen Komplikation waren es 26,9% (n=21) im Vergleich zu 35,8% (n=34), $p=0,213$, bei der Relaparotomie 20,5% (n=16) im Vergleich zu 26,3% (n=25), $p=0,372$.

Ergebnisse

3.2.12 Operationsdauer

Die mittlere Operationsdauer bei der simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation lag bei 231,02 ($\pm 44,3$) Minuten. Bei vier Patienten war die Operationsdauer nicht bekannt, das entspricht 2,2%.

Operationsdauer (min)	
Mittelwert	231,02
Median	225,00
SD	44,3
Minimum	135
Maximum	420

Tabelle 28: Statistische Kenngrößen der Operationsdauer

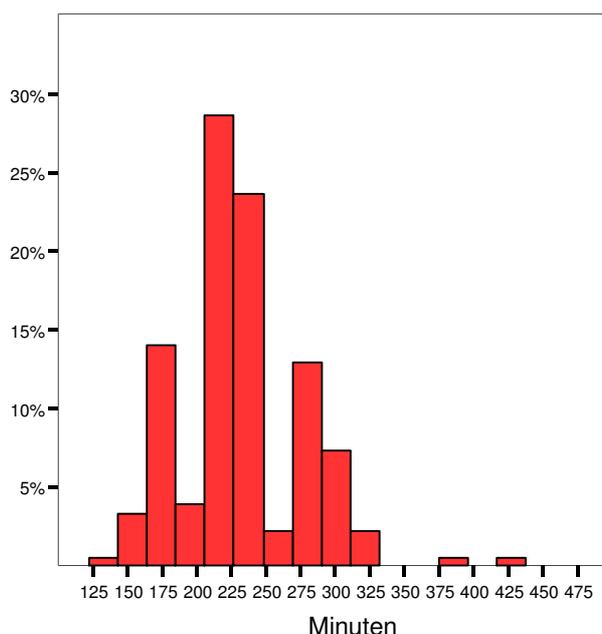


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Operationsdauer in Minuten

Bei der Berechnung des Einflusses der Operationsdauer ergab sich ein signifikanter p-Wert von 0,029 für Relaparotomien (s. Tabelle 29). Für pankreasspezifische bzw. chirurgische Komplikationen ergaben sich keine signifikanten Werte ($p=0,305$ bzw. $0,262$), die durchschnittlichen Operationszeiten lagen hier bei 233,7 bzw. 233,1 Minuten im Vergleich zu 225,9 bzw. 230,0 Minuten bei Patienten ohne Komplikationen.

Ergebnisse

Operationsdauer (min)	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>		<i>Chirurgische Komplikationen</i>		<i>Relaparotomien</i>	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Anzahl	116	62	59	119	42	136
Mittelwert	233,7	225,9	233,1	230,0	242,1	227,6
p-Werte	0,305		0,262		<u>0,029</u>	

Tabelle 29: Mittelwertvergleiche Operationsdauer, Signifikanztestung mittels Mann-Whitney-U-Test

Die mittlere Operationsdauer von Patienten, bei denen im Verlauf eine Relaparotomie nötig wurde, lag bei 242,2 Minuten, bei Patienten ohne Relaparotomie lag sie bei durchschnittlich 227,6 Minuten. Die Werte sind mittels Boxplot graphisch dargestellt (s. Abb 9).

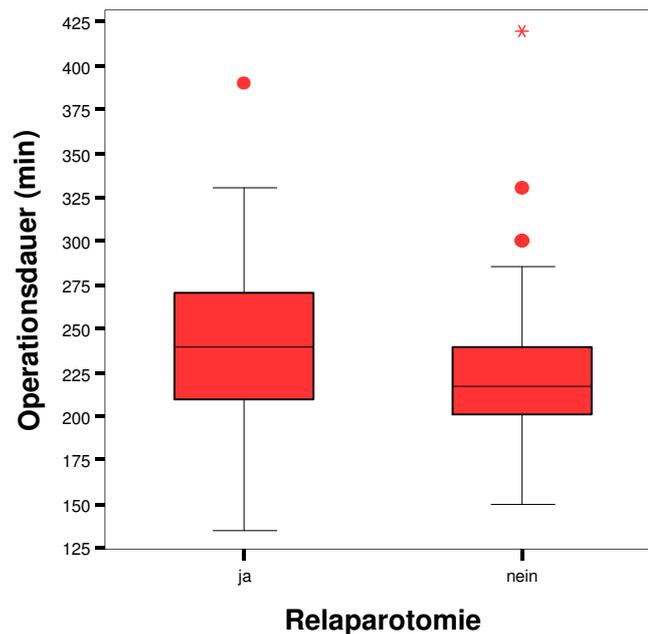


Abbildung 9: Abhängigkeit der durchgeführten Relaparotomien von der Operationsdauer

Ergebnisse

3.2.13 Intraoperative Transfusionen

36,8% der Patienten (n=67) erhielten während der Operation eine Bluttransfusion, 62,6% (n=114) dagegen waren nicht transfusionsbedürftig.

Die Berechnung der statistischen Signifikanz erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

Transfusions- bedürftigkeit	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
ja	n = 46 68,7%	n = 25 37,3%	n = 19 28,4%
nein	n = 71 62,3%%	n = 36 31,6%	n = 25 21,9%
p-Wert	0,386	0,431	0,330

Tabelle 30: Signifikanztestung der Transfusionsbedürftigkeit mittels Chi-Quadrat-Test

Es wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden. Bei 68,7% (n=46) der Patienten, die transfusionspflichtig waren, kam es im postoperativen Verlauf zu einer pankreas-spezifischen Komplikation, bei denen ohne Transfusion waren es 62,3%% (n=71), p=0,386. Für die chirurgischen Komplikationen waren es 37,6% (n=25) im Vergleich zu 35,6% (n=36), p=0,431, bei der Relaparotomie 28,4% (n=19) im Vergleich zu 21,9% (n=25), p=0,330.

Ergebnisse

3.2.14 Alter des Organspenders

Durchschnittlich waren die Spender 34,01 ($\pm 11,98$) Jahre alt. Die Organempfänger wurden je nach untersuchtem Spenderalter in zwei Gruppen aufgeteilt. Als erste Grenze wurde ein Spenderalter von 45 Jahren gewählt. Von den 187 Empfängern waren 75,3% (n=137) jünger als 45 Jahre, 22,0% (n=40) waren 45 Jahre oder älter, bei 2,8% (n=5) war das Alter unbekannt.

Spenderalter (y)	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
unter 45	n = 86 62,8%	n = 42 30,7%	n = 30 21,9%
45 und älter	n = 29 72,5%	n = 18 45,0%	n = 13 32,5%
p-Wert	0,257	0,092	0,169

Tabelle 31: Signifikanztestung des Spenderalters mittel Chi-Quadrat-Test, Grenze 45 Jahre

Das Spenderalter betreffend ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, es waren jedoch bei allen drei Komplikationstypen Tendenzen zu höheren Komplikationsraten bei älteren Spendern zu erkennen. Pankreasspezifische Komplikationen gab es bei 62,8% (n=86) Patienten mit Organen von Spendern, die jünger als 45 Jahre waren, bei Spendern über 45 Jahre waren es dagegen 72,5% (n=25), $p=0,257$. Bei chirurgischen Komplikationen waren es 30,7% (n=42) bei den jüngeren und 45,0% (n=18), bei den älteren Spendern, $p=0,092$, für Relaparotomien 21,9% (n=30) bzw. 32,5% (n=13), $p=0,169$.

Ergebnisse

Eine weitere Analyse wurde mit der Altersgrenze 40 Jahre durchgeführt, 37,4% (n=68) der Spender waren 40 Jahre und älter. Wir erhielten keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Komplikationsraten.

Spenderalter (y)	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
unter 40	n = 67 61,5%	n = 36 33%	n = 24 22%
40 und älter	n = 48 70,6%	n = 24 35,3%	n = 19 27,9%
p-Wert	0,216	0,757	0,371

Tabelle 32: Signifikanztestung des Spenderalters mittel Chi-Quadrat-Test, Grenze 40 Jahre

Zuletzt unterteilten wir die Spender mit der Altersgrenze 50 Jahre, hierbei waren allerdings nur 4,4% (n=8) der Spender 50 Jahre oder älter. Es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Spenderalter (y)	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
unter 50	n = 109 64,5%	n = 58 34,3%	n = 41 24,3%
50 und älter	n = 6 75%	n = 2 25,0%	n = 2 25%
p-Wert	0,543	0,586	0,962

Tabelle 33: Signifikanztestung des Spenderalters mittels Chi-Quadrat-Test, Grenze 50 Jahre

Ergebnisse

3.2.15 C-reaktives Protein

Der Mittelwert in unserer Patientenklientel lag bei 9,54 ($\pm 5,94$) mg/dl. Bei 57 Patienten waren die Laborwerte der ersten sieben postoperativen Tage nicht vollständig erfasst, so dass die Werte dieser Patienten nicht berücksichtigt wurden.

CrP (mg/dl)	
Mittelwert	9,54
Median	8,09
Standardabweichung	5,94
Minimum	1,4
Maximum	30,1

Tabelle 34: Statistische Kenngrößen C-reaktives Protein

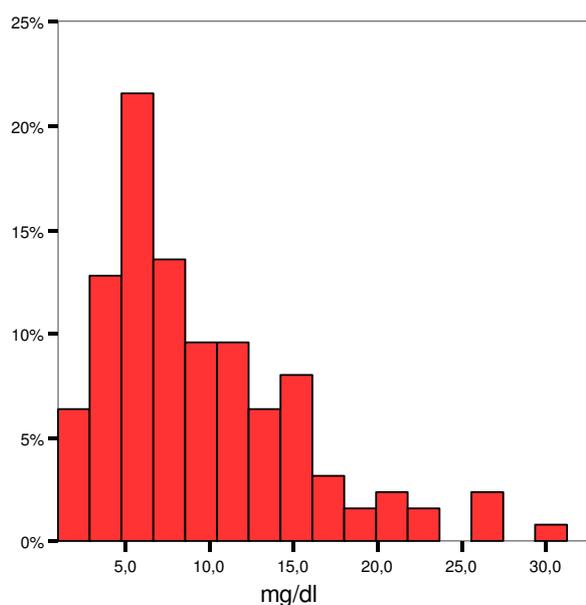


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung C-reaktives Protein als Maximum der ersten postoperativen Woche

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Werte. Es ergaben sich signifikante Ergebnisse für chirurgische Komplikationen und Relaparotomien (s. Tabelle 35). Der gerundete Mittelwert des maximalen CrP-Wertes während der ersten 7 Tage betrug bei Patienten mit chirurgischen Komplikationen 11,4 mg/dl, bei denen ohne solche Komplikationen 8,5 mg/dl, $p=0,039$. Für Patienten mit Relaparotomien betrug der mittlere CrP-Wert 12,3 mg/dl, bei Patienten ohne Relaparotomien nur 8,6 mg/dl, $p=0,021$. Die Ergebnisse sind als Boxplot dargestellt (s.

Ergebnisse

Abb 11 und 12). Bei pankreasspezifischen Komplikationen war ebenfalls eine Tendenz zu verzeichnen, CrP 10,3 mg/dl im Vergleich zu 8,2 mg/dl, $p=0,123$.

C-reaktives Protein (mg/dl)	Pankreasspezifische Komplikationen		Chirurgische Komplikationen		Relaparotomien	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Anzahl	81	44	46	79	31	94
Mittelwert	10,3	8,2	11,4	8,5	12,3	8,6
p-Werte	0,123		<u>0,039</u>		<u>0,021</u>	

Tabelle 35: Mittelwertvergleich und Signifikanztestung für CrP mittels Mann-Whitney-U-Test

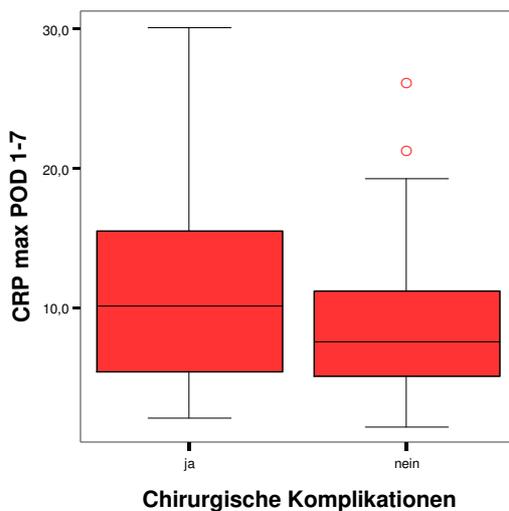


Abbildung 11: Auftreten von chirurgischen Komplikationen in Abhängigkeit vom CrP

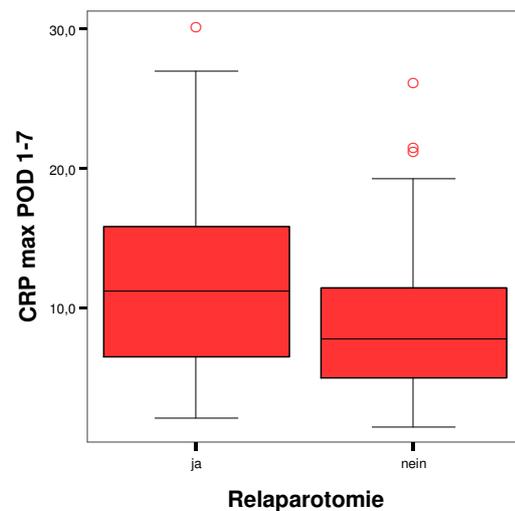


Abbildung 12: Durchgeführte Relaparotomien in Abhängigkeit vom CrP

Ergebnisse

3.2.16 Induktionstherapie

74,7% (n=136) der Patienten erhielten als Induktionstherapie ATG, 18,7% (n=34) Daclizumab, bei 6,6% war die Induktionstherapie unbekannt oder wurde nicht oder mit einem anderen Antikörper (z.B. ALG oder Basiliximab) durchgeführt.

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test.

Induktionstherapie	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
ATG	n = 93 68,4%	n = 47 34,6%	n = 34 25,0%
Daclizumab	n = 16 47,1%	n = 10 29,4%	n = 5 14,7%
p-Wert	<u>0,02</u>	0,570	0,202

Tabelle 36: Signifikanztestung der Induktionstherapie mittels Chi-Quadrat-Test

Für die Pankreaskomplikationen ergaben sich signifikante Unterschiede: 68,4% (n=93) der Patienten, die als Induktionstherapie ATG erhalten hatten, erlitten eine pankreasspezifische Komplikation, für Daclizumab waren es 47,1% (n=16), $p=0,02$. Hinsichtlich der chirurgischen Komplikationen ergaben sich keine Signifikanzen. 34,6% (n=47) der Patienten mit ATG und 29,4% (n=10) der Patienten mit Daclizumab erlitten eine chirurgische Komplikation, $p=0,570$. Für Relaparotomien waren zwar keine signifikanten Unterschiede, jedoch Tendenzen zu verzeichnen. Bei einer Induktionstherapie mit ATG kam es in 25,0% (n=34) der Fälle zu einer Relaparotomie, bei Daclizumab waren es dagegen nur 14,7% (n=5), $p=0,202$.

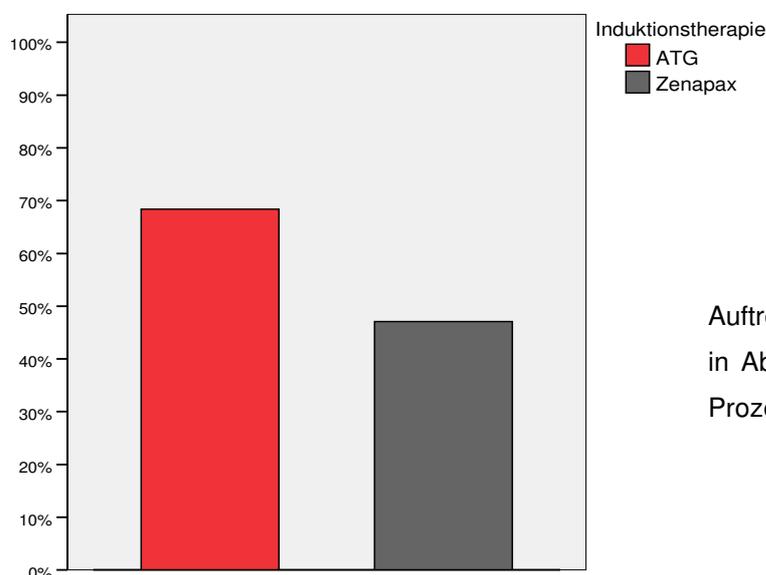


Abbildung 13:

Auftreten pankreasspezifischer Komplikationen in Abhängigkeit von der Induktionstherapie in Prozent

Ergebnisse

3.2.17 Primäre Immunsuppression

95,6% der Patienten gingen in die Untersuchung ein. Bei 4,4% war die primäre immunsuppressive Therapie unbekannt oder keine aus den untersuchten drei Gruppen. 68,6% (n=125) der Patienten erhielten die Kombination Tacrolimus/MMF (Gruppe 1), 13,5% (n=25) erhielten Tacrolimus/Rapamycin (Gruppe 2) und 13,5% (n=25) Cyclosporin A/MMF (Gruppe 3).

Die statistische Untersuchung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

Immunsuppression	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
Gruppe 1 (Tacrolimus / MMF)	70 56,0%	37 29,6%	23 18,4%
Gruppe 2 (Tacrolimus / Rapamycin)	19 79,2%	12 50,0%	6 25,0%
Gruppe 3 (Cyclosporin A / MMF)	23 92,0%	9 36,0%	11 44,0%
p-Wert	<u>0,001</u>	<u>0,145</u>	<u>0,020</u>

Tabelle 37: Signifikanztestung der Immunsuppression mittels Chi-Quadrat-Test, alle Gruppen

Signifikante Ergebnisse ergaben sich für pankreasspezifische Komplikationen und Relaparotomien, bei chirurgischen Komplikationen waren lediglich Tendenzen erkennbar.

Aus Gruppe 1 erlitten 56,0% (n=70), aus Gruppe 2 79,2% (n=19) und aus Gruppe 3 92,0% (n=23) der Patienten eine postoperative Pankreaskomplikation, $p=0,001$. Eine chirurgische Komplikation erlitten 29,6% (n=37) der Gruppe 1, 50,0% (n=12) der Gruppe 2 und 36,0% (n=9) der Gruppe 3, $p=0,145$. Eine Relaparotomie war im Verlauf bei 18,4% (n=23) der Patienten der Gruppe 1, 25,0% (n=6) der Gruppe 2 und 44,0% (n=11) der Gruppe 3 nötig, $p=0,02$. Die Ergebnisse sind graphisch als Boxplot in Abbildung 14-16 dargestellt.

Ergebnisse

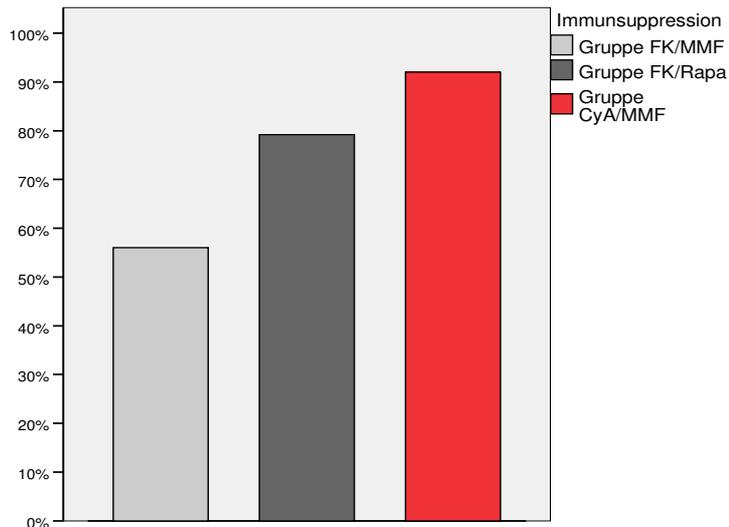


Abbildung 14: Pankreasspezifische Komplikationen und Immunsuppression

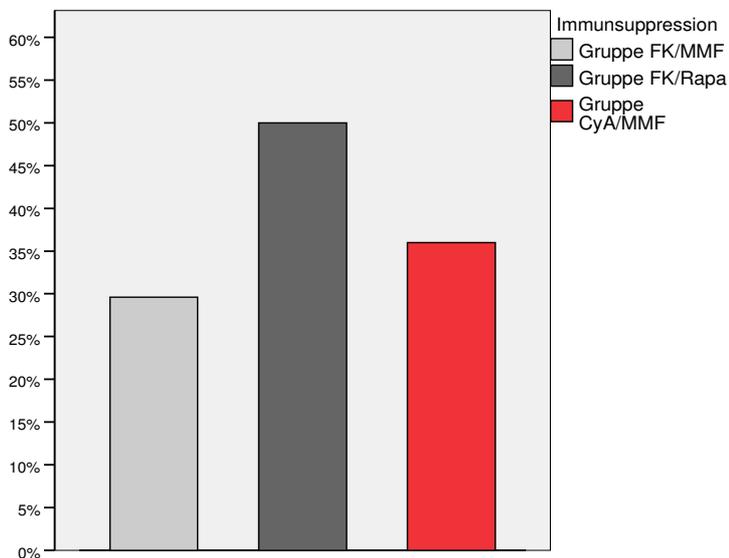


Abbildung 15: Chirurgische Komplikationen und Immunsuppression

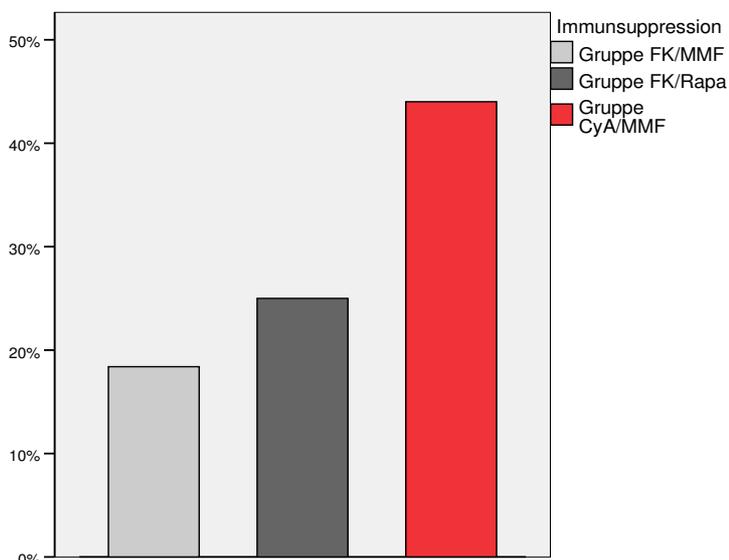


Abbildung 16: Relaparotomien und Immunsuppression

Ergebnisse

3.2.17.1 Immunsuppression Vergleich Gruppe 1 und 2

In allen drei Kategorien traten bei der Kombination von Tacrolimus und MMF die wenigsten Komplikationen auf. Bei pankreasspezifischen Komplikationen war $p=0,034$, bei chirurgischen Komplikationen $p=0,051$ und bei Relaparotomien $p=0,454$.

Immunsuppression Vergleich 1 / 2	Pankreasspezifische Komplikationen	Chirurgische Komplikationen	Relaparotomien
Gruppe 1 (Tacrolimus / MMF)	n = 70 56,0%	n = 37 29,6%	n = 23 18,4%
Gruppe 2 (Tacrolimus / Rapamycin)	n = 19 79,2%	n = 12 50,0%	n = 6 25,0%
p-Wert	<u>0,034</u>	0,051	0,454

Tabelle 38: Signifikanztestung der Immunsuppression mittels Chi-Quadrat-Test, Gruppen 1 / 2

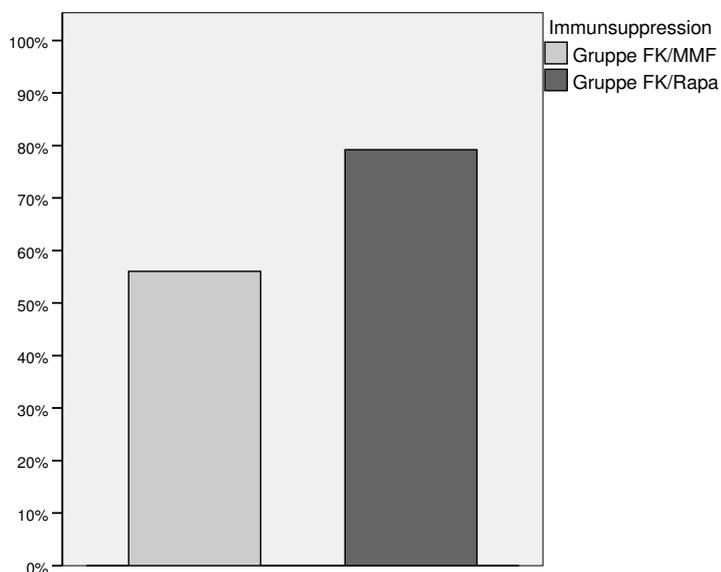


Abbildung 17: Pankreasspezifische Komplikationen Vergleich Gruppen 1 / 2

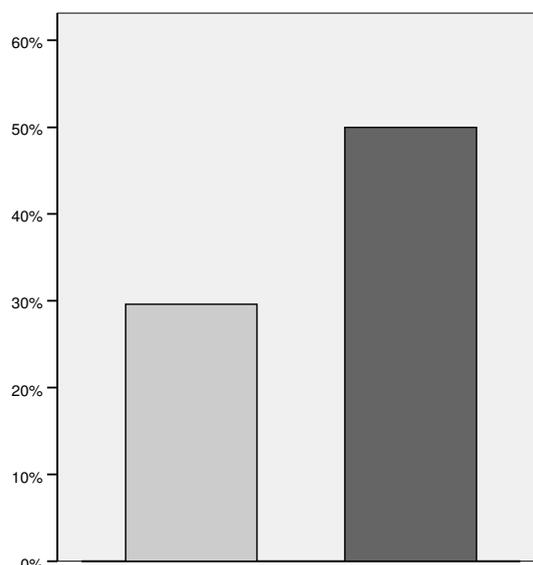


Abbildung 18: Chirurgische Komplikationen Vergleich Gruppe 1 / 2

Ergebnisse

3.2.17.2 Immunsuppression Vergleich Gruppe 1 und 3

Auch beim Vergleich der Gruppen 1 und 3 hatten die Patienten der Gruppe 1 in allen drei Kategorien die wenigsten Komplikationen. Besonders deutlich waren die Unterschiede bei pankreasspezifischen Komplikationen und Relaparotomien, $p=0,001$ bzw. $p=0,005$. Bei chirurgischen Komplikationen war $p=0,526$.

Immunsuppression Vergleich 1 / 3	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
Gruppe 1 (Tacrolimus / MMF)	n = 70 56,0%	n = 37 29,6%	n = 23 18,4%
Gruppe 3 (Cyclosporin A / MMF)	n = 23 92,0%	n = 9 36,0%	n = 11 44,0%
p-Wert	<u>0,001</u>	0,526	<u>0,005</u>

Tabelle 39: Signifikanztestung der Immunsuppression mittels Chi-Quadrat-Test, Gruppen 1 / 3

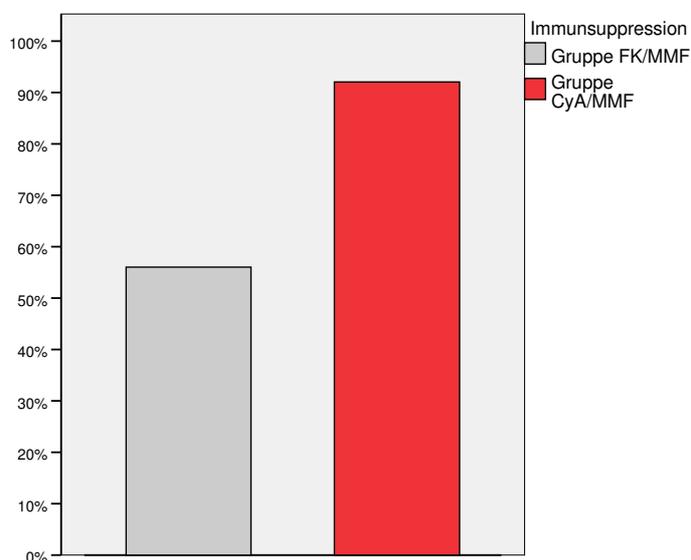


Abbildung 19: Pankreaskomplikationen
Vergleich Gruppe 1 / 3

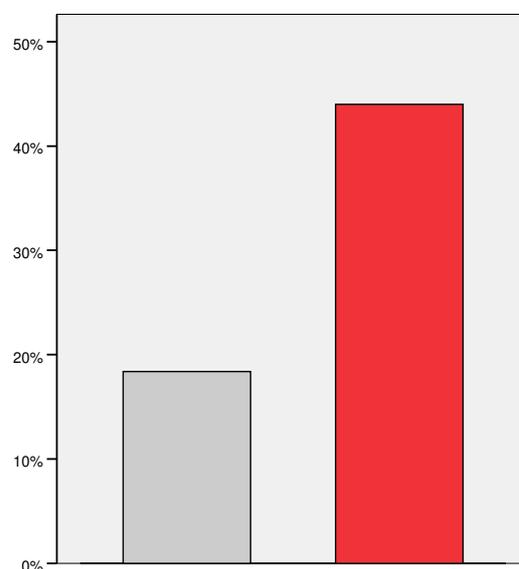


Abbildung 20: Relaparotomien Ver-
gleich Gruppe 1 / 3

Ergebnisse

3.2.17.3 Immunsuppression Vergleich Gruppe 2 und 3

Zwischen den Gruppen 2 und 3 ergaben sich im direkten Vergleich keine signifikanten Unterschiede. Pankreaskomplikationen und Relaparotomien waren bei der Gruppe 2 seltener, $p=0,199$ bzw. $p=0,162$. Chirurgische Komplikationen traten dagegen seltener bei Patienten auf, die die Kombination Cyclosporin A und MMF (Gruppe 3) erhielten, $p=0,322$.

Immunsuppression Vergleich 2 / 3	<i>Pankreasspezifische Komplikationen</i>	<i>Chirurgische Komplikationen</i>	<i>Relaparotomien</i>
Gruppe 2 (Tacrolimus / Rapamycin)	n = 19 79,2%	n = 12 50,0%	n = 6 25,0%
Gruppe 3 (Cyclosporin A / MMF)	n = 23 92,0%	n = 9 36,0%	n = 11 44,0%
p-Wert	0,199	0,322	0,162

Tabelle 40: Signifikanztestung der Immunsuppression mittels Chi-Quadrat-Test, Gruppen 2 / 3

4 Diskussion

4.1 Einleitung

Die simultane Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK) ist heutzutage ein akzeptiertes Therapieverfahren bei Typ-1-Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz^{5,11-13}. Diese Patienten haben nach Transplantation höhere Überlebensraten als solche, die Nierenersatzverfahren oder ein einzelnes Nierentransplantat (KTA) erhielten^{5,13,38,39}. Auch erhöht eine erfolgreiche SPK die Lebensqualität, da die Notwendigkeit einer mehrmalig täglichen Insulinzufuhr und einer aufwändigen Nierenersatztherapie entfällt. Weiterhin belegen Studien eine verminderte Progredienz, in einigen Fällen sogar eine Regredienz der diabetischen Spätfolgen^{22,40,41,43}. Trotz verbesserter Immunsuppressionsschemata und weiter entwickelter chirurgischer Verfahren ist die Pankreastransplantation jedoch immer noch mit den höchsten Komplikationsraten aller Transplantationen solider Organe behaftet¹³. Somit kommt einer sorgfältigen Empfängerauswahl und der Identifizierung von Risikofaktoren eine große Bedeutung zu. Die Analyse des Einflusses möglicher Risikofaktoren bzw. die Identifikation eventuell fälschlich als Risikofaktoren bezeichneter Merkmale war Ziel dieser Arbeit.

4.2 Allgemeine Merkmale und Vorerkrankungen

4.2.1 Übersicht

Um einen besseren Einblick in die Risikoprofile potentieller Organempfänger zu erhalten, war es neben der Untersuchung des operativen und postoperativen Verlaufs Ziel dieser Arbeit, allgemeine Empfängermerkmale und Vorerkrankungen auf ihren möglichen Einfluss hin zu untersuchen. Hierbei wurden aus den zur Verfügung stehenden Informationen aus der entwickelten Datenbank Geschlecht, Alter und Blutgruppe als allgemeine Empfängervariablen ausgewählt, die das Transplantationsergebnis möglicherweise beeinflussen. Aus dem Bereich Risikofaktoren bzw. Vorerkrankungen wurden zum Komplex der Grundkrankheit die Diabetesdauer und die diabetische Polyneuropathie untersucht, zum Nierenstatus flossen die Dialysepflichtigkeit und die Dauer der Dialyse in die Studie ein. Hinsichtlich des Herz-Kreislaufsystems wurden kardiale Vorerkrankungen und Arteriosklerose, zum metabolischen Status der Body-Mass-Index und

Diskussion

Fettstoffwechselstörungen untersucht. Da einige dieser Merkmale bereits Gegenstand von Studien anderer Transplantationszentren waren, erschien eine Gegenüberstellung mit unseren Ergebnissen sinnvoll.

4.2.2 Allgemeine Empfängermerkmale

Es wurden die allgemeinen, krankheitsunabhängigen Merkmale Alter, Geschlecht und Blutgruppe untersucht. Zum einen konnten die vorliegenden Ergebnisse mit denen anderer Zentren verglichen werden, da der Einfluss dieser Merkmale auf die postoperative Morbidität bereits Gegenstand mehrerer Studien war. Zudem hilft die Identifizierung möglicher, von der Grunderkrankung unabhängiger Faktoren dabei, die Ergebnisse der anderen potentiellen Risikofaktoren besser bewerten zu können. In der vorliegenden Studie konnte ein negativer Einfluss der allgemeinen Empfängermerkmale auf den frühen postoperativen Verlauf nicht nachgewiesen werden.

4.2.2.1 Alter

In der Annahme, dass bei älteren Empfängern grundsätzlich ein höheres operatives Risiko besteht, wird in vielen Transplantationszentren in der Patientenauswahl ein Höchstalter festgelegt. Auf Grund der steigenden Lebenserwartung und der immer älteren Typ-1-Diabetiker mit terminaler Niereninsuffizienz als möglicher Kandidaten für eine Transplantation, ist der Einfluss des Empfängeralters Bestandteil verschiedener Studien mit unterschiedlichen Aussagen.

Orsenigo et al. veröffentlichten 2007 eine Studie über den Einfluss von Spender- und Empfängeralter bei Nierentransplantationen und kamen zu dem Schluss, dass Empfänger, die 60 Jahre oder älter waren, vergleichbare Überlebens- und Langzeittransplantationsfunktionsraten aufwiesen wie die jüngere Vergleichsgruppe⁵⁷. Auch Oniscu et al. empfehlen nach einer Langzeituntersuchung von Nierentransplantierten und dem Einflussfaktor Alter eine sorgfältige, individuelle Evaluierung anstatt strikter Altersgrenzen⁵⁸. Im Rahmen einer Multivarianzanalyse ergab sich, dass das Empfängeralter kein Risikofaktor für das Auftreten von Transplantat- bzw. Funktionsverlust des Pankreastransplantats ist^{48,59}. Schäffer et al. untersuchten in einer Single-Center Studie unter anderem die Auswirkungen des Empfängeralters auf das Outcome einer SPK. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei Kurz- und Langzeitabstoßung und Funktionsverlust der

Diskussion

transplantierten Organe, es ergab sich jedoch eine deutliche Tendenz zum Pankreas-transplantatverlust¹³.

In der vorliegenden Studie konnte keine signifikante Abhängigkeit von Alter und dem Auftreten von frühen Komplikationen nachgewiesen werden. Diejenigen Patienten, bei denen Komplikationen aufgetreten waren, waren kaum älter als solche ohne Komplikationen. Auch bei einer gezielten Untersuchung mit der Altersgrenze von 55 Jahren ließen sich keine signifikanten Unterschiede finden, allenfalls waren Relaparotomien bei älteren Patienten tendenziell häufiger notwendig (35,7% im Vergleich zu 23,2%). Auf Grund der geringen Anzahl von Empfängern, die 55 Jahre und älter waren (n=8), sind diese Zahlen jedoch mit Vorsicht zu bewerten, auch wurde im Unterschied zu den oben erwähnten Langzeituntersuchungen nur der kurzfristige postoperative Verlauf analysiert. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Alter der Organempfänger im untersuchten Patientenpool nicht mit dem Auftreten von frühen pankreasspezifischen bzw. chirurgischen Komplikationen oder Relaparotomien korreliert. In unserer Studie lässt sich das Merkmal Alter daher als prognostischer Faktor nicht nutzen und eine starre Altersgrenze von 55 Jahren folglich nicht rechtfertigen. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen älterer Organempfänger wären hier wünschenswert.

4.2.2.2 Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts von Spender und Empfänger auf den Erfolg einer Organtransplantation ist Bestandteil verschiedener Studien. Ein negativer Einfluss des weiblichen Empfängergeschlechts auf die Transplantatfunktion nach einer Herztransplantation ist beschrieben worden⁶⁰. Weitere Studien an Nieren-, Herz- und Lebertransplantierten zeigen eine prognostisch ungünstigere Konstellation weiblicher Spender/männlicher Empfänger, ohne isoliert auf das Empfängergeschlecht einzugehen⁶⁰⁻⁶². Über den Einfluss des Geschlechts auf die Transplantatfunktion nach kombinierter Pankreas-Nieren-Transplantation ist bisher nur wenig bekannt.

Schäffer et al. untersuchten den Einfluss von Spender- und Empfängergeschlecht auf das Outcome bei SPK und fanden geschlechtsspezifische Unterschiede. Untersucht wurden die vier möglichen Kombinationen von Spender- und Empfängergeschlecht, WW, WM, MM bzw. MW⁶³. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Empfängergeschlechts auf Transplantatabstoßung, Transplantatverlust oder die perioperative Morbi-

Diskussion

dität gefunden werden, auch bei der 5-Jahres-Transplantatfunktion ergaben sich keine Unterschiede. Lediglich die Kombination männlicher Spender/weiblicher Empfänger ergab zeitweise bessere Ergebnisse.

Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Studie gezielt nur der Einfluss des Empfängergeschlechts bezogen auf die drei bereits beschriebenen Komplikationsarten untersucht. Die Analyse betrifft ausschließlich den Zeitraum des ersten Transplantationsaufenthaltes, über Langzeitverläufe kann folglich keine Aussage getroffen werden. Für keine der drei untersuchten Komplikationsarten ließ sich bezogen auf das Empfängergeschlecht ein signifikant erhöhtes Auftreten nachweisen. Bei männlichen Empfängern traten geringfügig häufiger chirurgische Komplikationen auf, bei pankreasspezifischen Komplikationen und Relaparotomien gab es keine nennenswerten Unterschiede. Für das untersuchte Patientenkollektiv kann das Empfängergeschlecht somit nicht als prognostischer Faktor genutzt werden. Diese Ergebnisse stehen in Kontrast zu Langzeituntersuchungen bei anderen Organtransplantationen.

Es bleibt hierbei jedoch anzumerken, dass in unserer Patientenklientel hinsichtlich Alter, Body-Mass-Index, kardialer Vorbelastung und Dialysepflichtigkeit signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Männer vorliegen. Auf Grund dieser Daten könnte ein schlechterer präoperativer Gesundheitszustand der Männer diskutiert und somit vermutet werden, dass männliche Empfänger bei gleichen präoperativen Voraussetzungen wie weibliche Empfänger eventuell bessere Transplantationsergebnisse erzielen würden.

4.2.2.3 Blutgruppe

Weiterhin wurde in dieser Arbeit untersucht, ob zwischen der Blutgruppe des Organempfängers und den kurzfristigen postoperativen Komplikationen eine Korrelation besteht. Diese Fragestellung beruht auf der ungleichen Verteilung der Blutgruppen in der Bevölkerung, da auf Grund der angestrebten Blutgruppengleichheit von Spender und Empfänger somit unterschiedliche Grundvoraussetzungen für den Erhalt eines Spenderorgans bestehen.

Die Blutgruppenhäufigkeit der Normalbevölkerung in Mitteleuropa liegt näherungsweise bei A=43.3%, O=39.8%, B=11.1% und AB=5.8%, wie eine Studie von ca. 40700 Testpersonen der Universität Marburg ergab ⁶⁴. Die Verteilung in unserer Patientenklientel

Diskussion

weicht davon bei gleicher Häufigkeitsreihenfolge geringfügig ab, mit A=40,7%, O=34,6%, B=18,7% und AB=6,0%.

Die Blutgruppenzugehörigkeit von potentiellen Transplantatempfängern ist Gegenstand verschiedener Studien, vor allem hinsichtlich der Wartezeiten und Mortalität auf der Warteliste. Hussey et al. untersuchten die Unterschiede in der Wartezeit bei Kandidaten für eine Herztransplantation, wobei Patienten der Blutgruppen O und B signifikant länger auf ihre Transplantation warteten, jedoch ergab sich keine höhere Mortalität auf der Warteliste. Trotzdem dürfen Organe der Blutgruppe O auf Grund dieser Ergebnisse nur noch für Empfänger der Blutgruppen O und B verwendet werden⁶⁵. Barone et al. führten eine dementsprechende Analyse bei Kandidaten für eine Lebertransplantation durch und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass bei Blutgruppe O eine deutlich längere Wartezeit besteht. Hier war außerdem die Mortalität auf der Warteliste erhöht⁶⁶.

In dieser Studie wurden im Gegensatz zu den eben genannten Untersuchungen nicht die Zeit auf der Warteliste, sondern die postoperative Komplikationen auf eine mögliche Korrelation mit der Blutgruppe des Empfängers untersucht. Solche Untersuchungen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die unterschiedlichen Ergebnisse bei pankreaspezifischen und chirurgischen Komplikationen bei der Blutgruppe AB sind am ehesten auf die geringe Fallzahl zurückzuführen (n=11).

4.2.3 Grundkrankheit

4.2.3.1 Diabetesdauer

Auf der Suche nach möglichen Risikofaktoren fand sich keine Abhängigkeit zwischen der Dauer des Diabetes mellitus Typ 1 und dem Auftreten von Komplikationen. Auf Grund der zahlreichen diabetischen Spätfolgen wie etwa vaskuläre Schädigungen, Wundheilungsstörungen und eine erhöhte Infektanfälligkeit, wäre ein erhöhtes Auftreten von postoperativen Komplikationen zu vermuten gewesen. Derartige Tendenzen zeigten sich jedoch nicht. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patienten mit Komplikationen lag in allen drei Kategorien sogar unter der Krankheitsdauer der Patienten ohne Komplikationen. Bei den Patienten mit besonders langen Krankheitszeiten ergaben sich zum Teil paradoxerweise besonders komplikationsarme Verläufe.

Diskussion

In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse mit Hinblick auf die Langzeitorganfunktion. In einer Multivarianzanalyse von Risikofaktoren bei SPK von Gruessner et al.⁶⁷ konnte ebenfalls kein Einfluss der Diabetesdauer auf Transplantat- und Patientenüberleben gezeigt werden. Auch eine Analyse der Mortalitätsrate nach Nierentransplantation bei Diabetikern konnte die Diabetesdauer nicht als Risikofaktor identifizieren⁶⁸.

Die Tatsache, dass ein langjährig bestehender Diabetes mellitus laut dieser Arbeit statistisch nicht auf erhöhte frühpostoperative Komplikationsraten schließen lassen kann, lässt sich wohlmöglich mit individuellen Unterschieden in der Diabetestherapie und damit der Blutzuckereinstellung erklären. So ist nicht nur die Dauer der Erkrankung, sondern, neben verschiedenen bislang ungeklärten Faktoren, vor allem der Grad der Hyperglykämie über viele Jahre ein wichtiger Faktor bei der Entstehung diabetischer Spätkomplikationen³¹. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit einer ausführlichen Evaluierung und einer individuellen Abwägung des jeweiligen Risikoprofils in der Evaluationsdiagnostik.

4.2.3.2 Polyneuropathie

Diabetiker leiden zu 20-30% an einer symptomatischen Neuropathie³¹. Die häufigsten Formen sind die symmetrische distale sensomotorische Polyneuropathie und die autonome Neuropathie, die sich vor allem in kardiovaskulären, gastrointestinalen und urogenitalen Symptomen manifestiert. Eine autonome Neuropathie wird häufig nicht erkannt, jedoch hat gerade sie eine ungünstige Prognose³¹. Auf Grund von möglichen Blutdruckdysregulationen mit damit verbundenen Perfusionsschwankungen oder dem Nichterkennen potentieller Keimeintrittspforten könnte ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Polyneuropathie und postoperativen Komplikationen nach SPK vermutet werden. Dies wurde jedoch in der Literatur bisher nicht untersucht. Vautour et al. fanden ein erhöhtes Risiko für Frakturen im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation bei Diabetikern⁶⁹. Eine andere Studie untersuchte nur die autonome Variante der diabetischen Polyneuropathie, es ergaben sich eine erhöhte perioperative Mortalität und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten hämodynamischer Instabilität und Herzrhythmusstörungen⁷⁰.

In der vorliegenden Analyse wurden periphere und autonome Störungen unter dem Begriff der diabetischen Polyneuropathie zusammengefasst, eine Unterteilung zwischen den verschiedenen Formen war auf Grund des retrospektiven Charakters der Studie

Diskussion

nicht möglich. In der Analyse ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse oder Tendenzen, die auf eine Polyneuropathie als postoperativen Risikofaktor deuten würden. Zur Interpretation dieser statistischen Aussage ist allerdings zu erwähnen, dass der überwiegende Teil der Patienten Zeichen einer Polyneuropathie aufwies (87,4%, n=159), möglicherweise spielen die zu Anfang vermuteten Einflüsse auch erst im Langzeitverlauf eine Rolle.

4.2.4 Nierenfunktion

In einigen Zentren wird eine sogenannte vorbeugende („preemptive“) Transplantation befürwortet, die vor dem Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz und demnach vor der Dialysepflichtigkeit durchgeführt wird. Begründet wird dies mit einer erhöhten Empfängersterblichkeit nach langjähriger Dialysepflichtigkeit³⁹. Pruijm et al. fanden ein erhöhtes Patientenüberleben bei prädialysepflichtig Transplantierten in der Langzeitanalyse (ab zehn Jahren) und eine geringere Sterblichkeit auf Grund kardiovaskulärer Ereignisse, jedoch waren letztere nicht signifikant. In dieser Arbeit ergab die Analyse der präoperativen Nierenfunktion keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der frühpostoperativen Komplikationen. Im Vergleich zu den nicht-dialysepflichtigen Patienten hatten die dialysepflichtigen Patienten lediglich geringgradig höhere Komplikationsraten, insbesondere bei den chirurgischen Komplikationen (24% im Vergleich zu 34,6%). Bei Pruijm et al. ergab die Untersuchung der Transplantatfunktion eher gegensätzliche Tendenzen, die sich auch bei uns fanden⁷¹. Grochowicki et al. fanden bei Patienten nach SPK, die bei Transplantation noch nicht dialysepflichtig waren, ein signifikant höheres 1-Jahres-Überleben⁷². Das 1-Jahres-Transplantatüberleben war ebenfalls höher, jedoch nicht signifikant erhöht, bei den 1-Jahres-Transplantatfunktionsraten fanden sich keine Unterschiede. Anzumerken ist jedoch die geringe Fallzahl von 42 Patienten in der erwähnten Studie. So fanden Stratta et al., vereinbar mit unseren Ergebnissen, keinen Unterschied in der Transplantatfunktion und Lebensqualität in Abhängigkeit von der präoperativen Nierenfunktion, mit der Schlussfolgerung, dass keine Notwendigkeit besteht, vorbeugend zu transplantieren⁷³.

Zur genaueren Analyse wurde in der vorliegenden Arbeit weiterhin die Dialysedauer untersucht, die in unserer Patientenklientel durchschnittlich 733 Tage betrug. Bei dialy-

Diskussion

sepflichtigen Patienten kommt es erwiesenermaßen zur beschleunigten Arteriosklerose durch klassische Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie und andere Faktoren wie etwa Mikroinflammation und veränderte Konzentrationen verschiedener Stoffwechselprodukte⁷⁴. Eine Analyse der University of Michigan identifizierte eine längere Dialysedauer als einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität nach SPK³⁹. Aufgrund dieser Daten wurden bei den Empfängern mit langjähriger Dialyse höhere Komplikationsraten erwartet, dies konnte jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Wie auch bei der Analyse der Diabetesdauer fanden sich hier im Mittelwertvergleich und in der graphischen Darstellung eher umgekehrte Tendenzen als erwartet. So waren Patienten ohne Komplikationen im Durchschnitt etwas länger an der Dialyse. Smets et al. von der Universität in Leiden zeigten, dass die Empfängersterblichkeit unabhängig von der Dialysedauer war⁴⁶. In der Analyse der Mortalitätsrate nach Nierentransplantation bei Diabetikern konnten Orsenigo et al. ebenfalls keinen negativen Einfluss einer langjährigen Dialyse finden⁶⁸. Die Angaben in der Literatur sind demnach widersprüchlich.

In der vorliegenden Studie scheinen zumindest in der direkt postoperativen Phase weder eine präoperative Dialysepflichtigkeit noch die Dialysedauer selbst negative prognostische Faktoren zu sein. Eine sogenannte vorbeugende Transplantation, wie sie von einigen Autoren propagiert wird, lässt sich aus den vorliegenden Daten somit nicht rechtfertigen. Allerdings muss angemerkt werden, dass hier nur die kurzfristigen Komplikationen untersucht wurden, über die Langzeitfolgen kann somit keine Aussage getroffen werden.

4.2.5 Herz-Kreislaufsystem

Diabetes mellitus Typ 1 ist ein bekannter Risikofaktor für das Entstehen kardiovaskulärer Erkrankungen⁷⁵. Diabetische Spätfolgen wie etwa die Makroangiopathie wurden bereits in der Einleitung erläutert. Es wurde der Einfluss einer vorliegenden Herzerkrankung (einschließlich KHK) und eines pathologischen Gefäßstatus untersucht (Vorliegen einer Arteriosklerose in (Doppler-)Sonographie, CT, MRT oder Angiographie).

Diskussion

4.2.5.1 Kardiale Vorbelastung

In der vorliegenden Analyse ergaben sich bei der Suche nach möglichen Risikofaktoren unter den Empfängermerkmalen lediglich für die kardiale Vorbelastung signifikante Unterschiede für direkte postoperative Komplikationen. Patienten, bei denen im Rahmen der Evaluierung eine kardiale Vorerkrankung diagnostiziert worden war, erlitten signifikant häufiger eine chirurgische Komplikation. Pankreasspezifische Komplikationen und Relaparotomien traten nur geringfügig häufiger auf. Da das Vorliegen von kardialen Problemen allgemein als Risikofaktor vor einer Operation gilt, sind diese Ergebnisse nicht unerwartet. Überraschend ist jedoch, dass der kardiale Status kein Risikofaktor für eine Relaparotomie zu sein scheint, welche ja auch als eine schwere chirurgische Komplikation gewertet werden kann. So identifizierten Gruessner et al. eine kardiale Vorerkrankung als Risikofaktor für eine erhöhte perioperative Mortalität bei Pankreastransplantationen.

Die vorliegenden Ergebnisse könnten eine Folge der gründlichen Empfängerselektion sein. Empfänger mit zu hohen kardiovaskulären Risikofaktoren werden nicht in das Transplantationsprogramm aufgenommen bzw. erhalten zunächst eine Intervention, wie etwa eine therapeutische Coronarangiographie. Eine Analyse hinsichtlich der Unabhängigkeit der Variablen in unserem Patientenkollektiv ergab, dass eine kardiale Vorbelastung signifikant häufiger bei männlichen ($p=0,027$) und älteren ($p=0,04$) Empfängern und bei Patienten mit Arteriosklerose ($p<0,001$) auftrat. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit einer präoperativen kardialen Diagnostik bei möglichen Empfängern und damit das Risikopotential der typischen diabetischen Spätfolgen.

4.2.5.2 Arteriosklerose

Die Arteriosklerose in Form einer Makroangiopathie ist eine häufige Spätfolge bei langjährigen Diabetikern³¹. Häufig sind auch die Koronargefäße betroffen, was für die Einschätzung des Operationsrisikos von besonderer Bedeutung ist. Zudem ist der Gefäßstatus für die Qualität und auch Durchführbarkeit der Gefäßanastomosen bei einer Transplantation von grundlegender Bedeutung. Darum gehört eine Becken-Bein- bzw. Coronarangiographie bei dopplersonographisch verdächtigem Gefäßbefund zur erweiterten Evaluationsdiagnostik. Ist eine Stenose durch eine Intervention therapeutisch beherrbar, stellt ein solcher Gefäßbefund keine Kontraindikation dar und der Patient wird nach erfolgreicher Intervention in das Transplantationsprogramm aufgenommen.

Diskussion

An der University of Minnesota wird auf Grund der hohen Prävalenz einer KHK bei langjährigen Diabetikern bei Kandidaten für eine SPK, die älter als 30 Jahre sind, routinemäßig eine Coronarangiographie durchgeführt. Eine dortige Studie zeigt, dass bei Vorliegen einer relevanten KHK eine präoperative Bypass-Operation die Mortalitätsrate nach SPK senken kann ⁷⁶. Chirurgen der Universität Frankfurt propagieren die sorgfältige Evaluierung einer KHK vor Transplantation, da der Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis die häufigste Ursache für einen Transplantatverlust nach SPK sei ³⁸. Analog den Abläufen am Virchow-Klinikum wird dort bei pathologischen Ergebnissen in der nicht-invasiven Diagnostik eine Coronarangiographie mit eventuell folgender Intervention durchgeführt. In einer bereits mehrfach zitierten Multivarianzanalyse von Risikofaktoren für eine SPK ergab sich kein negativer Einfluss einer Arteriosklerose auf Patientenüberleben und Transplantatfunktion ⁶⁷. In der vorliegenden Analyse ergaben sich erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede für die Patienten mit einer Arteriosklerose, es ergab sich lediglich ein geringfügig häufigeres Auftreten von chirurgischen Komplikationen (33,8% mit bzw. 26,7% ohne Arteriosklerose). Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der kardialen Vorbelastung, es treten zwar gehäuft chirurgische Komplikationen auf, schwere Komplikationen im Sinne einer Relaparotomie oder das Pankreas betreffende Komplikationen treten nicht häufiger auf. Dies spricht dafür, dass eine Arteriosklerose selbst in fortgeschrittenem Stadium kein Ausschlusskriterium für eine Transplantation sein muss. Wichtig sind eine individuelle Bewertung des Ausprägungsgrades der Gefäßschädigung und eine eventuelle gefäßchirurgische Vorbereitung bei Stenosen im iliakalen und koronaren Bereich. Es muss jedoch wiederum angemerkt werden, dass diese Ergebnisse nur den kurzfristigen postoperativen Verlauf wiedergeben.

4.2.6 Metabolischer Status

4.2.6.1 *Body-Mass-Index (BMI)*

Die Analyse des Einflusses des Body-Mass-Index erfolgte mit der Überlegung, dass adipöse Patienten, die auf Grund ihres Übergewichts ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von u.a. Hypertonus, Hyperlipidämien und KHK haben, auch häufiger postoperative Komplikationen erleiden könnten ^{77,78}.

Diskussion

Der Einfluss von Fettleibigkeit auf Pankreastransplantationen wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht. Hanish et al. untersuchten 2005 den Einfluss verschiedener empfangerspezifischer Variablen auf die postoperativen Komplikationen nach einer Pankreastransplantation, darunter den BMI⁷⁹. Fettleibigkeit wurde hierbei definiert als ein BMI von 30 oder höher und erwies sich als unabhängiger prognostischer Risikofaktor für das Auftreten von chirurgischen Komplikation, hier insbesondere Anastomoseinsuffizienzen, Infektionen und Relaparotomien. Eine Studie von Humar et al. kam 2004 zu dem Ergebnis, dass der Body-Mass-Index ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von „technical failures“ nach einer Pankreastransplantation ist⁴⁸. Rogers et al. untersuchten 2003 ebenfalls den Einfluss von Fettleibigkeit auf Patienten- und Transplantatüberleben sowie verschiedene postoperative Komplikationen wie Infektionen, Thrombosen, Anastomoseinsuffizienzen und Rejektionen⁸⁰. Unterteilt wurde in geringe (BMI < oder = 25 kg/m²) und ausgeprägte Fettleibigkeit (BMI < oder = 30 kg/m²). Im Gegensatz zu den beiden zuvor genannten Studien konnte hier kein signifikanter Einfluss von Übergewicht auf Patientenüberleben und Transplantatfunktion gezeigt werden. Es fand sich lediglich ein häufigeres Auftreten von Anastomoseinsuffizienzen bei adipösen Patienten, entsprechend den Ergebnissen von Hanish et al.

In vorliegender Studie ließen sich keine Einflüsse des Körpergewichts auf das Transplantationsergebnis nachweisen, überraschenderweise waren ebenfalls keine Tendenzen zu erkennen. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Tatsache, dass im untersuchten Kollektiv nur sieben der transplantierten Patienten fettleibig waren. So ist das Ergebnis wegen der geringen Fallzahl nur eingeschränkt aussagekräftig.

4.2.6.2 Fettstoffwechselstörungen

Da sekundäre Hyperlipoproteinämien typische Folge des Insulinmangels bei Diabetes mellitus Typ 1 sind³¹, wurde der Fettstoffwechselstatus untersucht. In der vorliegenden Analyse ergab sich kein signifikanter Einfluss von Fettstoffwechselstörungen auf die postoperativen Komplikationen. Eventuelle Tendenzen zeigten sich sogar entgegen den Erwartungen: Chirurgische Komplikationen und Relaparotomien traten bei Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie seltener auf. Dies ist bemerkenswert, da das Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung als Risikofaktor etwa zur Entstehung von Arteriosklerose und kardiovaskulären Komplikationen beitragen kann³¹. Daher unterstützen auch diese Ergebnisse die Wichtigkeit einer individuellen Empfängerselektion.

Diskussion

Zudem wurden hier akute Krankheitsbilder des direkten postoperativen Verlaufs wie Blutungen, Infektionen und Thrombosen untersucht, die den Hauptteil der drei Komplikationskategorien der Studie ausmachen. Über ein mögliches Risikopotential einer Hyperlipoproteinämie auf den Langzeitverlauf kann somit in dieser Studie keine Aussage getroffen werden. Gerade das scheint aber von Bedeutung: So zeigte eine Untersuchung des Einflusses des metabolischen Syndroms auf die Langzeitfunktion von Nierentransplantaten eine Nierenschädigung bei Vorliegen einer Dyslipoproteinämie erst ab einem Jahr postoperativ ⁸¹. Ein kardiovaskuläres Ereignis stellt ferner die häufigste Todesursache bei Transplantierten solider Organe dar ⁸². Einer Normalisierung des Lipidstatus sollte demnach in der poststationären Nachsorge besondere Beachtung geschenkt werden.

4.3 Operativer Verlauf

4.3.1 Operationsdauer

Wenn postoperative Komplikationen auftraten, war in den drei untersuchten Kategorien auch eine längere durchschnittliche Operationszeit zu verzeichnen. Signifikant war der Unterschied für Relaparotomien. Die Ursachen für eine lange Operation können unterschiedlicher Art sein. Die Erfahrung des Operateurs, die Komplexität des Eingriffs und der individuelle Zustand von Patient und Spenderorganen können eine Rolle spielen. Diese Faktoren wurden hier nicht getrennt untersucht.

Die chirurgische Klinik in Lübeck untersuchte in einer Studie Risikofaktoren für eine Pilzinfektion auf Spender- und Empfängerseite im Rahmen einer Pankreastransplantation ⁸³. Einer der signifikanten Einflussfaktoren war eine Operationsdauer von über vier Stunden. Mykosen stellen neben bakteriellen und CMV-Infektionen ein ernstzunehmendes Problem bei der SPK dar, außer einer direkten Pilzpankreatitis kann es zur systemischen Ausbreitung mit schweren Verläufen kommen ^{50,51}. Es ist daher wichtig, fungale Infektionen früh zu diagnostizieren ⁵¹. Everett et al. assoziierten eine lange Operationsdauer mit gehäuften Wundinfektionen ⁸⁴.

In der vorliegenden Studie waren Infektionen häufige Ursache für eine Relaparotomie mit folgender Lavage (n=16, ohne Transplantatpankreatitiden) oder sogar Transplantatexplantation (n=2, ohne Transplantatpankreatitiden). Eine Korrelation von Infektionen

Diskussion

und Operationsdauer wurde nicht spezifisch untersucht, die Länge des Transplantationseingriffs könnte jedoch als prognostischer Faktor diskutiert werden.

4.3.2 Intraoperative Transfusionen

In den letzten beiden Jahrzehnten kam es vermehrt zu einer kritischen Abwägung der Vor- und Nachteile einer Bluttransfusion. Man assoziierte zunehmend Komplikationen wie Organversagen und Infektionen mit der Gabe von Blutprodukten. Ein Vergleich von zwei Gruppen von schwerkranken Patienten verschiedenster Fachbereiche mit einer jeweils strengen bzw. liberalen Indikationsstellung bezüglich Transfusionen zeigte ein erhöhtes Risiko für kardiale und pulmonale Komplikationen und eine erhöhte Sterblichkeit in der liberalen Gruppe. Diese Komplikationen häuften sich, je mehr Transfusionen gegeben worden waren⁸⁵. In einer Studie der Universität München erwiesen sich massive Bluttransfusionen als ein negativer prognostischer Faktor in Bezug auf die Mortalitätsrate von traumatologischen Patienten⁸⁶. Wesentlicher Kritikpunkt an diesen Studien ist jedoch die Tatsache, dass kränkere Patienten gehäuft Transfusionen erhalten und dass Störfaktoren nicht untersucht wurden⁸⁵. Der Einfluss einer Transfusion auf eine Organtransplantation wurde bisher noch nicht untersucht.

In der vorliegenden Analyse ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse, es gab lediglich Tendenzen zu häufigeren Komplikationen bei transfusionspflichtigen Patienten. Nach unseren Daten lässt sich eine intraoperative Transfusion demnach nicht uneingeschränkt als negativer prognostischer Faktor bei einer simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation nutzen. Jedoch wurde nicht nach der Anzahl der erhaltenen Transfusionen unterschieden. Auch ist zur Unabhängigkeit der Variablen zu sagen, dass die Patienten, die eine Transfusion erhielten, signifikant längere Operationszeiten ($p=0,031$) hatten. Mögliche Risiken einer Bluttransfusion sollten bei der Indikationsstellung in jedem Fall in Betracht gezogen werden.

4.3.3 Alter des Organspenders

Der Einfluss des Spenderalters auf das Transplantationsergebnis ist ein in der Literatur häufig diskutiertes Thema. Viele Zentren lehnen Organe von älteren Spendern mit der

Diskussion

Begründung höherer Komplikationsraten und geringerer Transplantatfunktion ab, wobei generelle Standards nicht publiziert sind. In Zeiten von verbesserten Transplantatsergebnissen und immer älteren Typ-1-Diabetikern, die für einen solchen Eingriff in Frage kommen, besteht ein stetig wachsender Organbedarf. So muss die Frage gestellt werden, inwieweit die strikte Ablehnung älterer Organe vertretbar ist. In vorherigen Studien wurde die Vermutung geäußert, dass viele potentielle Spenderorgane durch zu strenge Akzeptanzkriterien und Mängel in der Organisation und Kommunikation keine Verwendung finden⁸⁷. Eine Studie der Goethe-Universität Frankfurt untersuchte die Gründe für die Ablehnung von Spenderorganen in der Eurotransplant-Region⁸⁸. Fast die Hälfte aller angebotenen Organe wurde aus medizinischen Gründen abgelehnt (44%), lediglich 38% der angebotenen Organe wurden transplantiert. Die beiden Gruppen unterschieden sich unter anderem signifikant hinsichtlich des Spenderalters.

Die Aussagen zum Einfluss des Spenderalters in der Literatur sind heterogen. Humar et al. analysierten die Risikofaktoren für Transplantatversagen bei Pankreastransplantationen und fanden keinen signifikanten Einfluss des Spenderalters. Obere Akzeptanzgrenze für Spenderorgane war hier ein Spenderalter von über 50 Jahren, vor allem, wenn die Todesursache kardiovaskulär war⁴⁸. Auch Singh et al. stellten nach der Analyse kurzfristiger postoperativer Ergebnisse nach SPK zur Diskussion, dass Organe von älteren bzw. sehr jungen Spendern eine bisher unzureichend genutzte Ressource darstellen könnten²⁹. Es gibt bereits Untersuchungen für die Grenze von 45 Jahren, ebenfalls mit dem Ziel, dem erhöhten Bedarf an Spenderorganen gerecht zu werden⁸⁹, mit der Schlussfolgerung, dass erweiterte Akzeptanzkriterien für Spender insgesamt vertretbar sind.

Andere Studien berichten wiederum von erhöhten chirurgischen Komplikationsraten bei Spendern, die 45 Jahre oder älter waren⁹⁰. Orsenigo et al. berichteten über signifikant geringeres Patientenüberleben und eine schlechtere Transplantatfunktion bei Spendern über 55 Jahren⁵⁷.

In der vorliegenden Studie fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei der Untersuchung des Spenderalters bei einer Altersgrenze von 45 Jahren. Es fand sich jedoch ein Trend für häufigere Komplikationen bei Empfängern, die ein Organ von einem älteren Spender (45 Jahre oder älter) erhalten hatten. Weitere Testungen mit der Altersgrenze 40 und 50 ergaben keinen signifikanten Unterschied. Insgesamt schließen unsere Ergebnisse nicht aus, dass das Spenderalter ein negativer prognostischer Faktor für

Diskussion

den postoperativen Verlauf sein kann. Anhand der vorgelegten Daten lässt sich jedoch keine festgelegte Altersgrenze für die Organakzeptanz identifizieren. Auch erschweren die geringen Fallzahlen bei höheren Altersgrenzen eine genauere Aussage.

Es steht dabei außer Frage, dass auch viele andere wichtige Qualitätskriterien in die Entscheidung ein Organ zu akzeptieren mit einfließen, die bei dieser Analyse nicht berücksichtigt wurden. So sind etwa die Makroskopie der Organe, der Spender-BMI, die Todesursache des Spenders und die Kaltischämie wichtige Faktoren, die das Transplantationsergebnis beeinflussen⁴⁸. Auf Grund des steigenden Organbedarfs besteht ein zunehmendes Interesse am Einfluss des Spenderalters und an der Erweiterung von Akzeptanzkriterien.

4.4 Postoperativer Verlauf

4.4.1 Übersicht

Im Rahmen des postoperativen Verlaufs wurden die CrP-Entwicklung der ersten Woche und das primäre immunsuppressive Therapieregime untersucht. Bei allen drei Parametern fanden sich signifikant Ergebnisse.

4.4.2 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein ist ein entzündungsspezifisches Akute-Phase-Protein. Ein Konzentrationsanstieg im Plasma ist auch ohne klinische Symptomatik ein Hinweis auf ein akutentzündliches Geschehen und korreliert gut mit der Entzündungsaktivität und der betroffenen Gewebemenge³¹.

Auf der Suche nach Parametern, die als prognostische Faktoren für Komplikationen nach einer simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation genutzt werden könnten, untersuchten Wullstein et al. einen möglichen Zusammenhang mit dem maximalen CrP der ersten 72 Stunden⁹¹. Die Resultate weisen darauf hin, dass der maximale CrP-Wert hilfreich sein könnte, eine Aussage über eine mögliche Schädigung oder Mikrozirkulationsstörung des Spenderorgans zu treffen oder ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen wie etwa Transplantatthrombosen, -pankreatitiden oder erforderliche Relaparotomien vorherzusagen.

Diskussion

Die vorliegende Analyse liefert hierzu signifikante Ergebnisse. So traten bei erhöhten CrP-Werten signifikant häufiger chirurgische Komplikationen ($p= 0,039$) auf und die Patienten wurden signifikant häufiger relaparotomiert ($p = 0,021$). Für die pankreasspezifischen Komplikationen war nur eine Tendenz zu verzeichnen. Es ist auf den ersten Blick verwunderlich, dass gerade die pankreasspezifischen Komplikationen nicht signifikant erhöht waren, entsprechend den oben genannten Ergebnissen. Hierbei handelt es sich aber auch um leichtere Komplikationen, schwerere Pankreaskomplikationen wie etwa Pankreatitiden, Rejektionen, Thrombosen und Infektionen finden sich unter Umständen in der Relaparotomierate wieder. Dazu waren über 20% der chirurgischen Komplikationen bedingt durch Infektionen und Wundheilungsstörungen, was auch mit einem erhöhten C-reaktiven Protein in Verbindung gebracht wird. Es bleibt dabei zu diskutieren, ob ein erhöhter CrP-Wert ein Indikator für das Auftreten von postoperativen chirurgischen Komplikationen sein kann oder ob die Erhöhung der Werte ihrerseits durch die (primären oder sekundären) chirurgischen Eingriffe bedingt sein könnte.

Entsprechend diesen Ergebnissen kann der postoperative CrP-Wert Prognosefaktor und Überwachungsparameter für schwere postoperative pankreasspezifische und chirurgische Komplikationen und Einschätzungen des Risikoprofils des Pankreastransplantierten sein. Es erscheint wichtig, bei stark erhöhten CrP-Werten verstärkt nach den möglichen Ursachen zu forschen. In solchen Fällen könnte die Indikation für eine explorative Relaparotomie großzügiger gestellt werden.

4.4.3 Immunsuppression

4.4.3.1 Induktionstherapie

Auf Grund des hohen Risikos einer Rejektion nach einer Pankreastransplantation ist eine effektive Immunsuppression essentieller Bestandteil der postoperativen Therapie. Durch eine Multimodaltherapie mit modernen Immunsuppressiva konnten die Rejektionsraten nach Pankreastransplantationen deutlich gesenkt werden ²⁶. Häufig ist eine Induktionstherapie Bestandteil der Therapieprotokolle. Der Vorteil einer solchen Therapie nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert. In einer prospektiven Multicenterstudie in den USA wurden die Ergebnisse einer Induktionstherapie bei SPK untersucht, verglichen wurde eine

Diskussion

Induktionstherapie mit Daclizumab mit einem Therapieprotokoll ohne Induktion⁹². Trotz guter und sicherer Rejektionsprophylaxe in der Induktionsgruppe konnten keine langfristigen signifikanten Unterschiede hinsichtlich Patientenüberleben und Transplantatfunktion gefunden werden.

Neben der Rejektionsprophylaxe als Hauptgrund ist ein weiterer möglicher Effekt der Induktionstherapie, eventuell langfristig auf eines oder mehrere der nebenwirkungsreichen Immunsuppressiva verzichten zu können²⁶. Eine Arbeitsgruppe aus Ohio, USA, veröffentlichte eine Studie, bei der retrospektiv die Immunsuppression bei 87 Pankreastransplantationen untersucht wurde. Alle Patienten erhielten eine Induktion mit Thymoglobulin und eine Erhaltungstherapie mit Tacrolimus und MMF, 62 Patienten erhielten zusätzlich Steroide, bei 25 Patienten war die Therapie steroidfrei. In der steroidfreien Gruppe zeigten sich weniger Rejektionen, seltener eine CMV-Virämie und ein höhere GFR, für die beiden letzteren waren die Ergebnisse signifikant⁹³.

Für eine Induktionstherapie stehen verschiedene mono- und polyklonale Antikörper zur Auswahl. Farney et al. verglichen die Induktionstherapie mit rATG, einem vom Kaninchen gewonnenen monoklonalen Thymozytenantikörper und Alemtuzumab, einem humanisierten, monoklonalen IgG-Antikörper. In beiden Therapiearmen gab es exzellente Überlebensraten, bei den Patienten, die ATG erhielten, kam es jedoch etwas häufiger zu Rejektionen⁹⁴.

In vorliegender Studie verglichen wir retrospektiv und nicht randomisiert ATG und Daclizumab, 74,7% der Patienten erhielten ATG, 18,7% Daclizumab, bei 6,6% war die Induktionstherapie unbekannt oder wurde nicht oder mit einem anderen Antikörper durchgeführt. ATG wurde zwischen 04/1996 und 04/2000 sowie ab 04/2002, Daclizumab zwischen 04/2000 und 04/2002 verabreicht. Patienten, die eine Induktionstherapie mit Daclizumab erhielten, erlitten generell seltener Komplikationen als solche, die ATG bekamen. Für chirurgische Komplikationen und Relaparotomien ergaben sich lediglich Tendenzen, für Pankreaskomplikationen waren diese Unterschiede signifikant. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Einteilung der beiden Gruppen bei der Induktionstherapie nicht unabhängig von der jeweiligen primären Immunsuppression war. Es bestehen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Therapieschemata. Es lässt sich dennoch feststellen, dass in der untersuchten Patientenkollektive bei einer Induktionstherapie mit dem monoklonalen IL-2-Antikörper Daclizumab die Zahl der Pankreaskomplikatio-

Diskussion

nen deutlich geringer war und dies möglicherweise einen besseren Pankreasschutz als der polyklonale Lymphozytenantikörper ATG bietet. Zudem birgt das aus dem Kaninchen gewonnene ATG auf Grund seiner allergenen Potenz ein zusätzliches Risiko. Angesichts des retrospektiven Studiendesigns ohne Randomisierung können nur sehr eingeschränkt Schlüsse aus den Ergebnissen gezogen werden. Zur genaueren Abschätzung wären randomisierte kontrollierte Studien nötig, die durch den deutlichen Unterschied im Auftreten pankreasspezifischer Komplikationen gerechtfertigt erscheinen.

4.4.3.2 Primäre Erhaltungstherapie

Die Prinzipien der Erhaltungstherapie nach SPK sind dieselben wie bei anderen soliden Organtransplantationen, jedoch werden auf Grund der hohen Immunogenität des Pankreas mehrere Immunsuppressiva gleichzeitig benötigt²⁶. Die Kombinationstherapie hat gegenüber einer Monotherapie den Vorteil einer besseren Rejektionsprophylaxe und geringerer Einzeldosen der toxischen Wirkstoffe. In der Regel ist die sogenannte Quadruple-Therapie Standard, bestehend aus einer Induktionstherapie, einem Glukokortikoid und heutzutage zumeist Tacrolimus und MMF²⁶.

In die vorliegende Untersuchung wurden alle Patienten des Kollektivs eingeschlossen, die eine der drei folgenden Therapieregimes erhielten: Tacrolimus und MMF (Gruppe 1), Tacrolimus und Rapamycin (Gruppe 2) und Cyclosporin A und MMF (Gruppe 3). Zusätzlich erfolgten eine Steroidtherapie und in den meisten Fällen eine Induktionstherapie mit ATG oder Daclizumab. Die Analyse erfolgte unabhängig von laufenden Studien, alle Patienten in den jeweiligen Gruppen wurden hinsichtlich der postoperativen Komplikationen untersucht. Somit ergaben sich hinreichend hohe Fallzahlen und die Daten von 95,6% aller Patienten des Kollektivs konnten berücksichtigt werden. Ein Nachteil dabei sind mögliche Störfaktoren wie etwa Unterschiede in der Induktionstherapie und die zeitlichen Unterschiede.

In der übergreifenden statistischen Analyse aller drei Gruppen ergaben sich für Pankreaskomplikationen und Relaparotomien signifikante Unterschiede. Im direkten Vergleich der beiden Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin A erwies sich Tacrolimus insbesondere bei den pankreasspezifischen Komplikationen als deutlich bessere Alternative. Alle Komplikationsarten traten häufiger bei den Patienten auf, die Cyclosporin erhielten, für chirurgische Komplikationen war der Unterschied jedoch geringer und

Diskussion

nicht signifikant. Diese Zahlen gehen in Einklang mit den Ergebnissen der EURO-SPK-Studie aus dem Jahr 2004. Insgesamt 205 Patienten erhielten nach SPK im Rahmen der EURO-SPK-01-Studie jeweils eine auf Tacrolimus oder Cyclosporin A basierte Immunsuppression, zusätzlich zu ATG, MMF und Steroiden. Es ergaben sich keine Unterschiede im 1-Jahres-Patienten- und Nierentransplantatüberleben, beim 1-Jahres-Pankreastransplantatüberleben ergaben sich jedoch deutliche Unterschiede zu Gunsten der Tacrolimusgruppe. Weiterhin erlitten die Patienten der Tacrolimusgruppe seltenere und mildere Rejektionen, weniger Pankreasthrombosen und seltener operative Revisionen⁹⁵.

Anschließend verglichen wir MMF, einen dem Azathioprin ähnlichen Purin-Synthese-Hemmer mit Rapamycin (= Sirolimus), einem aus Streptomyceten gewonnenen Makrolidantibiotikum. Beide wurden jeweils in Kombination mit Tacrolimus verabreicht. Hierbei ergaben sich für MMF bessere Ergebnisse. Bei der Therapievariante mit Rapamycin kam es signifikant häufiger zu Pankreaskomplikationen, für chirurgische Komplikationen war ein ähnlicher Unterschied nur knapp über dem erforderlichen Signifikanzniveau. Dies geht in Einklang mit Erfahrungen, dass eine Therapie mit Sirolimus in Leber-, Nieren- und Pankreastransplantationen mit vermehrten Wundheilungsstörungen vergesellschaftet ist⁹⁶. Bei Relaparotomien gab es eine ähnliche, wenn auch sehr geringe Tendenz. Somit wäre in vorliegender Patientenklientel zumindest bei kurzfristigen postoperativen Komplikationen ein Vorteil für eine Therapie mit MMF zu erkennen. Der signifikante Vorteil von MMF gegenüber Rapamycin, den wir in der postoperativen Untersuchung fanden, konnte in Studien mit längerer Laufzeit allenfalls tendenziell bestätigt werden. In der EURO-SPK 02-Studie, einer prospektiven Multicenter-Studie, erhielten Patienten mit simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation eine Induktion mit rATG, Tacrolimus, über 4 - 6 Wochen Steroide und randomisiert jeweils MMF oder Sirolimus. In den vorläufigen 6-Monats-Resultaten berichten die Autoren über seltenere Studienabbrüche, weniger Wundprobleme, bessere Nierenfunktionen und seltenere, jedoch schwerwiegendere Rejektionen in der MMF-Gruppe⁹⁷. Eine andere retrospektive Langzeitstudie über 5 Jahre mit auf Tacrolimus basierten, steroidfreien Therapieprotokollen nach SPK verglich die Langzeitnierenfunktion bei MMF und Sirolimus. Hier zeigte sich eine Tendenz zum Nierentransplantatverlust im Sirolimus-Arm, signifikante Unterschiede gab es jedoch nicht⁹⁸.

Diskussion

Beim Vergleich zwischen den Gruppen 2 und 3 fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Tendenziell scheint es bei der Kombination Tacrolimus/Sirolimus seltener zu Pankreaskomplikationen und Relaparotomien zu kommen, im Cyclosporin/MMF-Arm kam es dagegen etwas seltener zu chirurgischen Komplikationen. Hierfür könnten wiederum die vermehrten Wundheilungsstörungen bei einer Sirolimus-Therapie verantwortlich sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich in der vorliegenden nicht-randomisierten, retrospektiven Untersuchung für die Therapie mit Tacrolimus und MMF die besten postoperativen Resultate vor allem hinsichtlich Pankreaskomplikationen und operativen Revisionen ergeben haben. Diese Ergebnisse entsprechen den Daten aus der Literatur, wo sich Langzeitverläufe mit vergleichbaren Ergebnissen finden. Randomisierte Langzeitstudien mit Sirolimus stehen noch aus, weshalb der Vergleich mit MMF nur eingeschränkt beurteilt werden kann. Weiterhin bleiben die Nephrotoxizität der Calcineurin-Inhibitoren und die Nebenwirkungen einer Steroid-Dauertherapie ein zu diskutierendes Thema und können Anlass zu weiteren Studien mit CNI-Alternativen und steroidfreien Therapieprotokollen sein.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden retrospektiv die direkten postoperativen Komplikationen nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation bei Typ-1-Diabetikern untersucht und mit verschiedenen empfängerspezifischen Variablen korreliert. Die Analyse bezog sich auf Variablen, bei denen angenommen wurde, dass sie möglicherweise Einfluss auf das Ergebnis der Transplantation haben. Die Variablen wurden in drei Gruppen unterteilt: allgemeine Merkmale/Vorerkrankungen, operativer Verlauf und postoperativer Verlauf. Ziel der Arbeit war die Herausarbeitung möglicher statistischer Zusammenhänge zwischen den Empfängermerkmalen und frühen postoperativen Komplikationen, welche in die drei Kategorien pankreasspezifische, chirurgische Komplikationen und Relaparotomien unterteilt wurden. Besonderes Interesse galt hierbei den sogenannten erweiterten Auswahlkriterien. Dabei wird in einer individuellen Evaluierung Patienten, die in Standardprotokollen auf Grund von Alter oder Vorerkrankungen eventuell abgelehnt würden, eine Transplantation ermöglicht. Es sollte untersucht werden, ob eine Transplantation bei diesen Patienten zu erhöhten Komplikationsraten führt. Mit den Resultaten dieser Arbeit sollte ein Beitrag zum Verständnis der immer noch hohen Komplikationsraten bei einer Pankreastransplantation und zur weiteren Etablierung der simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation als Standardtherapie bei Typ-1-Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz geleistet werden.

Bei der Untersuchung der allgemeinen, krankheitsunabhängigen Merkmale Alter, Geschlecht und Blutgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede bei den postoperativen Komplikationen gefunden werden. Der fehlende Einfluss des Alters spricht für die Anwendung individueller Auswahlverfahren und gegen starre Altersgrenzen bei der Empfängerevaluierung. Auch die Vorerkrankungen der Patienten schienen zumindest in dieser Patientenklientel keine bedeutende Rolle für den unmittelbar postoperativen Verlauf zu spielen. Von den untersuchten Variablen Diabetesdauer, Polyneuropathie, Dialysepflichtigkeit, Dialysedauer, Kardiale Vorerkrankungen, Arteriosklerose, Body-Mass-Index und Fettstoffwechselstörungen ergaben sich lediglich für die kardialen Vorerkrankungen signifikante Unterschiede beim Auftreten von postoperativen chirurgischen Komplikationen. Dies kann als Hinweis auf die Notwendigkeit einer gründlichen kardiovaskulären Evaluierung gedeutet werden. Ebenso ist der fehlende Einfluss der anderen

Zusammenfassung

Faktoren, insbesondere der Arteriosklerose, eventuell als ein Wegweiser in Richtung individueller und breiterer Auswahlkriterien zu sehen.

Im Rahmen der Analyse des operativen Verlaufs wurden Operationsdauer, Transfusionsbedürftigkeit und Alter des Organempfängers untersucht. Bei Transfusionsbedürftigkeit und älteren Organspendern fanden sich lediglich Tendenzen zu höheren Komplikationsraten. Für eine längere Operationsdauer fand sich ein signifikanter Unterschied bezüglich einer höheren Relaparotomierate, dies könnte somit als prognostischer Faktor für risikoreiche postoperative Verläufe genutzt werden. Bei der Untersuchung des Einflusses des Spenderalters, einem in Studien häufig diskutierten Thema, wurde die Altersgrenze von 45 Jahren gewählt, es ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Dies könnten ein Argument dafür sein, bei der Organakzeptanz ebenfalls von starren Altersgrenzen abzuweichen. Hierdurch könnte dem steigenden Bedarf an Pankreasspenderorganen positiv entgegengewirkt werden.

Im postoperativen Verlauf waren erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins mit höheren Komplikationsraten vergesellschaftet, signifikant war dies bei chirurgischen Komplikationen und Relaparotomien. So könnte der CrP-Wert als Überwachungsparameter für schwere, unmittelbar postoperative Komplikationen und zur Einschätzungen des Risikoprofils von Pankreastransplantierten dienen. Weiterhin wurde die immunsuppressive Induktionstherapie mit Antikörpern untersucht. Patienten, die den monoklonalen IL-2-Antikörper Daclizumab erhalten hatten, erlitten in allen drei Kategorien weniger Komplikationen als die Patienten aus der Vergleichsgruppe mit dem polyklonalen Lymphozytenantikörper ATG. Signifikant war dies für Pankreaskomplikationen. In der primären Immunsuppression erwies sich die Kombination von Tacrolimus, MMF und Glukokortikoiden als günstigste Variante. Im Vergleich zwischen Tacrolimus und Cyclosporin, auch Bestandteil der EURO-SPK 01-Studie, erzielte Tacrolimus jeweils die besseren Ergebnisse. Signifikant war dies hinsichtlich Pankreaskomplikationen und bei Relaparotomien. Im Vergleich zwischen MMF und Sirolimus, auch Gegenstand der EURO-SPK 02-Studie, schien eine Therapie mit MMF weniger Risiken zu haben, signifikant war dies bei Pankreaskomplikationen. Trotz dieser relativ guten Ergebnisse der Kombination Tacrolimus, MMF mit Steroiden wären weitere Studien mit CNI-Alternativen und steroidfreien Therapieprotokollen wünschenswert. Auch sind beide Untersuchungen zur Immunsuppression retrospektiv und nicht randomisiert und daher nur bedingt aussage-

Zusammenfassung

kräftig. In jedem Fall unterstreichen die Ergebnisse des postoperativen Verlaufs aber die Wichtigkeit eines optimalen postoperativen Therapiemanagements.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass bei der simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation nicht in erster Linie vermutete präoperative Risikofaktoren, sondern eine optimale operative und postoperative Versorgung klinische Bedeutung hat. Auf Grund der hohen Komplikationsraten ist eine sorgfältige individuelle Empfängerevaluation wichtig, erweiterte Empfängerkriterien können jedoch angewandt werden, um langjährigen Diabetikern diesen lebensverlängernden Eingriff zu ermöglichen. Die Ergebnisse dieser Arbeit spiegeln dabei nur die direkte postoperative Situation wider und ermöglichen keine Aussage über langfristige Verläufe, in Teilen entsprechen sie aber Studienergebnissen von langfristigeren Beobachtungszeiträumen. Zudem bietet diese Arbeit einen umfassenden Überblick über die Erfahrungen eines Zentrums mit der simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation von 1996 bis 2005 und gibt Anstoß zu weiteren Studien und Langzeitanalysen.

6 Literaturverzeichnis

1. Kelly, W.D., Lillehei, R.C., Merkel, F.K., Idezuki, Y. & Goetz, F.C. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 61, 827-837 (1967).
2. Regoly-Merei, J., Landgraf, R., Illner, W.D., Land, W. & Nagy-Dani, E. [Technics and results of pancreas transplantation]. *Orv Hetil* 135, 1123-1129 (1994).
3. Wullstein, C., Woeste, G., Taheri, A.S., Dette, K. & Bechstein, W.O. [Morbidity following simultaneous pancreas/kidney transplantation]. *Chirurg* 74, 652-656 (2003).
4. Frei, U., Kahl, A., Langrehr, J. & Neuhaus, P. [Simultaneous pancreas and kidney transplantation--a chance for diabetic patients with renal failure]. *Dtsch Med Wochenschr* 128, 1237-1242 (2003).
5. Larsen, J.L. Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocr Rev* 25, 919-946 (2004).
6. Elkhammas, E.A., et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: overview of the ohio state experience. *Yonsei Med J* 45, 1095-1100 (2004).
7. Malaise, J., et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a large multi-center study: surgical complications. *Transplant Proc* 37, 2859-2860 (2005).
8. Burke, G.W., Ciancio, G. & Sollinger, H.W. Advances in pancreas transplantation. *Transplantation* 77, S62-67 (2004).
9. Bindi, M.L., et al. Early morbidity after pancreas transplantation. *Transpl Int* 18, 1356-1360 (2005).
10. Capocasale, E., et al. Simultaneous kidney-pancreas transplantation: the Parma Center experience. *Acta Biomed* 78, 123-127 (2007).
11. Becker, B.N., et al. Simultaneous pancreas-kidney and pancreas transplantation. *J Am Soc Nephrol* 12, 2517-2527 (2001).

Literaturverzeichnis

12. Saudek, F. [Transplantation in the treatment of diabetes]. *Vnitr Lek* 53, 859-864 (2007).
13. Schaffer, M., et al. [Morbidity and mortality of kidney and pancreas transplantation. Analysis of 810 transplantations at one center]. *Dtsch Med Wochenschr* 132, 2318-2322 (2007).
14. Srinivasan, P., Huang, G.C., Amiel, S.A. & Heaton, N.D. Islet cell transplantation. *Postgrad Med J* 83, 224-229 (2007).
15. Gruessner, A.C. & Sutherland, D.E. 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* 19, 433-455 (2005).
16. DSO. *Organspende und Transplantation in Deutschland 2008*. 48 p. (Frankfurt/Main, 2009).
17. Leichtman, A.B., et al. Kidney and Pancreas Transplantation in the United States, 1997-2006: The HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge. *American Journal of Transplantation* 8, 946-957 (2008).
18. www.bundesgesetzblatt.de. Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebegesetz). (Bundesgesetzblatt Jahrgang 2007 Teil I Nr. 35, 2007).
19. Gruessner, R.W. Immunosuppression after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 37, 1663-1666 (2005).
20. Sutherland, D.E. & Gruessner, A.C. Long-term results after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 39, 2323-2325 (2007).
21. Dalle Valle, R., Capocasale, E., Mazzoni, M.P., Busi, N. & Sianesi, M. Pancreas procurement technique. Lessons learned from an initial experience. *Acta Biomed* 77, 152-156 (2006).

Literaturverzeichnis

22. Drognitz, O. & Hopt, U.T. [Pancreas transplantation: a survey on indications, surgical techniques, immunosuppression, complications and outcome]. *Zentralbl Chir* 128, 821-830 (2003).
23. Sollinger, H.W., et al. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg* 228, 284-296 (1998).
24. Land, W. & Abendroth, T. *Transplantationschirurgie*, (Urban & Schwarzenberg, München, 1996).
25. Newell, K.A., et al. Pancreas transplantation with portal venous drainage and enteric exocrine drainage offers early advantages without compromising safety or allograft function. *Transplant Proc* 27, 3002-3003 (1995).
26. Schmied, B.M., et al. Immunosuppressive standards in simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant* 20 Suppl 17, 44-50 (2006).
27. Karow, T. & Lang, R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, (Karow, Pulheim, 2007).
28. Burchardi, C. *Immunsuppression*, (Urban & Fischer bei Elsevier, München, 2005).
29. Singh, R.P., et al. Outcomes of extended donors in pancreatic transplantation with portal-enteric drainage. *Transplant Proc* 40, 502-505 (2008).
30. Malaise, J., et al. Immunosuppression in pancreas transplantation: the Euro SPK trials and beyond. *Acta Chir Belg* 108, 673-678 (2008).
31. Classen, M. & Berdel, W.E. *Innere Medizin*, (Urban und Fischer, München; Jena, 2004).
32. WHO. *Diabetes Action Now: An Initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation*. in <http://www.who.int/diabetes/actionnow/en/DANbooklet.pdf> (World Health Organization, 2004).

Literaturverzeichnis

33. WHO. Diabetes - Fact Sheet N° 312 November 2008. in <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/print.html> (World Health Organization, , 2008).
34. Scherbaum, W.A. Diabetes - Themen und Fakten. (Diabetes-Deutschland.de, 2009).
35. Herold, G. Innere Medizin, (Herold, Köln, 2008).
36. Boon, N.A. & Davidson, S. Davidson's principles and practice of medicine, (Churchill Livingstone, Elsevier, Edinburgh, 2006).
37. Nicoluzzi, J., Silveira, F., Porto, F. & Macri, M. One hundred pancreas transplants performed in a Brazilian institution. *Transplant Proc* 41, 4270-4273 (2009).
38. Woeste, G., et al. Evaluation of type 1 diabetics for simultaneous pancreas-kidney transplantation with regard to cardiovascular risk. *Transplant Proc* 38, 747-750 (2006).
39. Ojo, A.O., et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 71, 82-90 (2001).
40. Bechstein, W.O. Long-term outcome of pancreas transplantation. *Transplant Proc* 33, 1652-1654 (2001).
41. Jukema, J.W., 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* 25, 906-911 (2002).
42. Gremizzi, C., Vergani, A., Paloschi, V. & Secchi, A. Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. *Curr Opin Organ Transplant* 15, 119-123 (2010).
43. Dean, P.G., Kudva, Y.C. & Stegall, M.D. Long-term benefits of pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 13, 85-90 (2008).

Literaturverzeichnis

44. Arjona, A., et al. One hundred one simultaneous pancreas-kidney transplantations: long-term outcomes at a single center. *Transplant Proc* 41, 2463-2465 (2009).
45. Navarro, M.D., et al. Simultaneous pancreas-kidney transplant compared with kidney transplant in type I diabetic patients with end-stage renal disease. *Transplant Proc* 34, 204-205 (2002).
46. Smets, Y.F., et al. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 353, 1915-1919 (1999).
47. Morath, C., et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes. *Clin Transplant* 23 Suppl 21, 115-120 (2009).
48. Humar, A., et al. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors--a multivariate analysis. *Transplantation* 78, 1188-1192 (2004).
49. Sansalone, C.V., et al. Surgical complications are the main cause of pancreatic allograft loss in pancreas-kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 37, 2651-2653 (2005).
50. Michalak, G., et al. Infectious Complications After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings* 37, 3560-3563 (2005).
51. Berger, N., et al. Infectious complications following 72 consecutive enteric-drained pancreas transplants. *Transplant International* 19, 549-557 (2006).
52. Drachenberg, C.B., et al. Pancreas transplantation: the histologic morphology of graft loss and clinical correlations. *Transplantation* 71, 1784-1791 (2001).
53. Neuhaus, P. & Delhaes, J. Kombinierte Bauchspeicheldrüsen-/ Nierentransplantation. (Charité Universitätsmedizin Berlin, 2006).
54. Fellmer, P.T., et al. Influence of donor- and recipient-specific factors on the post-operative course after combined pancreas-kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 395, 19-25 (2010).

Literaturverzeichnis

55. Siewert, J.R. & Allgöwer, M. Chirurgie, (Springer-Medizin-Verlag, Heidelberg, 2006).
56. NHLBI. Obesity and Physical Activity. (National Heart Lung and Blood Institute, 2008).
57. Orsenigo, E., et al. Impact of recipient and donor ages on patient and graft survival after kidney transplantation. *Transplant Proc* 39, 1830-1832 (2007).
58. Oniscu, G.C., Brown, H. & Forsythe, J.L. How old is old for transplantation? *Am J Transplant* 4, 2067-2074 (2004).
59. Gruessner, A.C., Troppmann, C., Sutherland, D.E. & Gruessner, R.W. Donor and recipient risk factors significantly affect cost of pancreas transplants. *Transplant Proc* 29, 656-657 (1997).
60. Kubo, S.H., et al. Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation: a multiinstitutional, multivariable analysis. Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 14, 409-418 (1995).
61. Kahn, D., Gavaler, J.S., Makowka, L. & van Thiel, D.H. Gender of donor influences outcome after orthotopic liver transplantation in adults. *Dig Dis Sci* 38, 1485-1488 (1993).
62. Zeier, M., Dohler, B., Opelz, G. & Ritz, E. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol* 13, 2570-2576 (2002).
63. Schaffer, M., et al. [Simultaneous pancreas-kidney transplantation. Influence of donor and recipient gender]. *Chirurg* 78, 928-935 (2007).
64. Moeller, A., Weippert-Kretschmer, M., Prinz, H. & Kretschmer, V. Influence of ABO blood groups on primary hemostasis. *Transfusion* 41, 56-60 (2001).
65. Hussey, J.C., Parameshwar, J. & Banner, N.R. Influence of blood group on mortality and waiting time before heart transplantation in the United Kingdom: implications for equity of access. *J Heart Lung Transplant* 26, 30-33 (2007).

Literaturverzeichnis

66. Barone, M., Avolio, A.W., Di Leo, A., Burra, P. & Francavilla, A. ABO blood group-related waiting list disparities in liver transplant candidates: effect of the MELD adoption. *Transplantation* 85, 844-849 (2008).
67. Gruessner, R.W., et al. Recipient risk factors have an impact on technical failure and patient and graft survival rates in bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation* 57, 1598-1606 (1994).
68. Orsenigo, E., et al. Multivariate analysis of factors affecting patient and graft survival after renal transplant. *Transplant Proc* 37, 2461-2463 (2005).
69. Vautour, L.M., et al. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 15, 160-167 (2004).
70. Van Cauwenberge, I., Philips, J.C. & Scheen, A.J. [Anaesthetic risk related to cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients]. *Rev Med Liege* 63, 488-493 (2008).
71. Pruijm, M.T., de Fijter, H.J., Doxiadis, I. & Vandenbroucke, J.P. Preemptive versus Non-preemptive simultaneous pancreas-kidney transplantation: a single-center, long-term, follow-up study. *Transplantation* 81, 1119-1124 (2006).
72. Grochowicki, T., et al. Comparison of 1-year patient and graft survival rates between preemptive and dialysed simultaneous pancreas and kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 38, 261-262 (2006).
73. Stratta, R.J., et al. A comparative analysis of results and morbidity in type I diabetics undergoing preemptive versus postdialysis combined pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 55, 1097-1103 (1993).
74. Ritz, E. Atherosclerosis in dialyzed patients. *Blood Purif* 22, 28-37 (2004).
75. Kannel, W.B. & McGee, D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama* 241, 2035-2038 (1979).
76. Molina, J.E., Sutherland, D.E., Wang, Y., Gruessner, A.C. & Bland, B.J. Coronary bypass before simultaneous pancreas-kidney transplants for type 1 diabetics in renal failure. *World J Surg* 28, 1036-1039 (2004).

Literaturverzeichnis

77. Dick, J.J. Weight loss interventions for adult obesity: evidence for practice. *Worldviews Evid Based Nurs* 1, 209-214 (2004).
78. Meier-Kriesche, H.U., Arndorfer, J.A. & Kaplan, B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 73, 70-74 (2002).
79. Hanish, S.I., et al. Obesity predicts increased overall complications following pancreas transplantation. *Transplant Proc* 37, 3564-3566 (2005).
80. Rogers, J., et al. Influence of mild obesity on outcome of simultaneous pancreas and kidney transplantation. *J Gastrointest Surg* 7, 1096-1101 (2003).
81. de Vries, A.P., et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 4, 1675-1683 (2004).
82. Schonder, K.S., McKaveney, T.P. & Lynch, K.J. Retrospective analysis of hyperlipidemia management in a transplant population. *Pharmacotherapy* 25, 918-923 (2005).
83. Bouchard, R., et al. [Therapy on mycoses after simultaneous pancreas-kidney transplantation]. *Mycoses* 48 Suppl 1, 84-88 (2005).
84. Everett, J.E., et al. Characterization and impact of wound infection after pancreas transplantation. *Arch Surg* 129, 1310-1316; discussion 1316-1317 (1994).
85. Rawn, J. The silent risks of blood transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol* 21, 664-668 (2008).
86. Huber-Wagner, S., et al. Massive blood transfusion and outcome in 1062 poly-trauma patients: a prospective study based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. *Vox Sang* 92, 69-78 (2007).
87. Stegall, M.D., et al. The rationale for the new deceased donor pancreas allocation schema. *Transplantation* 83, 1156-1161 (2007).

Literaturverzeichnis

88. Wullstein, C., Woeste, G., de Vries, E., Persijn, G.G. & Bechstein, W.O. Acceptance criteria of pancreas grafts: how do surgeons decide in Europe? *Transplant Proc* 37, 1259-1261 (2005).
89. Schenker, P., et al. Long-term results after simultaneous pancreas-kidney transplantation using donors aged 45 years or older. *Transplant Proc* 40, 923-926 (2008).
90. Steurer, W., Malaise, J., Mark, W., Koenigsrainer, A. & Margreiter, R. Spectrum of surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation in a prospectively randomized study of two immunosuppressive protocols. *Nephrol Dial Transplant* 20 Suppl 2, ii54-62 (2005).
91. Wullstein, C., et al. High levels of C-reactive protein after simultaneous pancreas-kidney transplantation predict pancreas graft-related complications and graft survival. *Transplantation* 77, 60-64 (2004).
92. Stratta, R.J., Alloway, R.R., Lo, A. & Hodge, E.E. Risk factors and outcomes analyses at 36 months of a prospective, randomized, multicenter, trial of daclizumab induction in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Proc* 37, 3527-3530 (2005).
93. Tanchanco, R., et al. Beneficial outcomes of a steroid-free regimen with thymoglobulin induction in pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 40, 1551-1554 (2008).
94. Farney, A., et al. A randomized trial of alemtuzumab vs. anti-thymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation. *Clin Transplant* 22, 41-49 (2008).
95. Bechstein, W.O., 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* 77, 1221-1228 (2004).
96. MacDonald, A.S. Rapamycin in combination with cyclosporine or tacrolimus in liver, pancreas, and kidney transplantation. *Transplant Proc* 35, 201S-208S (2003).
97. Margreiter, R. Sirolimus versus mycophenolate mofetil in tacrolimus-based primary simultaneous pancreas-kidney (SPK) transplantation: 6-month results of a multicenter trial. *Am J Transplant* 6, 105 (2006).

Literaturverzeichnis

98. Gallon, L.G., 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* 83, 1324-1329 (2007).

Anhang

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Pankreastransplantation mit enteraler Drainagetechnik.....	6
Abb. 2: Häufigkeitsverteilung des Empfängeralters.....	37
Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der Diabetesdauer.....	41
Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Dialysedauer.....	45
Abb. 5: Pankreasspezifische Komplikationen und Dialysedauer.....	46
Abb. 6: Chirurgische Komplikationen und kardiale Vorbelastung.....	48
Abb. 7: Häufigkeitsverteilung des Body-Mass-Index.....	50
Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der Operationsdauer.....	53
Abb. 9: Relaparotomien und Operationsdauer.....	54
Abb. 10: Häufigkeitsverteilung C-reaktives Protein.....	58
Abb. 11: Chirurgische Komplikationen und CrP.....	59
Abb. 12: Relaparotomien und CrP.....	59
Abb. 13: Pankreasspezifische Komplikationen und Induktionstherapie.....	60
Abb. 14: Pankreasspezifische Komplikationen und Immunsuppression.....	62
Abb. 15: Chirurgische Komplikationen und Immunsuppression.....	62
Abb. 16: Relaparotomien und Immunsuppression.....	62
Abb. 17: Pankreasspezifische Komplikationen und Immunsuppression Gr.1/2.....	63
Abb. 18: Chirurgische Komplikationen und Immunsuppression Gr. 1/2.....	63
Abb. 19: Pankreasspezifische Komplikationen und Immunsuppression Gr. 1/3.....	64
Abb. 20: Relaparotomien und Immunsuppression Gr. 1/3.....	64

Anhang

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenüberleben nach Pankreastransplantation in den USA	3
Tabelle 2: Übersicht Transplantatfunktionsraten USA und Deutschland.....	4
Tabelle 3: Übersicht Evaluationsdiagnostik vor SPK.....	19
Tabelle 4: Übersicht Empfängerkollektiv	21
Tabelle 5: Übersicht Spenderkollektiv	22
Tabelle 6: Korrelation der untersuchten Risikofaktoren.....	28
Tabelle 7: Zeitliche Übersicht über die Induktionstherapie	31
Tabelle 8: Zeitliche Übersicht über die Therapieprotokolle d. Immunsuppression.....	32
Tabelle 9: Aufschlüsselung der pankreasspezifischen Komplikationen.....	35
Tabelle 10: Aufschlüsselung der chirurgischen Komplikationen	35
Tabelle 11: Aufschlüsselung der Indikationen für eine Relaparotomie.....	35
Tabelle 12: Aufschlüsselung der Ursachen für Transplantatverlust.....	36
Tabelle 13: Statistische Kenngrößen Empfängeralter.....	37
Tabelle 14: Statistische Auswertung für Empfängeralter	38
Tabelle 15: Ergebnisse Empfängergeschlecht	39
Tabelle 16: Ergebnisse Blutgruppe der Empfänger	40
Tabelle 17: Statistische Kenngrößen Diabetesdauer.....	41
Tabelle 18: Statistische Auswertung der Diabetesdauer.....	42
Tabelle 19: Statistische Auswertung der Polyneuropathie	43
Tabelle 20: Statistische Auswertung präoperativer Nierenstatus.....	44
Tabelle 21: Statistische Kenngrößen der Dialysedauer.....	45
Tabelle 22: Statistische Auswertung Dialysedauer	46
Tabelle 23: Statistische Auswertung bei kardialer Vorbelastung.....	47

Anhang

Tabelle 24: Statistische Auswertung Arteriosklerose	49
Tabelle 25: Statistische Kenngrößen Body-Mass-Index	50
Tabelle 26: Statistische Auswertung BMI.....	51
Tabelle 27: Statistische Auswertung der Fettstoffwechselstörung	52
Tabelle 28: Statistische Kenngrößen der Operationsdauer	53
Tabelle 29: Statistische Auswertung Operationsdauer	54
Tabelle 30: Statistische Auswertung der Transfusionsbedürftigkeit	55
Tabelle 31: Statistische Auswertung des Spenderalters 45	56
Tabelle 32: Statistische Auswertung des Spenderalters 40	57
Tabelle 33: Statistische Auswertung des Spenderalterse 50	57
Tabelle 34: Statistische Kenngrößen C-reaktives Protein.....	58
Tabelle 35: Statistische Auswertung für CrP.....	59
Tabelle 36: Statistische Auswertung der Induktionstherapie.....	60
Tabelle 37: Statistische Auswertung der Immunsuppression, alle Gruppen	61
Tabelle 38: Statistische Auswertung der Immunsuppression, Gruppen 1 / 2.....	63
Tabelle 39: Statistische Auswertung der Immunsuppression, Gruppen 1 / 3.....	64
Tabelle 40: Statistische Auswertung der Immunsuppression, Gruppen 2 / 3.....	65

7.3 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ATG	Antithymozyten-Globulin
BMI	Body-Mass-Index
CMV	Cytomegalie-Virus
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CyA	Cyclosporin A
d	days
dl	Deziliter
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High density Lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leucocyte Antigen
HTK	Histidin-Tryptophan-Ketogluturat (Perfusionslösung)
HUS	Hämolytisch urämisches Syndrom
ICB	Intracerebrale Blutung
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IPTR	International Pancreas Transplant Registry
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KTA	Kidney transplant alone
M	männlich
min	Minuten
mg	Milligramm
m	Meter
M.	Morbus

Anhang

Max	Maximum
Min	Minimum
MMF	Mycophenolat Mofetil
MRT	Magnetresonanztomographie
NNH	Nasennebenhöhlen
NTx	Nierentransplantat
NYHA	New York Heart Association
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PAK	pancreas after kidney transplant
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PNP	Polyneuropathie
PNTx	Pankreas-Nieren-Transplantation
Pred	Prednisolon
PTA	pancreas transplant alone
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PTx	Pankreastransplantat
Rapa	Rapamycin
rATG	rabbit ATG
SAB	Subarachnoidale Blutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SPK	Simultane pancreas kidney transplantation
spp.	Species pluralis
SPTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
Tac	Tacrolimus
UW	University of Winsconsin (Perfusionslösung)
V.	Vena
WHO	World Health Organization
y	years
SD	Standard deviation
W	weiblich

7.4 Selbständigkeitserklärung

Ich, Konstanze Schnell, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema: **„Simultane Pankreas-Nieren-Transplantation bei Diabetes mellitus Typ 1 – Eine Analyse der frühen postoperativen Komplikationen im Hinblick auf empfänger-spezifische Faktoren“** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 14.10.2010

Konstanze Schnell

Anhang

7.5 Curriculum vitae

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

Berlin, den 14.10.2010

Konstanze Schnell

7.6 Publikationsliste

1. Fellmer PT, Pascher A, Kahl A, Ulrich F, Lanzenberger K, Schnell K, Jonas S, Tullius SG, Neuhaus P, Pratschke J.

„Influence of donor- and recipient-specific factors on the postoperative course after combined pancreas-kidney transplantation.“

Langenbecks Arch Surg. 2010 Jan;395(1):19-25.

2. Fellmer PT, Pascher A, Schnell K, Ulrich F, Kahl A, Neuhaus P, Pratschke J

„Langzeitergebnisse nach kombinierter Pankreas-Nieren-Transplantation in Abhängigkeit vom Spenderalter.“

Vortrag auf dem Deutschen Chirurgenkongress 2008 (Poster)

7.7 Danksagung

Herrn Prof. Neuhaus danke ich für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit an seiner Klinik.

Meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Pratschke danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und für die Weiterbetreuung auch nach seinem Wechsel nach Innsbruck.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. Peter Fellmer für die freundschaftliche Zusammenarbeit, die zuverlässige Unterstützung in allen wissenschaftlichen Fragen und die vielen interessanten Diskussionen auf dem Weg zur Promotion.

Herrn Hippler-Benscheidt und Herrn Delhaes danke ich für die unermüdliche Hilfe bei der Datenverarbeitung sowie Herrn PD Dr. Dr. Hopfenmüller für die statistische Beratung.

Danke auch an Katharina Lanzenberger für die gute und bereichernde Zusammenarbeit.

Mein großer Dank geht schließlich an Marco Gerling, ohne dessen fachliche und moralische Unterstützung dieser Weg viel schwerer gewesen wäre.