

Aus der Klinik für Chirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation bei Patienten mit Typ 1 Diabetes  
und (prä)terminaler Niereninsuffizienz – Eine retrospektive Analyse zur Mortalität und  
Transplantatdysfunktion von 230 Patienten

Zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von Korinna List

aus Ludwigsfelde

Datum der Promotion: 02.03.2018

Für Pierre und Maris

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	I
Tabellenverzeichnis .....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	III
Zusammenfassung/ Summary .....	VI
1. Einleitung .....	1
1.1.    kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation- eine kurative Therapie für Diabetes mellitus Typ 1 .....	1
1.2.    Geschichte und Wandel der operativen Technik und der immunsuppressiven Therapie in der SPK .....	1
1.3.    Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 1 .....	4
1.3.1. Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 .....	4
1.3.2. Inzidenz und Inzidenztrend des Diabetes mellitus Typ 1 .....	4
1.4.    Pathophysiologie des Diabetes Typ 1 .....	5
1.4.1. Komplikation Makroangiopathie .....	5
1.4.2. Komplikation Mikroangiopathie .....	6
1.5.    Diagnostik und konservative Therapie der diabetischen Nephropathie .....	6
1.6.    Alternative alleinige Pankreastransplantation, Pankreastransplantation nach vorheriger Nierentransplantation .....	7
sowie alleinige Nierentransplantation zur SPK .....	7
1.7.    Komplikationen nach SPK und deren Ursachen .....	9
1.8.    Patienten- und Transplantatüberlebensraten .....	10
1.9.    Voraussetzung für eine SPK .....	11
1.10.   Transplantationen in Deutschland .....	11
1.11.   Fragestellung .....	12
2. Material und Methoden .....	14

2.1.	Studiendesign .....	14
2.2.	Evaluierung und Ausschlusskriterien zur SPK .....	14
2.3.	Patientenkollektiv .....	15
2.4.	Spenderkollektiv.....	17
2.5.	Definition der eingeschlossenen Variablen .....	17
2.6.	Definition der Endpunkte .....	18
2.7.	Datenerhebung .....	18
2.8.	Statistisches Verfahren .....	19
3.	Ergebnisse .....	20
3.1.	intraoperative Komplikationen, Rejektionen und Krankenhausaufenthalt.	20
3.2.	Langzeitergebnis des Patientenüberlebens .....	21
3.2.1.	Analyse der Jahresüberlebensraten und Todesursachen.....	21
3.2.1.1.	Cox-Regression Mortalität.....	25
3.3.	Langzeitergebnis des Nierentransplantates .....	26
3.3.1.	Analyse der postoperativen Dialysepflicht .....	26
3.3.1.1.	Cox Regression postoperative Dialysepflicht .....	27
3.3.2.	Analyse der Transplantatnephrektomie .....	28
3.3.2.1.	Cox Regression Transplantatnephrektomie .....	29
3.4.	Langzeitergebnis des Pankreastransplantates.....	30
3.4.1.	Analyse der postoperativen Insulinpflicht.....	30
3.4.1.1.	Cox Regression postoperative Insulinpflicht.....	32
3.4.2.	Analyse der Transplantatpankreatektomie.....	33
3.4.2.1.	Cox Regression Transplantatpankreatektomie.....	34
3.5.	Langzeitergebnis des kombinierten Pankreas- und Nierentransplantates	35
3.5.1.	Analyse der Transplantatektomie von Pankreas und Niere .....	35
3.5.1.1.	Cox Regression Transplantatektomie Pankreas und Niere .....	36

4.	Diskussion .....	37
4.1.	Stand der Entwicklung.....	37
4.2.	Langzeitergebnis des Patientenüberlebens .....	37
4.2.1.	Patientenüberleben .....	37
4.2.1.1.	Einflussfaktoren für das Patientenüberleben .....	38
4.3.	Langzeitergebnis des Nierentransplantates .....	41
4.3.1.	Funktionsraten des Nierentransplantates .....	41
4.3.1.1.	Einflussfaktoren für die Nierenfunktion .....	41
4.3.2.	Transplantatnephrektomie .....	44
4.3.2.1.	Einflussfaktoren für die Transplantatnephrektomie .....	44
4.4.	Langzeitergebnis des Pankreastransplantates.....	45
4.4.1.	Funktionsraten des Pankreastransplantates .....	45
4.4.1.1.	Einflussfaktoren für die postoperative Insulinpflicht.....	45
4.4.2.	Transplantatpankreatektomie.....	47
4.4.2.1.	Einflussfaktoren für die Transplantatpankreatektomie.....	47
4.5.	Langzeitergebnis des Pankreas- und Nierentransplantates .....	48
4.5.1.	Transplantatektomie von Pankreas und Niere .....	48
4.5.1.1.	Einflussfaktoren für die Transplantatektomie von Pankreas und Niere.....	48
5.	Zusammenfassung .....	50
6.	Literaturverzeichnis .....	52
7.	Anhang.....	67
7.1.	Eidesstattliche Versicherung .....	67
7.2.	Lebenslauf.....	68
7.3.	Publikationsliste .....	71
7.4.	Danksagung .....	72

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenüberleben.....	22
Abbildung 2: Mortalitätsrate .....	24
Abbildung 3: Kaplan-Meier Mortalität.....	25
Abbildung 4: Kaplan-Meier postoperative Dialysepflicht.....	27
Abbildung 5: Kaplan-Meier Transplantatnephrektomie .....	29
Abbildung 6: Kaplan-Meier postoperative Insulinpflicht .....	32
Abbildung 7: Kaplan-Meier Transplantatpankreatektomie .....	34
Abbildung 8: Kaplan-Meier Transplantatektomie von Pankreas und Niere.....	36

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostik zur Evaluation [88].....	15
Tabelle 2: Patientenkollektiv .....	16
Tabelle 3: Spenderkollektiv.....	17
Tabelle 4: intraoperative Komplikationen.....	20
Tabelle 5: Häufigkeit von Rejektionen und Transplantatpankreatitis .....	21
Tabelle 6: Jahresüberlebensraten .....	22
Tabelle 7: Todeszeitpunkte und Todesursachen der verstorbenen Patienten .....	23
Tabelle 8: Cox-Regression Mortalität .....	26
Tabelle 9: Cox-Regression postoperative Dialysepflicht.....	28
Tabelle 10: Cox-Regression Transplantatnephrektomie.....	29
Tabelle 11: persistierende Insulinpflicht der Betroffenen nach Zeitpunkt.....	31
Tabelle 12: Cox-Regression postoperative Insulinpflicht .....	32
Tabelle 13: Gründe der postoperativen Transplantatpankreatektomie .....	33
Tabelle 14: Cox-Regression Transplantatpankreatektomie .....	35
Tabelle 15: Ursachen der kombinierten Entnahme von Pankreas und Niere .....	35
Tabelle 16: Cox-Regression Transplantatentfernung Pankreas und Niere .....	36

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
AKR	Albumin-Kreatinin-Ratio
ATG	Antithymozytenglobulin
Ca	Karzinom
CCM	Charité Campus Mitte
CMV	Zytomegalie-Virus
CRP	C-reaktives Protein
CVK	Charité Campus Virchow Klinikum
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DGF	Delayed graft function
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EPO	Erythropoetin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Human Leukocyte Antigen
ggf.	Gegebenenfalls
IPTR	International Pancreas Transplant Registry
JFR	Jahresfunktionsrate
JÜR	Jahresüberlebensrate
K.A.	Keine Angabe

KHK	Koronare Herzkrankheit
KIZ	Kalte Ischämiezeit
KTA	Kidney transplantation alone
LADA	Late onset autoimmunity diabetes in the adult
MMF	Mycophenolat Mofetil
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MW	Mittelwert
n.s.	Nicht signifikant
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PAK	Pancreas after kidney transplantation
PRA	Panel-reactive antibodies
PTA	Pancreas transplantation alone
PT	Pankreastransplantat
PTX	Pankreastransplantation
RR	Relatives Risiko
SPK	Simultaneous pancreas and kidney transplantation
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
Std.	Stunden
UNOS	United Network for Organ Sharing
USA	United States of America

USRDS	United States Renal Data Systems
V.a.	Verdacht auf
pAVK	Peripher Arterielle Verschlusskrankheit
VD	Verweildauer
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## **Die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und (prä)terminaler Niereninsuffizienz – Eine retrospektive Analyse zur Mortalität und Transplantatdysfunktion von 230 Patienten**

**Einleitung:** Die kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation (simultaneous pancreas-kidney-transplantation=SPK) ist aufgrund guter Ergebnisse in Bezug auf die Überlebensrate die Therapie der Wahl beim Typ I Diabetiker mit (prä)terminaler Niereninsuffizienz. In einer retrospektiven Analyse wurde der Einfluss verschiedener Kofaktoren hinsichtlich der Mortalität und Transplantatdysfunktion bzw. Transplantatektomie untersucht.

**Methodik:** Zwischen 1995 und 2008 wurden an der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin 230 SPK durchgeführt. Die Endpunkte lauteten Tod (n=24), Transplantatversagen mit Dialysepflicht (n=19) bzw. Insulinpflicht (n=43) und Transplantatektomie der Niere (n=8), des Pankreas (n=24) bzw. beider Organe (n=3). In der Auswertung fand die Cox-Regressionsanalyse Anwendung. Eingeschlossen waren Kofaktoren, die einen möglichen statistischen Einfluss auf das Langzeitergebnis hatten.

**Ergebnisse:** Die mittlere Lebensdauer nach SPK lag bei den Verstorbenen bei 4,38 Jahren [0,23;11,25]. Die Krankenhausaufenthaltsdauer stellte sich signifikant für die Mortalität dar. Eine Dialysepflicht trat im Mittel 4,93 Jahre [0;10] nach SPK auf, wobei die Anzahl der Rejektionen, ein positiver CMV-Status des Spenders sowie des Empfängers und die präoperative Dialysepflicht signifikante Kofaktoren waren. Die Transplantatnephrektomie wurde im Mittel 1,62 Jahre [0;8,22] nach Transplantation durchgeführt, signifikante Kofaktoren waren die präoperative Dialysepflicht und die Tage auf Intensivstation. Eine dauerhafte Insulinpflicht trat im Mittel 2,0 Jahre [0;10,68] nach SPK auf und war signifikant bedingt durch die Anzahl der Rejektionen. Eine Transplantatpancreatektomie wurde im Mittel nach 0,78 Jahren [0;7,08] durchgeführt und wurde durch die Anzahl der Rejektionen sowie den frühzeitigen Insulinbedarf nach SPK signifikant beeinflusst. Die Transplantatektomie von Pankreas und Niere erfolgte im

Mittel nach 0,027 Jahren [0;0,043], die Tage im Krankenhaus war der signifikante Kofaktor.

**Schlussfolgerung:** Die retrospektive Analyse untersuchte Einflussfaktoren auf die Mortalität bzw. das Transplantatversagen nach SPK. Es zeigte sich, dass die Anzahl der Rejektionen sowohl einen Einfluss auf das Transplantatversagen beider Organe hatte, als auch auf die Notwendigkeit zur Transplantatpankreatektomie. Die präoperative Dialysepflicht war sowohl für das Transplantatversagen des Pankreas als auch für die Transplantatnephrektomie bedeutsam. Hinsichtlich der Mortalität sowie der Transplantatektomie beider Organe nahmen die Tage im Krankenhaus signifikante Beeinflussung.

## **Simultaneous pancreas kidney transplantations in patients with type 1 diabetes and end-stage renal disease – long term results for mortality and graft failure, a retrospective analysis of 230 patients.**

**Introduction:** Simultaneous pancreas kidney transplantation (SPK) is the treatment of choice for patients with type I diabetes mellitus and end-stage renal disease because of good results in survival rates. The retrospective study analyses cofactors, which have an influence on mortality and graft failure.

**Methods:** From 1995 to 2008 230 SPK were performed on the surgical faculty of Charité. The following endpoints were defined death (n=24), graft failure with dialysis (n=19), or insulin dependence (n=43) respectively and kidney graft removal (n=8), pancreas graft removal (n=24), or removal of both organs (n=3) respectively. For the analysis, a Cox-Regression was applied to evaluate cofactors, which have a statistical effect on the long-term result.

**Results:** The average survival time of patients who died after SPK was 4,38 years [0,23;11,25]. For mortality the length of hospital stay was significant. A graft failure with dialyses occurred on average 4,93 years [0;10] after SPK, the number of graft rejections, a positive cytomegalovirus-status of the donor and recipient as dialysis preoperatively were significant cofactors. A kidney graft removal after SPK was necessary on average 1,62 years [0;8,22], dialysis preoperatively and days in intensive care were significant. A graft failure with insulin dependence after SPK occurred on average after 2,0 years [0;10,68] and was significant due to the number of graft rejections. A pancreas graft removal after SPK was conducted on average 0,78 years [0;7,08], the number of graft rejections and a graft failure with insulin dependence were affected significant. The pancreas- and kidney graft removal after SPK was on average 0,027 years [0;0,043], the length of hospital stay was a significant cofactor.

**Conclusions:** The presented study analysed cofactors, which have a significant influence on mortality and graft dysfunction after SPK. The number of graft rejections had an influence on graft failure of both organs and on the necessity of pancreas graft removal. Preoperative dialysis had a major impact on pancreas graft failure as well as

kidney graft removal. With regard to mortality and removal of both organs, the length of hospital stay had a significant influence.

## 1. Einleitung

### 1.1. kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation- eine kurative Therapie für Diabetes mellitus Typ 1

Für Patienten, die im Verlauf Ihrer Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 1 an (prä)terminaler Niereninsuffizienz leiden, hat die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation (englisch: simultaneous pancreas and kidney transplantation=SPK) eine große Bedeutung gewonnen.

Sie entwickelte sich zur Therapie der ersten Wahl [1]. Die Erkrankung Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland; somit ist eine optimale Therapie zur Vermeidung von sekundären Organschäden und selbstverständlich auch für das Überleben der Patienten von großer Bedeutung. Zahlreiche Therapieansätze sind mittlerweile standardisiert und dienen sowohl der Vermeidung bzw. Optimierung der durch Diabetes entstandenen Folgeerkrankungen [2] als auch einer Verbesserung der Lebensqualität [3].

### 1.2. Geschichte und Wandel der operativen Technik und der immunsuppressiven Therapie in der SPK

Bereits 1966 wurde weltweit die erste klinische Pankreastransplantation durch Kelly und Lillehei an der Universität von Minnesota durchgeführt. Das Pankreas blieb insgesamt 59 Tage funktionsfähig, die Patientin starb jedoch nach 87 Tagen an einer Lungenarterienembolie [4]. Dennoch war die prinzipielle Durchführbarkeit bewiesen und die Transplantation führte schließlich im weiteren Verlauf zu einer weltweiten Serie von Pankreastransplantationen. Anfänglich wurden Pankreastransplantationen noch als Segmenttransplantationen unter Verwendung des Pankreasschwanzes durchgeführt. Leider wies das Verfahren nur eine geringe Erfolgsrate auf [5].

Weitere Komplikationen resultierten aus der Technik einer einfachen Ligatur des Ductus pancreaticus sowie aus der später verwendeten Verklebung des Pankreasganges mit Gewebekleber. Hohe postoperative Inzidenzen von Pankreatitiden und Pankreasfisteln waren die Folge [6]. So registrierte das internationale Pankreas-

Transplantationsregister (IPTR= International Pancreas Transplantat Registry) im Jahr 1980 eine 1-Jahresüberlebensrate (JÜR) der Organempfänger von 67% [7].

Erst Anfang der 80er Jahre kam es zu wegweisenden Weiterentwicklungen in der Pankreastransplantationschirurgie. Zum einen wurde Cyclosporin A eingeführt. Dann folgte das erstmals stattfindende internationale Treffen der IPTR. Mit einem ersten Bericht über das Pankreastransplantationsaufkommen im März 1980 wurden in der Folge regelmäßige Diskussionsforen zur Verbesserung der Transplantationsergebnisse eingeführt [8]. Nicht nur deshalb haben sich im Verlauf der letzten Jahre die Ergebnisse der kombinierten Transplantation von Pankreas und Niere stark verbessert, sondern auch durch optimierte chirurgische Techniken und eine erneuerte verbesserte Immunsuppressionstherapie [9]. Erst die im Jahr 1983 publizierte Blasendrainagetechnik [10] sowie die 1987 eingeführte enterale Drainage des exokrinen Pankreas durch Nghiem und Corry [11] verminderte signifikant die postoperativen Komplikationen wie Nahtinsuffizienzen und Pankreasfisteln. Die Blasendrainage stellte jedoch ein eher unphysiologisches Verfahren dar. Sie war stets durch einen hohen Bikarbonatverlust über den Urin sowie durch die damit verbundenen urologischen Komplikationen problematisch zu werten [12]. Deshalb wurde in zunehmendem Maße die Technik der Blasendrainage von der enteralen Drainage abgelöst. Diese konnte nachweislich die Transplantatverluste sowohl für die SPK als auch für die alleinige Pankreastransplantation senken [13]. Hierbei wird das exokrine Sekret über eine nach Y-Roux ausgeschaltete Dünndarmschlinge bzw. direkt mittels Seit-zu-Seit-Duodenojejunostomie abgeleitet [14,15]. Im Jahr 2010 wurde in den USA bei 91% aller SPK die enterale Drainagetechnik genutzt. Bei den alternativen Verfahren der isolierten Pankreastransplantation (PTA = pancreas transplant alone) und der Pankreastransplantation nach vorheriger Nierentransplantation (PAK = pancreas after kidney transplant) wurde bei 85% bzw. bei 89% die enterale Drainagetechnik genutzt [16]. Auch am Transplantationszentrum der Charité- Campus Virchow Klinikum findet diese Technik seit 1998 als Standardverfahren Anwendung.

Neben der Einführung der oben beschriebenen Operationstechnik, gibt es ebenfalls verschiedene Möglichkeiten für die vaskulären Anschlüsse. Durch einen venösen Anschluss des Pankreas an die Iliakalvenen wird die primäre Insulinpassage durch die Leber („First pass“- Effekt) umgangen, was zu einer peripheren Hyperinsulinämie führen kann [17]. Bei einer zweiten möglichen Methode erfolgt der venöse Abfluss an die V.

mesenterica superior. Auf diese Weise wird eine Hyperinsulinämie durch den Anschluss an den portalen Kreislauf verhindert [18,19]. Dieses Verfahren wurde daher lange Zeit von einigen Transplantationszentren als Standardverfahren favorisiert. Für den arteriellen Gefäßanschluss des Pankreas erfolgt zunächst die Rekonstruktion ex-situ. Hierbei wird die A. lienalis mit der A. mesenterica superior mittels eines Y-Interponats der Iliakalbifurkation des Spenders zu einem gemeinsamen Gefäßstamm vereinigt, da der Truncus coeliacus als initiales Verbindungsstück dieser Gefäße in aller Regel beim Lebertransplantat verbleibt. Der Anschluss des Y-Interponats erfolgt standardisiert an die A. iliaca communis des Empfängers [12,15].

Nach SPK oder alleiniger Pankreastransplantation ist aufgrund der erhöhten Immunogenität der Bauchspeicheldrüse und einem möglichen HLA-Mismatch (HLA = Human Leukocyte Antigen) eine intensivere Immunsuppression nötig [20]. Hierbei gilt die Kombination aus einem a) antilymphozytärem Antikörper als Induktionstherapie, b) einem Calcineurin-Inhibitor, c) einem Antimetaboliten und d) einem Glukokortikoid („Quadrupeltherapie“) als Standardtherapie [12].

Jedoch hat sich die Medikamentenzusammensetzung gewandelt. Der früher verwendete Antimetabolit Azathioprin wurde durch das spezifischere Mycophenolat Mofetil (=MMF) ersetzt [21,22]. Des Weiteren konnte der seit 1997 zur Verfügung stehende hochpotente Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus gegenüber Cyclosporin eine signifikant höhere Überlebensrate nach einer Pankreastransplantation bewirken [23,24]. So erlangte er klinische Anwendung und wurde routinemäßig eingesetzt.

Die Induktionstherapie hat mit den sehr nebenwirkungsarmen IL-2-Rezeptorantikörpern, wie Daclizumab und Basiliximab, eine wesentliche Weiterentwicklung erfahren [12]. Sie konnte in multizentrischen Studien deutlich verbesserte Ergebnisse präsentieren [25]. Darüber hinaus steht der mTOR-Inhibitor Sirolimus (mammalian Target of Rapamycin) zur Verfügung, der im Vergleich mit dem Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus geringere nephrotoxische Nebenwirkungen hat [26,27]. Durch die Kombination beider Medikamente kann der Bedarf an Tacrolimus und damit das Risiko der Nephrotoxizität deutlich reduziert werden [28].

In den USA erhält zurzeit die Mehrheit der Empfänger eine Antikörper-Induktionstherapie sowie eine Erhaltungsimmunsuppression bestehend aus Tacrolimus

und MMF bzw. aus Sirolimus [16,29]. Dieser Wandel führte bereits zu einer Verbesserung des Patienten- und Transplantatüberlebens. Zusätzlich wird die Gabe von Steroiden bei immer mehr Transplantatempfängern vermieden, obwohl bisher noch kein Einfluss auf das Überleben gezeigt werden konnte [16].

### 1.3. Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 1

Weltweit nimmt die Inzidenz des Diabetes mellitus zu. Allein für Deutschland schätzt man einen Anstieg von ca. 6 Millionen auf aktuell 10 Millionen Patienten von denen etwa 10% an Typ 1 Diabetes leiden [9]. Davon sind schätzungsweise 5% nachweislich an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt, weitere 5 bis 15% leiden vermutlich an einem autoimmun bedingten Insulinmangeldiabetes (LADA = Late onset autoimmunity diabetes in the adult), der als verzögerter Diabetes Typ 1 auftritt [30].

#### 1.3.1. Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1

Schätzungen über die Prävalenz in Deutschland ergaben, dass 22.000 bis 24.000 Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren an Typ 1 Diabetes erkrankt waren [31]. Im Alter unter 40 Jahren ist von mindestens 100.000 Patienten auszugehen [32], über alle Altersschichten hinweg sind vermutlich 200.000 Personen von Typ 1 Diabetes mellitus betroffen [33].

Europaweit liegt die durchschnittliche Prävalenz für Typ 1 Diabetes bei den unter 15-jährigen bei 55 pro 100.000 Personen, bei den über 15-jährigen liegt sie bei 230 pro 100.000 Personen. Jedoch treten starke regionale Unterschiede auf [33].

Angaben zur Prävalenz des LADA liegen nicht vor, Schätzungen für Deutschland ergaben bis zu 500.000 Personen [34].

#### 1.3.2. Inzidenz und Inzidenztrend des Diabetes mellitus Typ 1

In Deutschland kann aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen keine Angabe über die Inzidenz des Diabetes mellitus getroffen werden. Das Diabetes-Register der

ehemaligen DDR (Deutsche Demokratische Republik) konnte jedoch bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren seit 1960 einen kontinuierlichen Inzidenzanstieg verzeichnen [35,36]. Prospektive Studien in den 90er Jahren bestätigten eine bis zu zweifach höhere Neuerkrankungsrate [37].

Der Inzidenztrend des Diabetes mellitus Typ 1 zeigt für Deutschland seit 1990 bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren einen jährlichen Anstieg um 3 bis 3,6% [38]. Die Gründe des erhöhten Aufkommens sind nicht geklärt. Exogene Einflussfaktoren werden als Ursache diskutiert. Im internationalen Vergleich zeigt sich ebenfalls eine weltweite kontinuierliche Zunahme der Inzidenz. Zwischen 1960 und 1996 ergab sich weltweit ein mittlerer Anstieg um 3% [39].

#### 1.4. Pathophysiologie des Diabetes Typ 1

Definiert wird der Diabetes mellitus als chronische Regulationsstörung des Stoffwechsels mit dem Leitbefund Hyperglykämie. Hierbei kommt es zur progredienten Zerstörung der für die Insulinproduktion zuständigen B-Zellen der Langerhansschen Zellen des Pankreas mit der Folge eines absoluten Insulinmangels [40]. Die Einteilung der American Diabetes Association (ADA, 1997) erfolgt in Diabetes mellitus Typ 1A, Immunologisch vermittelt, und in Typ 1B, der Idiopathisch klassifiziert wird.

Klinisch auffällig wird der Diabetes mellitus meistens durch Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit und Gewichtsverlust. Eine ausgeprägte Ketoseneigung kann ebenfalls kennzeichnend sein [41]. Bei Auftreten in jüngeren Jahren manifestiert sich der Diabetes mellitus Typ 1 öfter als ketoazidotische Stoffwechsellage mit Koma [42]. Demgegenüber zeigt sich bei späterem Auftreten im Erwachsenenalter (LADA) eine langjährige Restfunktion der B-Zellen, sodass eine Stoffwechsellage als ketoazidotisches Koma verhindert werden kann [43].

##### 1.4.1. Komplikation Makroangiopathie

Zu den Komplikationen der Makroangiopathie gehören u.a. die koronare Herzkrankheit (KHK), die Arteriosklerose und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Vor

allein die kardiovaskulären Erkrankungen als Folge des Diabetes mellitus erklären die hohe Morbidität und Mortalität der Patienten [44]. Die KHK liegt mit großem Abstand an erster Stelle der Todesursachen [45]. Die Inzidenz des Myokardinfarktes ist bei Männern und Frauen mit Diabetes mellitus 3,7- fach bzw. 5,9- fach erhöht im Vergleich zu Nicht-Diabetikern [46].

#### 1.4.2. Komplikation Mikroangiopathie

Zu den klinisch relevanten Mikroangiopathien zählen neben der diabetischen Retinopathie, die die Ursache für eine große Anzahl von Erblindungen ist [47], auch die Neuropathie sowie die Nephropathie [48]. Letztere wird von 20 bis 40% aller Typ 1 Diabetes Patienten im Krankheitsverlauf entwickelt [49].

Erste klinische Zeichen der Nephropathie im Stadium IA sind zunächst durch einen Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (GFR größer als 90ml/min) und einer Mikroalbuminurie (30 bis 300mg pro 24h) charakterisiert [50]. Diese entwickelt sich im Stadium IB zu einer Makroalbuminurie (> 300mg pro 24h) bei noch gleichbleibender GFR. In den Stadien II und III entwickelt sich die GFR zunehmend rückläufig. Es kommt zu einer Störung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels. Durch Auftreten der renalen Anämie, entsteht eine Knochenstoffwechselstörung mit Vitamin-D-Mangel, Hyperphosphatämie und sekundärem Hyperparathyreodismus. Das Stadium IV ist durch eine hochgradige Niereninsuffizienz gekennzeichnet. Die terminale Niereninsuffizienz mit abnehmender Albuminausscheidung und einer GFR kleiner als 15 ml/min endet als Nierenversagen, das eine Dialysetherapie im Stadium V zur Folge hat [51].

#### 1.5. Diagnostik und konservative Therapie der diabetischen Nephropathie

Bei Verdacht auf eine diabetische Nephropathie wird zunächst die Albumin-Kreatinin-Ratio (AKR) im Urin sowie die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bestimmt. Liegt die AKR bei Frauen über 30mg/g und bei Männern über 20mg/g, dann ist die Albuminurie positiv. Ist die eGFR  $\geq 60\text{ml/min/m}^2$  Körperoberfläche, besteht ein hochgradiger Verdacht auf eine diabetische Nephropathie [52].

Allgemeine therapeutische Maßnahmen sind die Verminderung der Eiweißzufuhr, die Gabe von Erythropoetin (EPO) bei renaler Anämie, das Einstellen des Rauchens sowie die Vermeidung nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR). Spezifische Maßnahmen sind die Pharmakotherapie des Diabetes mellitus, der arteriellen Hypertonie sowie der Dyslipoproteinämie [52]. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes sollte zur Primärprävention der Nephropathie der HbA1c zwischen 6,5% und 7,5% liegen [52], da oberhalb von 7,5% das Spätkomplikationsrisiko exponentiell zunimmt [53]. Die Therapie der arteriellen Hypertonie durch blutdrucksenkende Medikamente nach einem speziellen Stufenschema ist ab Blutdruckwerten von 140/90 mmHg gegeben [52]. Die Therapie der Dyslipoproteinämie empfiehlt eine LDL- Cholesterinsenkung. Nach Ausschöpfung der konservativen Therapie und eintretender (prä)terminaler Niereninsuffizienz stellt die SPK für Typ 1 Diabetiker die Therapie der Wahl dar [1].

#### 1.6. Alternative alleinige Pankreastransplantation, Pankreastransplantation nach vorheriger Nierentransplantation sowie alleinige Nierentransplantation zur SPK

Grundsätzlich gibt es neben der SPK, die bei (prä)terminaler Niereninsuffizienz eingesetzt wird, noch die Möglichkeiten der alleinigen Pankreastransplantation (PTA= pancreas transplantation alone), der Pankreastransplantation nach vorheriger Nierentransplantation (PAK= pancreas after kidney transplantation) und der alleinigen Nierentransplantation (KTA= kidney transplantation alone).

Die PTA wird als rechtfertigende Therapie für Patienten mit unbemerkten Hypoglykämien oder anderen drohenden Spätkomplikationen eingesetzt [54]. In Studien konnte eine Verminderung der kardiovaskulären Risikofaktoren, der Retinopathie und der Neuropathie protokolliert werden. Außerdem wurde in übereinstimmenden Ergebnissen eine anhaltende Normalisierung des Glukosestoffwechsels und der HbA1c Konzentration festgestellt. Die 24-h Proteinurie verbesserte sich signifikant nach PTA [55]. Die 1-Jahresfunktionsrate (JFR) des Pankreastransplantats lag bei 78% [16]. Laut Datenbank der United Network for Organ Sharing (UNOS) betrug die 10-Jahresfunktionsrate nach PTA 32%, die 15-JFR des Pankreastransplantats 18% [56].

Die PAK stellt eine Alternative für Patienten dar, bei denen ein Lebendnierenspender verfügbar ist, sodass eine Urämie als Spätkomplikation während der Wartezeit auf ein Pankreas verhindert werden kann [57]. Studien zeigten sogar, dass PAK-Empfänger im Vergleich zu Patienten nach alleiniger Nierentransplantation deutlich profitierten. Die Patienten zeigten eine verbesserte Langzeit-Nierenfunktionsrate [58]. Des Weiteren besteht eine Assoziation zwischen verbessertem Langzeitüberleben der Patienten und der PAK, sofern die Pankreastransplantation innerhalb des ersten Jahres nach Nierentransplantation erfolgte [59]. Eine weitere Möglichkeit, bei der die Methode der PAK angewandt wird, ist die Re-Transplantation nach primärer SPK mit Funktionsverlust des Pankreas bzw. früher Pankreatektomie bei funktionsfähiger Niere. Von allen in den USA durchgeführten PAK im Jahr 2010 waren über 35% als Re-Transplantation verzeichnet [16]. Die 1-Jahresfunktionsrate des Pankreas erreichte 80% [16]. Jedoch liegen die 10- und 15-Jahresfunktionsraten des Pankreastransplantats laut Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) sowie der UNOS Datenbank bei nur 36% und 11% [56].

Die KTA stellt eine weitere Alternative zur SPK dar. In einer Vergleichsstudie von 1988 bis 1997 wurde das Mortalitätsrisiko von 13467 Diabetikern nach SPK, KTA und Dialysetherapie untersucht. Nach 10 Jahren ergab sich ein signifikant besseres Überleben nach SPK im Vergleich zur alleinigen KTA [60]. Es zeigte sich eine signifikant geringere kardiovaskuläre Mortalität nach kombinierter SPK als nach alleiniger KTA [61]. Ebenso konnte eine verzögerte Progression der Retinopathie nach SPK im Vergleich zur KTA durch verschiedene Studien nachgewiesen werden [62]. Auswertungen weisen auf eine bessere Langzeitfunktionsrate der Niere nach kombinierter SPK als nach KTA hin. Sie zeigen außerdem, dass bei Transplantation noch vor Entwicklung einer chronischen Dialyseabhängigkeit im Vergleich zu Transplantation nach Einstellen einer Dialyseabhängigkeit eine Assoziation zur verbesserten Nierenlangzeitfunktionsrate besteht [63]. Im Vergleich zur KTA wurde nach SPK jedoch eine Mehrzahl an Infektionen sowie eine signifikant längere Krankenhausverweildauer festgestellt [2,64]. Die SPK zeigte außerdem eine postoperativ erhöhte Rate an Komplikationen und operativen Revisionen im Vergleich zur PTA und PAK [65]. Publikationen aus dem Jahr 2011 zeigten im Vergleich zu den oben genannten Funktionsraten der PTA und PAK die besten Ergebnisse für die SPK. Sie bezifferte die 1-Jahresfunktionsrate des Pankreas mit 86% [16]. Die veröffentlichten

10- und 15-Jahres-Transplantatfunktionsraten des Pankreas von 2007 lagen bei 62% und 40% [56].

### 1.7. Komplikationen nach SPK und deren Ursachen

Trotz der Innovationen, die v.a. im Bereich der operativen Technik und der Immunsuppressionstherapie erfolgt sind, ist die Komplikationsrate nach SPK signifikant höher als nach alleiniger Nierentransplantation [64,66]. Jedoch gilt diese Feststellung nur für das erste Jahr nach Transplantation [67,68], im weiteren Verlauf sinkt die Rate an Komplikationen deutlich ab [12]. So kann im Langzeitverlauf für die kombinierte SPK ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten festgestellt werden [69].

Chirurgisch-technische Komplikationen nach SPK sind häufig und erreichen einen Stellenwert zwischen 15% bis 43% [65,70,71,72]. Als Ursachen für chirurgische Komplikationen bis hin zum Transplantatverlust werden unter anderem Pankreatitiden (mit hämorrhagischer Blutung), Pankreastransplantatthrombosen sowie Anastomosen-Insuffizienzen und daraus resultierende notwendige Re-Laparotomien beschrieben [73-76]. Publierte Studien verweisen auf Revisionsraten von 10% bis 43% [70,72,76,77]. Dabei hat die Pankreastransplantatthrombose eine zentrale klinische Bedeutung. Sie tritt mit einer Häufigkeit von 1,5% bis 7,5% auf [70,71,75,78] und führt in der Regel zu einem Transplantatverlust [12]. Eine retrospektive Studie in den USA macht den Zusammenhang zwischen auftretender Pankreastransplantatthrombose und dem Risiko eines Transplantatversagens der Niere deutlich und damit seinen Einfluss auf das Überleben der Empfänger [75]. Die Komplikation der Transplantatpankreatitis wird in der Literatur mit 12,5 bis 20% angegeben [65,79], die Anastomoseninsuffizienz nach SPK beziffert sich auf 3,5% bis 10% [70,80]. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Blasendrainage mit einer signifikant erhöhten Rate an Anastomoseninsuffizienzen im Vergleich zur enteralen Drainage einhergeht [78]. Weitere in direktem Zusammenhang mit der Blasendrainagetechnik stehende Komplikationen zeigten sich mit deutlicher klinischer Relevanz. Auftretende rezidivierende Harnwegsinfektionen, Urethra-Strikturen, Hämaturien sowie hohe Bikarbonatverluste und metabolische Azidosen führten nicht selten zu Konversionsoperationen mit neuem Anschluss an das Jejunum [12,81]. Diese urologischen Komplikationen wurden seit Standardisierung der enteralen Drainagetechnik reduziert [82].

Weitere Probleme, die nach SPK auftreten, sind Bakteriämien, Infektionen des Zentralen Venen Katheters (ZVK) und der Wunde, sowie der Erregernachweis in den mikrobiologischen Kulturen der Abdominaldrainage und die akuten Rejektionen [73-76]. Die in der Literatur angegebene Rate an akuten Rejektionen nach SPK konnte aufgrund neuer Immunsuppressiva deutlich reduziert werden und liegt heutzutage zwischen 10% und 20% [2,74,78].

Auf die Mortalität der Patienten hatten die Variable Pankreastransplantatfunktion und der Funktionsstatus der transplantierten Niere den größten Einfluss. Bei erlittenem Pankreasfunktionsverlust nach SPK und PAK nahm das Mortalitätsrisiko 3 bis 4-fach zu, nach PTA 11-fach. Bei Transplantatfunktionsverlust der Niere erhöhte sich das Mortalitätsrisiko 17-fach für SPK und PAK Empfänger [16].

#### 1.8. Patienten- und Transplantatüberlebensraten

Im Jahr 2004 betrug nach Zusammenfassung der IPTR die 1-Jahresfunktionsrate der Niere nach SPK 92%, die 3-Jahresfunktionsrate 85% und die 5-Jahresfunktionsrate 77%. Für die Überlebensfunktion des Pankreas ergab sich eine 1-, 3- und 5-JFR von 85%, 79% sowie 71%. Für das Patientenüberleben errechnete die IPTR eine 1-JÜR von >95%, ein 3-Jahresüberleben von 91% und eine 5-JÜR von 86% [9,83].

Eine folgende Aktualisierung der IPTR von 2011 ergab mehr als 35000 weltweit durchgeführte Pankreastransplantationen, wobei 75% aller PTX als SPK, 18% als PAK und 7% als PTA ausgeführt wurden.

Es zeigte sich ein 1-Jahres Patientenüberleben von >95% in allen Kategorien (SPK, PAK, PTA) sowie ein 5-Jahres-Patientenüberleben von 87% nach SPK, 83% nach PAK und 89% nach PTA. In der Darstellung der 10-JÜR der Empfänger erbrachte die PTA mit 82% das beste Langzeitresultat.

Die 1-Jahrestransplantatfunktion des Pankreas nach SPK betrug 85,5%, nach PAK 80% und nach PTA 78%. Die 1-Jahrestransplantatfunktionsrate der Niere nach SPK betrug 93,4% [16]. Die 5-JFR des Nierentransplantats belief sich bei 78,9% [84].

Die frühe technische Verlustrate der Transplantate aller drei Kategorien verminderte sich signifikant und lag bei 8 bis 9%. Das immunologisch bedingte 1-Jahrestransplantatversagen des Pankreas nach SPK lag bei 1,8%, nach PAK bei 3,7% und nach PTA bei 6,0% [16].

Bezugnehmend auf die Langzeit-Transplantatfunktionsraten des Pankreas zeigte eine 2011 veröffentlichte Studie die 5-, 10- und 20-Jahres-Transplantatfunktionsraten [85]. Für die SPK zeigten sich die Ergebnisse bei 80%, 68% und 45%, die PAK wies Resultate von 62%, 46% und 16% auf. Die Bilanz für die PTA lag bei 59%, 39% sowie 12% [85].

### 1.9. Voraussetzung für eine SPK

Die Indikation für eine kombinierte Pankreas- Nierentransplantation betrifft Typ 1 Diabetiker mit negativem C-Peptid und (prä)terminaler Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance <20ml/min. Die Kontraindikationen für die Transplantation stellen neben Tumorleiden und chronischen Infektionen auch eine mangelnde Compliance der Patienten sowie ausgeprägte kardiovaskuläre Veränderungen dar [1]. Patienten, die die Voraussetzung für eine Transplantation erfüllen, werden durch die Transplantationszentren gemeldet und gelangen über die Koordinierungsstelle der Deutschen Stiftung für Organtransplantation [86] auf eine internationale Warteliste von Eurotransplant. Die Kriterien zur Vergabe der Organe sind bei Niere und Pankreas identisch. Voraussetzung sind die Übereinstimmung der Blutgruppe, der Gewebetypisierung (HLA-Kompatibilität), die medizinische Dringlichkeit und die Wartezeit [87].

### 1.10. Transplantationen in Deutschland

In deutschen Transplantationszentren wurden im Jahr 2010 insgesamt 5083 Organe transplantiert. Laut Subgruppenanalyse der einzelnen Organe wurden 2937 Nieren und 163 Pankreata meist in Kombination mit einer Niere übertragen. Im Vergleich zum Jahr 2009 zeigte sich ein Anstieg an Transplantationen bei beiden Organen. Insgesamt konnten 6% mehr Nierentransplantationen verzeichnet werden, gleichzeitig erreichte man damit im Jahr 2010 die bisherige Höchstzahl an Nierentransplantationen. Für das Pankreas wurden für 2010 41,7% mehr Transplantationen im Vergleich zum Jahr 2009

verzeichnet. Jedoch erreichten die Pankreastransplantationen bereits im Jahr 2001 mit 212 durchgeführten Transplantationen ihren Höchststand und fielen in den weiteren Jahren bis 2009 auf 115 durchgeführte Pankreastransplantationen zurück [84].

Betrachtet man die Verteilung von Lebendspende und postmortalen Organspende im Bezug zur Niere, wurden im Jahr 2010 2272 (77,4%) Nieren post mortem an 40 verschiedenen Transplantationszentren und 665 (22,6%) Nieren als Lebendspende an 38 möglichen Zentren transplantiert. Insgesamt 183 der 2272 post mortem transplantierten Nieren und 54 der 665 Lebendspenden wurden an den Standorten CVK/ CCM (Campus Virchow Klinikum/ Charité Campus Mitte) der Berliner Charité durchgeführt. Damit ist die Berliner Charité als Transplantationszentrum für die Nierentransplantation in Deutschland führend. Die häufigste Diagnose als Voraussetzung für die Neuanmeldung für eine Nierentransplantation war der primär insulinabhängige Diabetes mellitus mit Nierenkomplikation. Die 5-Jahresfunktionsrate des Nierentransplantats liegt in Deutschland insgesamt bei 73,4%. Aufgeteilt nach a) Lebendspende und b) Transplantation post mortem zeigt das Ergebnis eine 5-Jahrestransplantatfunktionsrate von 85,3% versus 70,7% [84].

Von insgesamt 163 transplantierten Pankreata bzw. kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantationen im Jahr 2010 wurden 13 am CVK der Charité Berlin transplantiert. Führendes Transplantationszentrum von insgesamt 24 Zentren in Deutschland ist Bochum mit 16 durchgeführten PTX- und SPK. Die am häufigsten genannte Diagnose bei Anmeldung zur Transplantation war auch hier der primär insulinabhängige Diabetes mellitus mit Nierenkomplikation [30].

Die 5-Jahrestransplantatfunktionsrate für das Pankreas liegt in Deutschland bei 66% [84].

### 1.11. Fragestellung

Am Transplantationszentrum der Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum wurde erstmals am 12.04.1995 eine kombinierte Pankreas- Nierentransplantation durchgeführt. Im Beobachtungszeitraum vom 12.04.1995 bis 03.01.2008 wurden insgesamt 230 Patienten transplantiert und in der retrospektiven Analyse zugrunde gelegt.

In dieser retrospektiven Analyse galt es, die im Folgenden genannten Endpunkte auszuwerten, um Einflussfaktoren zu erkennen, die die unterschiedlichen Ergebnisse nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation verständlicher machen zu können.

1. Mortalität der Empfänger nach SPK
2. Langzeitergebnis der Niere nach SPK
  - 2.1. postoperative Dialysepflicht
  - 2.2. Transplantatnephrektomie
3. Langzeitergebnis des Pankreas nach SPK
  - 3.1. postoperative Insulinpflicht
  - 3.2. Transplantatpankreatektomie
4. Langzeitergebnis von Niere und Pankreas kombiniert nach SPK

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse von Patientenunterlagen der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie der Charité Berlin. Es wurden 230 Typ 1 Diabetes Patienten mit (prä)terminaler Dialysepflicht eingeschlossen, bei denen von 1995 bis 2008 eine SPK durchgeführt wurde. Untersucht wurden Faktoren, die einen möglichen Einfluss auf die Mortalität der Patienten sowie auf die Transplantatdysfunktion- bzw. Transplantatektomie nach SPK hatten sowie einen möglichen statistischen Einfluss auf das Langzeitergebnis hatten.

### 2.2. Evaluierung und Ausschlusskriterien zur SPK

Potenzielle Empfänger wurden nach standardisierten Kriterien evaluiert, bevor sie bei EUROTRANSPLANT zur SPK gemeldet werden konnten. Untersucht wurden dabei u.a. die allgemeine Operabilität, der Gefäßstatus und die kardiopulmonale Belastungsfähigkeit. Bei Auffälligkeiten, zum Beispiel bei Verdacht auf eine Stenose der Iliakalgefäße erfolgte eine Angiografie und bei Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung eine Koronarangiografie mit gegebenenfalls therapeutischer Intervention. Des Weiteren wurden Malignome und floride Infektionen ausgeschlossen und das Ausmaß der diabetischen Folgeerkrankungen, interdisziplinär mittels entsprechender Umfelddiagnostik beurteilt. Abschließend wurde eine ausgiebige psychosomatische Gesamtbeurteilung erstellt, welche der Einschätzung der Belastungsfähigkeit und der postoperativen Compliance des Patienten dienen sollte. Waren die Voraussetzungen für die Transplantation erfüllt, wurden die Patienten bei EUROTRANSPLANT gemeldet und auf eine Warteliste gesetzt. Die Tabelle 1 fasst alle entsprechenden präoperativen Parameter zusammen.

Tabelle 1: Diagnostik zur Evaluation [88]

Funktionsdiagnostik	Labor	Konsile
Ergometrie	Differentialblutbild	Kardiologie
24h- EKG und RR-Messung	Virusserologie	Psychosomatik
Echokardiografie	Elektrolyte	HNO
Dobutamin-Stressecho	Gerinnung	Chirurgie
Koronarangiografie (>35 Jahre)	Blutgruppe	Neurologie
Abdomen-Sonografie (mit Restharn)	HLA-Typisierung	Gynäkologie
Dopplersonografie von Hals, Becken, Bein	Endokrinologie	Zahnarzt
ggf. Becken-Bein Angiografie	Urinzytologie	
Lungenfunktionstest		
Gastroskopie		
Röntgen von Thorax, Kiefer, NNH und Becken		

Allgemeine Ausschlusskriterien, die auch am CVK galten, waren maligne Erkrankungen, akute und chronische Infektionskrankheiten, wie HIV- und Hepatitis B/C-Infektionen sowie schwere kardiale, respiratorische oder vaskuläre Begleiterkrankungen, z.B. stenosierte, nicht revaskularisierbare Iliakalgefäße. Eine relative Ausschlussdiagnose stellten schwere psychiatrische Erkrankungen dar. Eine bestimmte Altersgrenze wurde nicht festgelegt.

### 2.3. Patientenkollektiv

In diese Studie aufgenommen wurden Patienten, bei denen zwischen 1995 und 2008 eine SPK durchgeführt wurde und die sich zuvor der Evaluierungsuntersuchung positiv unterzogen. Insgesamt wurden 138 (60%) männliche Patienten und 92 (40%) weibliche Patienten in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der transplantierten Patienten lag bei 41,93 ( $\pm$  8,94) Jahren, im Median 41 Jahre [9;65]. Die Altersverteilung sowie die Grunderkrankungen der Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt. Zum Zeitpunkt

der Evaluation waren nach Auswertung der Datenbank 93% (214 von 230) Patienten insulinpflichtig, bei 16 Patienten war der Status der Insulinpflicht unbekannt, konnte jedoch angenommen werden. Die Therapie erfolgte entweder mit der konventionellen Gabe, der intensivierten Insulingabe oder durch die Verabreichung mit der Insulinpumpe.

Tabelle 2: Patientenkollektiv

Patienten	230
Geschlecht	138 männlich/92 weiblich
Alter	41,9 (9-65)
Altersverteilung <30 Jahre/ 31-50 Jahre/ >50 Jahre	17/ 166/ 47 Patienten
positiver CMV-Status	111 Patienten/ 4 unbekannt
diabetisches Spätsyndrom	217 Patienten/ 1 unbekannt
Retinopathie	211 Patienten/ 3 unbekannt
Amaurosis	47 Patienten/ 5 unbekannt
Polyneuropathie	189 Patienten/ 6 unbekannt
Arteriosklerose	155 Patienten/ 12 unbekannt
sekundärer Hyperparathyreodismus	132 Patienten/ 12 unbekannt
präoperative Insulinpflicht	214 Patienten/ 16 unbekannt
terminale NI	174 Patienten
Hämodialyse MW/ Woche	3,03 ( $\pm$ 0,387)
präterminale NI	56 Patienten
Wartezeit MW	275 ( $\pm$ 208,65) Tage

## 2.4. Spenderkollektiv

Die Tabelle 3 fasst die Charakteristika der Spender zusammen. Das Durchschnittsspenderalter betrug 33 ( $\pm 11,91$ ) Jahre. Die kalte Ischämiezeit (KIZ) des Pankreas betrug durchschnittlich 573,80 ( $\pm 167,45$ ) Minuten, die der Niere 648,76 ( $\pm 173,82$ ) Minuten.

Tabelle 3: Spenderkollektiv

Spender	230
Geschlecht	132 männlich/ 98 weiblich
Alter	33 (9-58)
<30 Jahre/ 31-50 Jahre/ >50 Jahre	93/ 125/ 7 Patienten/ 5 unbekannt
Qualität der Organe	198 gut/ 8 akzeptabel/ 24 unbekannt
KIZ Pankreas	573,8 min. (215-1080) 9,6 Std. (3,6-18)
KIZ Niere	648,8 min. (240-1170) 10,8 Std. (4-19,5)

## 2.5. Definition der eingeschlossenen Variablen

Die aufgeführten Variablen wurden statistisch ausgewertet und in die Analyse mit der Maßgabe eines möglichen Einflusses auf die Mortalität der Patienten sowie auf die Transplantatdysfunktion- bzw. Transplantatektomie nach SPK eingeschlossen.

### 1. Patienten- und Spenderkollektiv:

- Empfängeralter
- Spenderalter
- positiver CMV-Status Empfänger
- positiver CMV-Status Spender

## 2. Präoperative, intraoperative, postoperative Charakteristika:

- präoperative Dialysepflicht
- Wartezeit
- intraoperative Furosemid Gabe
- Krankenhaustage
- Tage auf Intensivstation

## 3. Komplikationen:

- frühzeitiger Insulinbedarf nach Transplantation
- Anzahl der Rejektionen
- Transplantatpankreatektomie
- Transplantatnephrektomie

### 2.6. Definition der Endpunkte

Die Definitionen der Endpunkte lauteten Tod (n=24), Transplantatversagen mit Dialysepflicht (n=19) bzw. Insulinabhängigkeit (n=43) sowie Transplantatektomie der Niere (n=8) bzw. des Pankreas (n=24) und beider Organe (n=3).

### 2.7. Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse der zentralen Datenbank des Pankreastransplantationsprogrammes der Charité.

Die zur Auswertung verwendeten Daten stammen aus den Akten des Archivs der Charité, Campus Virchow Klinikum, aus denen jeder Patient über den Erhalt einer Identifikationsnummer anonymisiert und in die Datenbank übertragen wurde. Erfasst wurden Stammdaten und Grunderkrankungen, bedeutende Evaluierungsuntersuchungen, relevante Spenderinformationen, der operative und postoperative Verlauf mit Komplikationen sowie Befunde der Nachuntersuchung mit abschließendem Langzeitverlauf.

Um einen möglichen statistischen Zusammenhang zwischen dem Langzeitüberleben der Patienten sowie der Langzeittransplantatfunktion von Pankreas und Niere zu analysieren, wurden 151 Variablen zur abschließenden Auswertung in eine SPSS Datei übertragen und analysiert.

## 2.8. Statistisches Verfahren

Die Datenauswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) vorgenommen. Zur Auswertung der nominalskalierten Variablen wie Geschlecht oder Vorerkrankungen wurden Häufigkeitsverteilungen erstellt, für intervallskalierte Variablen wie Alter und Wartezeit wurden Mittelwert (mit Standardabweichung), Median, Minimum und Maximum bestimmt.

Zur Analyse des Patientenüberleben und der postoperativen Transplantatfunktion, wurden 151 Variable eingeschlossen und der statistischen Analyse unterzogen. Der Einfluss auf die definierten Endpunkte wurde mittels multivariater Regressionsanalysen (Cox- Regression) untersucht um den Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable (zensierte Überlebenszeit) zu analysieren [89]. Die resultierende Hazard Ratio gab Auskunft über das prognostische Mortalitätsrisiko. Als signifikant wurden p-Werte kleiner 5 % ( $p < 0,05$ ) gewertet.

Vor Analyse der Cox Regression wurden von den eingeschlossenen Variablen der verschiedenen Modelle Omnibus- Test Tabellen und Kaplan-Meier Überlebenskurven erstellt und mit der Maßgabe einer möglichen Signifikanz vorausgewählt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. intraoperative Komplikationen, Rejektionen und Krankenhausaufenthalt

Bei 20,4% der Patienten (47 von 230) traten intraoperative Komplikationen auf, die in der Tabelle 4 erfasst sind.

Tabelle 4: intraoperative Komplikationen

intraoperative Komplikationen	
intraoperative Blutung	9 Patienten
Herzrhythmusstörung	4 Patienten
Hypotension mit Gabe von Katecholaminen	24 Patienten
Riss des Duodenalsegments am Pankreaskopf	1 Patient
Thrombose der A. lienalis	1 Patient
Thrombose der V. renalis	1 Patient
Veränderungen des Pankreastransplantats	1 Patient
Anderes	6 Patienten

Bei 81,7% der Patienten (188 von 230) traten Rejektionen auf, wobei die Anzahl der Rejektionsepisoden pro Patient im Durchschnitt bei 2,43 ( $\pm 1,45$ ) lag, der Medianwert war 2 [1;8]. 18,3% der Patienten (42 von 230) hatten keine Rejektion nach SPK. Eine genaue Auflistung der Rejektionshäufigkeit zeigt die Tabelle 5. Bei 188 der 230 Patienten wurden insgesamt 457 Rejektionsepisoden beobachtet. Die Rejektionsrate betrug am Ende der Beobachtungsperiode 1,98 pro Patient.

Tabelle 5: Häufigkeit von Rejektionen und Transplantatpankreatitis

Rejektionen gesamt	81,7% (188/230)
1 Rejektion	27% (62/230)
2 Rejektionen	23% (53/230)
3 Rejektionen	14,3% (33/230)
4 Rejektionen	7,8% (18/230)
5 Rejektionen	7,4% (17/230)
6 Rejektionen	1,3% (3/230)
7 Rejektionen	0,4% (1/230)
8 Rejektionen	0,4% (1/230)
Transplantatpankreatitis	33% (76/230)

Für die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ergab sich ein Mittelwert von 57 ( $\pm$  30,7) Tagen und einem Median von 50 [9;218]. Die Verweildauer (VD) auf der Intensivstation betrug durchschnittlich 20 ( $\pm$ 22,39) Tage, im Median 14 [4;214] Tage.

### 3.2. Langzeitergebnis des Patientenüberlebens

#### 3.2.1. Analyse der Jahresüberlebensraten und Todesursachen

Von 230 Patienten, bei denen zwischen 1995 und 2008 eine kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation durchgeführt wurde, betrug die Gesamtüberlebensrate 89,6% (206 von 230). Die 1-, 5-, 10-, >10-Jahresüberlebensraten mit Angabe der Mittelwerte und Mortalitätsraten sind der Tabelle 6 zu entnehmen. Die Todesursachen ließen sich bei 15 Patienten ermitteln, bei neun Patienten blieb die Ursache unbekannt. Eine exakte Auflistung der Todeszeitpunkte sowie der Todesursachen zeigt die Tabelle 7.

Tabelle 6: Jahresüberlebensraten

Zeitpunkt nach SPK	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre	> 10 Jahre	insgesamt 1995-2008
Pat.-Überleben (%)	97,4	93,9	91,3	90,4	89,6
Mortalitätsrate (%)	2,6	6,1	8,7	9,6	10,4
MW (in Tagen)	239 (85-307)	877 (85-1799)	1354 (85-3274)	1602 (85-4109)	

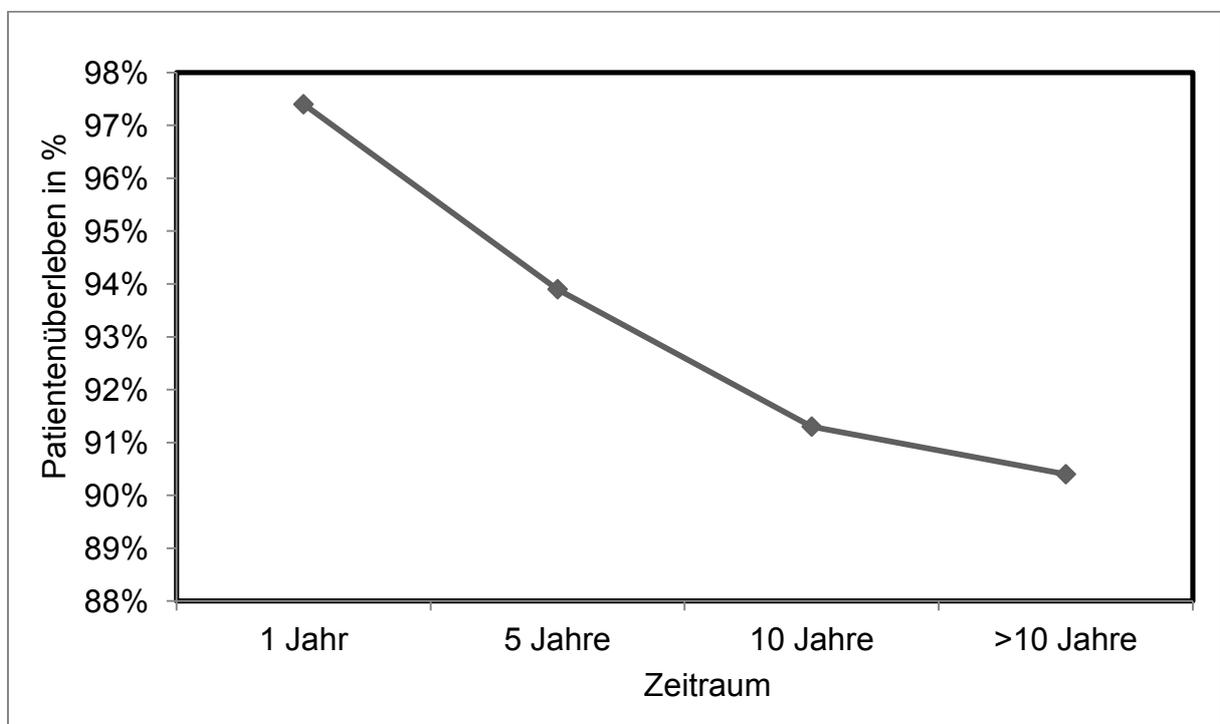


Abbildung 1: Patientenüberleben

Tabelle 7: Todeszeitpunkte und Todesursachen der verstorbenen Patienten

Patienten	Tod nach SPK (in Monaten)	Todesursache
1	3	intrazerebral Blutung
2	7	Leberversagen
3	7,9	Multiorganversagen
4	9,4	unbekannt
5	9,9	Suizid
6	10	unbekannt
7	21,5	unbekannt
8	29,3	intrazerebral Blutung
9	40,7	Bronchial- Ca
10	42,7	unbekannt
11	47,7	unbekannt
12	57,4	unbekannt
13	57,9	unbekannt
14	59,1	Myokardinfarkt
15	67,4	Myokardinfarkt
16	70,6	pulmonal Insuffizienz
17	78,2	Bronchial- Ca
18	80,9	Multiorganversagen
19	82	Apoplex
20	107,6	Pankreas- Ca
21	132,8	Apoplex
22	135	unbekannt
23	k.A.	k.A.
24	k.A.	Herzinsuffizienz

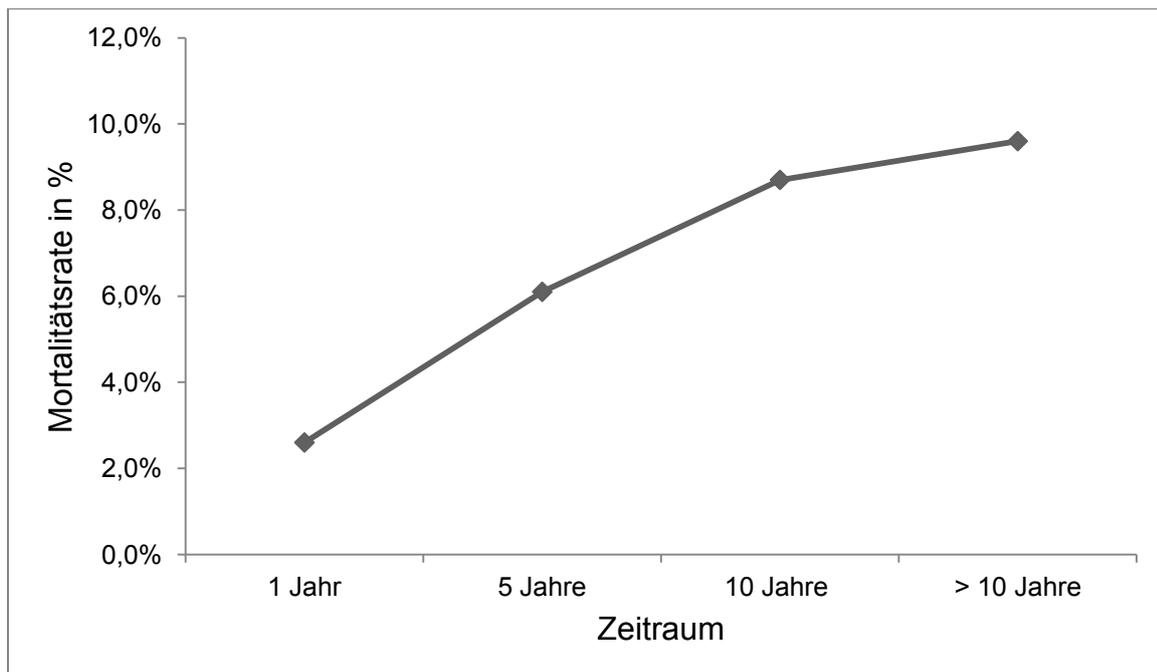


Abbildung 2: Mortalitätsrate

Die mittlere Lebensdauer nach SPK lag bei den Verstorbenen bei 4,38 ( $\pm 3,3$ ) Jahren, im Median 4,37 [0,23;11,25]. Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten noch 89,6% (206 von 230) der Patienten. Daraus ergab sich eine mittlere Überlebensdauer nach SPK von 7,31( $\pm 3,1$ ) Jahren, im Median 7,5 [1,05;13,81] Jahre und eine maximale Überlebenszeit von 13,81 Jahren.

### Überlebensfunktion

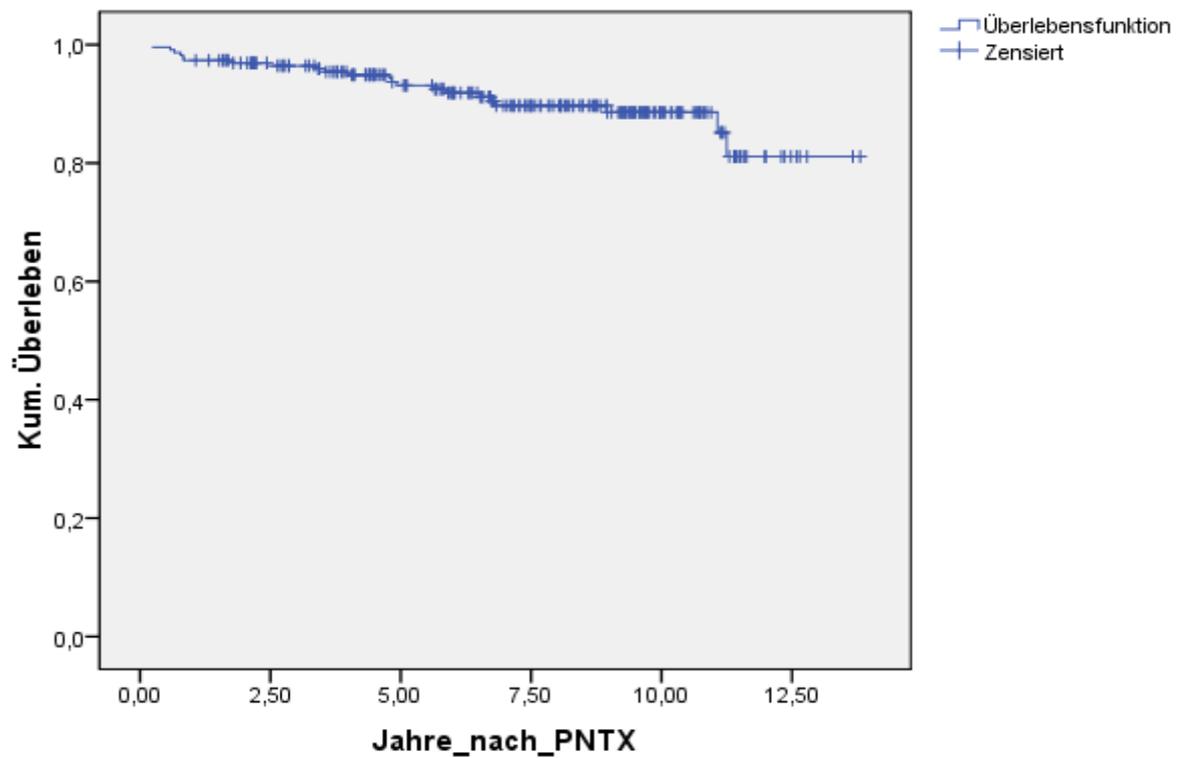


Abbildung 3: Kaplan-Meier Mortalität

#### 3.2.1.1. Cox-Regression Mortalität

Bezüglich der Patientenmortalität war einzig die Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant. Die restlichen in der Tabelle 8 aufgeführten Variablen waren nicht signifikant.

Tabelle 8: Cox-Regression Mortalität

Variable	Signifikanz
Krankenhaustage	signifikant ( $p=0,003$ )
Empfängeralter	n.s.
Spenderalter	n.s.
Transplantatpancreatektomie	n.s.
Transplantatnephrektomie	n.s.

### 3.3. Langzeitergebnis des Nierentransplantates

#### 3.3.1. Analyse der postoperativen Dialysepflicht

Ein Transplantatversagen mit postoperativer Dialysepflicht nach PNTX zeigten 8,3% (19 von 230) der Transplantierten. Im Mittel waren diese Patienten nach 4,93 Jahren [0;10] nach SPK wieder dialysepflichtig.

Insgesamt 22,6% (52 von 230) aller Patienten mussten sich nach Transplantation temporär einer Dialyse unterziehen, 65,2% (150 von 230) Empfänger zeigten eine gute bis sehr gute Transplantatfunktion nach SPK ohne Dialyseabhängigkeit. Bei 3,9% (9 von 230) Patienten konnten bezüglich der postoperativen Dialysepflicht keine Angaben gefunden werden.

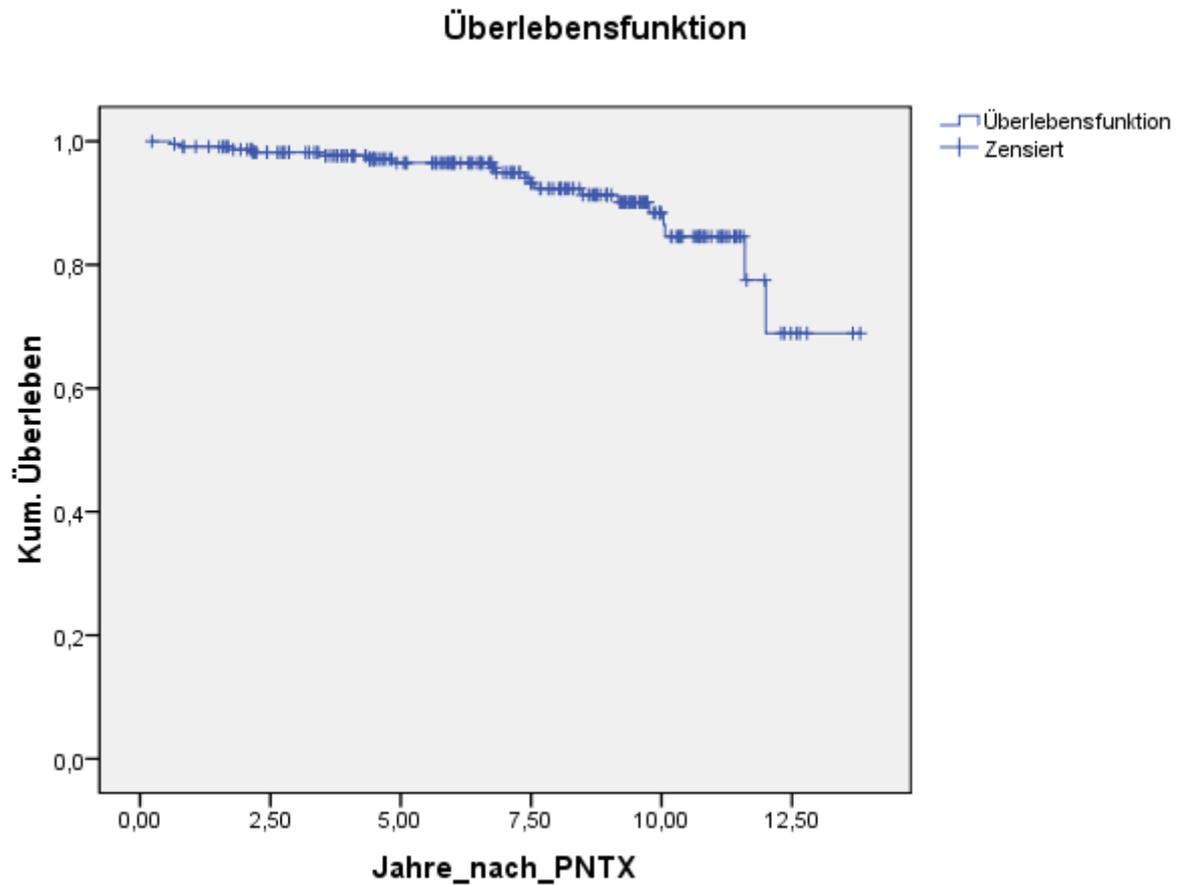


Abbildung 4: Kaplan-Meier postoperative Dialysepflicht

#### 3.3.1.1. Cox Regression postoperative Dialysepflicht

Signifikante Variablen für die postoperative rezidivierende Dialysepflicht waren die Anzahl der Rejektionen, ein positiver CMV-Status des Spenders sowie des Empfängers und die präoperative Dialysepflicht. Die Variablen Spenderalter und intraoperative Gabe von Furosemid waren nicht signifikant (Tabelle 9).

Tabelle 9: Cox-Regression postoperative Dialysepflicht

Variable	Signifikanz
Anzahl der Rejektionen	signifikant (p=0,047)
positiver CMV-Status Empfänger	signifikant (p=0,007)
positiver CMV-Status Spender	signifikant (p=0,001)
präoperative Dialysepflicht	signifikant (p=0,03)
Spenderalter	n.s.
intraoperative Furosemid Gabe	n.s.

### 3.3.2. Analyse der Transplantatnephrektomie

Eine Transplantatnephrektomie nach SPK wurde zwischen 1995 und 2010 bei 3,5% der Patienten (8 von 230) durchgeführt, 96,5% (222 von 230) zeigten keinen Verlust. Als Ursache für die postoperative Transplantatentfernung der Niere zeigte sich in einem Fall ein primärer Funktionsverlust der Niere mit postoperativer Dialyseabhängigkeit. Die restlichen Fälle konnten aufgrund fehlender Angaben nicht ermittelt werden.

Die Transplantatnephrektomie nach SPK erfolgte durchschnittlich 591 Tage nach Transplantation, im Median am Tag 15 [0;3003].

Von acht notwendigen Transplantatnephrektomien verloren 62,5% der Patienten (5 von 8) innerhalb der ersten 16 Tage ihre Transplantatniere. Bei den anderen 37,5% Patienten (3 von 8) erfolgte die Transplantatnephrektomie erst nach 170, 1525 bzw. 3003 Tagen.

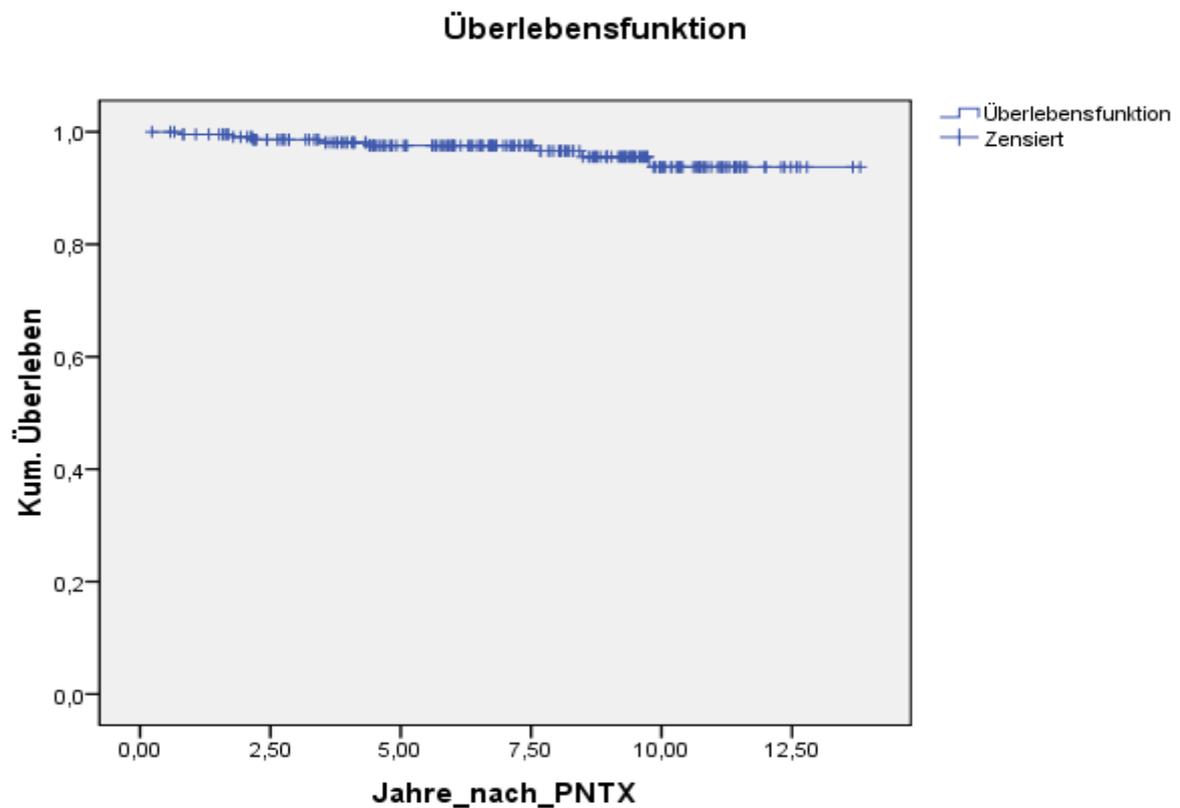


Abbildung 5: Kaplan-Meier Transplantatnephrektomie

#### 3.3.2.1. Cox Regression Transplantatnephrektomie

Signifikante Variablen zur Transplantatentfernung der Niere nach SPK waren die präoperative Dialysepflicht und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Das Spenderalter war nicht signifikant zur Transplantatnephrektomie (Tabelle 10).

Tabelle 10: Cox-Regression Transplantatnephrektomie

Variable	Signifikanz
präoperative Dialysepflicht	signifikant (p=0,032)
Tage auf Intensivstation	signifikant (p=0,001)
Spenderalter	n.s.

### 3.4. Langzeitergebnis des Pankreastransplantates

#### 3.4.1. Analyse der postoperativen Insulinpflicht

Ein Transplantatversagen nach SPK mit postoperativ persistierender Insulinpflicht trat bei 18,7% der Patienten (43 von 230) auf. Bei weiteren 7% (16 von 230) wurde eine temporäre Insulingabe nach SPK notwendig. Eine gute Transplantatfunktion des Pankreas ohne Insulingaben zeigten 74,3% der Patienten (171 von 230). Eine postoperative Transplantatpankreatitis trat bei 33% der Empfänger (76 von 230) auf, bei 67% der Patienten (154 von 230) wurde keine Komplikation verzeichnet.

Die 1-Jahresfunktionsrate des Pankreas nach SPK lag bei 88,7%, die 5-Jahresfunktionsrate bei 84,8%. Im Langzeitergebnis nach 10 Jahren wurde eine Funktionsrate des Pankreas von 82,2% erreicht.

Eine persistierende dauerhafte Insulinpflicht nach SPK trat im Durchschnitt 734 Tage nach Transplantation auf, im Median an Tag 70 [0;3900]. Eine detaillierte Ansicht über den Zeitpunkt des Wiederauftretens der Insulinpflicht zeigt die Tabelle 11.

Tabelle 11: persistierende Insulinpflicht der Betroffenen nach Zeitpunkt

persistierende Insulinpflicht der Betroffenen nach Zeitpunkt	
Tag 0	20,9% (9/43)
Tag 1	14% (6/43)
Tag 0+1 gesamt	34,9% (15/43)
Tag 2-365	25,5% (11/43)
1 Jahr gesamt	60,5% (26/43)
Jahr 2	11,6% (5/43)
2 Jahre gesamt	72,1% (31/43)
Jahre 3-5	9,3% (4/43)
5 Jahre gesamt	81,4% (35/43)
Jahre 6-10	13,9% (6/43)
10 Jahre gesamt	95,3% (41/43)
Jahr 11	4,7% (2/43)
11 Jahre gesamt	100% (43/43)

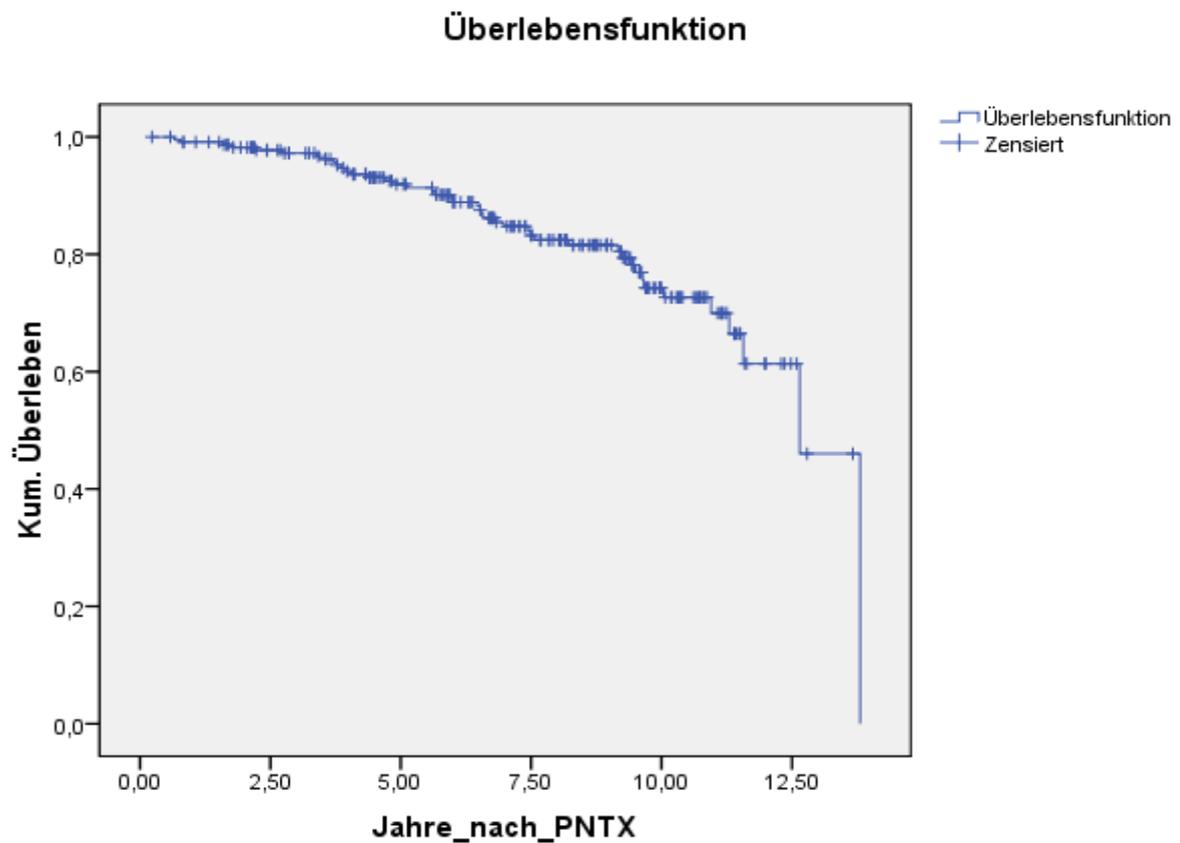


Abbildung 6: Kaplan-Meier postoperative Insulinpflicht

#### 3.4.1.1. Cox Regression postoperative Insulinpflicht

Die einzig signifikante Korrelation in Bezug auf die postoperative Insulinpflicht ergab sich für die Anzahl der Rejektionen. Die übrigen in der Tabelle 12 aufgeführten Variablen waren nicht signifikant.

Tabelle 12: Cox-Regression postoperative Insulinpflicht

Variable	Signifikanz
Anzahl der Rejektionen	signifikant (p=0,015)
präoperative Dialysepflicht	n.s.
Spenderalter	n.s.
positiver CMV-Status Spender	n.s.
Wartezeit	n.s.

### 3.4.2. Analyse der Transplantatpankreatektomie

Eine Transplantatpankreatektomie wurde bei 10,4% der Patienten (24 von 230) durchgeführt. Die Gründe für den Verlust des Transplantates fasst die Tabelle 13 zusammen.

Tabelle 13: Gründe der postoperativen Transplantatpankreatektomie

Grund der Transplantatpankreatektomie	
Transplantatpankreatitis	37,5% (9/24)
postoperative PT-Thrombose	20,8% (5/24)
PT-Thrombose und postoperative Pankreatitis	4,2% (1/24)
postoperative Insuffizienz der Dünndarmanastomose mit Hämatom	4,2% (1/24)
unbekannt	33,3% (8/24)

Die Transplantatektomie des Pankreas wurde im Durchschnitt nach 285 Tagen und im Median 27 Tage [0;2585] nach SPK durchgeführt.

Von 24 Entnahmen verloren 50% (12 von 24) der Patienten das Transplantat im ersten Monat. Weitere 20% (5 von 24) innerhalb der ersten drei Monate.

Insgesamt verloren 79,2% (19 von 24) der betroffenen Patienten innerhalb des ersten Jahres und 95,8% (23 von 24) innerhalb von fünf Jahren nach SPK das Pankreastransplantat. Bei einem Patienten musste nach sieben Jahren eine Transplantatpankreatektomie (Tag 2585) durchgeführt werden.

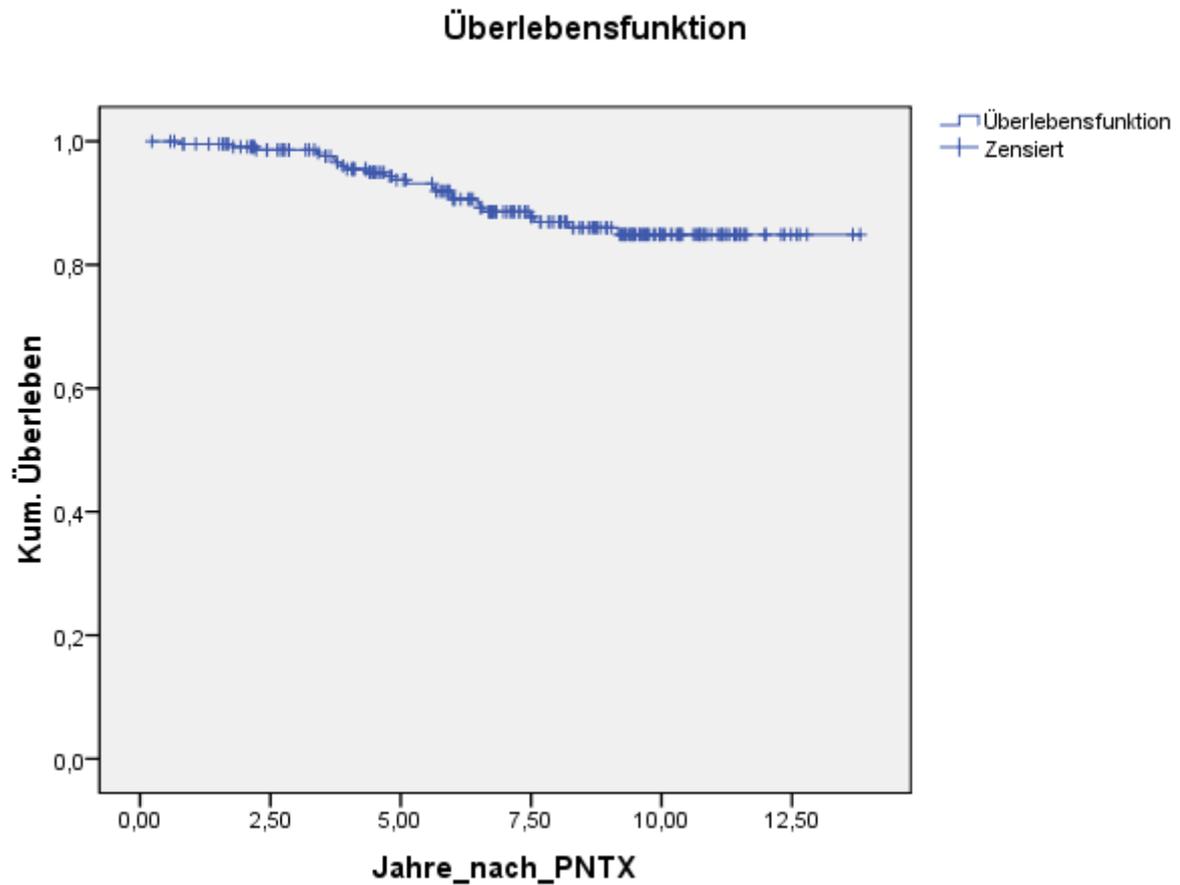


Abbildung 7: Kaplan-Meier Transplantatpankreatektomie

#### 3.4.2.1. Cox Regression Transplantatpankreatektomie

Die Variablen Anzahl der Rejektionen sowie der frühzeitige Insulinbedarf nach Transplantation waren signifikant zur Transplantatentfernung des Pankreas nach SPK. Alle weiteren eingeschlossenen Variablen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 14).

Tabelle 14: Cox-Regression Transplantatpankreatektomie

Variable	Signifikanz
Anzahl der Rejektionen	signifikant (p=0,02)
frühzeitiger Insulinbedarf nach Transplantation	signifikant (p=0,012)
präoperative Dialysepflicht	n.s.
Spenderalter	n.s.
positiver CMV-Status Spender	n.s.
Wartezeit	n.s.

### 3.5. Langzeitergebnis des kombinierten Pankreas- und Nierentransplantates

#### 3.5.1. Analyse der Transplantatektomie von Pankreas und Niere

Eine kombinierte Transplantatektomie von Pankreas und Niere nach SPK war bei 1,3% Patienten (3 von 230) notwendig. Die Resektion beider Organe wurde im Durchschnitt 10 Tage nach SPK durchgeführt. Der Median war hier 15 Tage [0-16]. Die Ursachen der kombinierten Entnahme sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Ursachen der kombinierten Entnahme von Pankreas und Niere

Ursachen der Entnahme beider Organe	
temporäre Dialyse, Pseudoaneurysma (Y-Graft/ A. iliaca), Nachblutung und Peritonitis	33,3% (1/3)
primärer Funktionsverlust des Nierentransplantats, Thrombose/Embolie, Nachblutung mit hämorrhagischem Schock und Peritonitis	33,3% (1/3)
Thrombose V. renalis und Pankreastransplantat-Thrombose	33,3% (1/3)

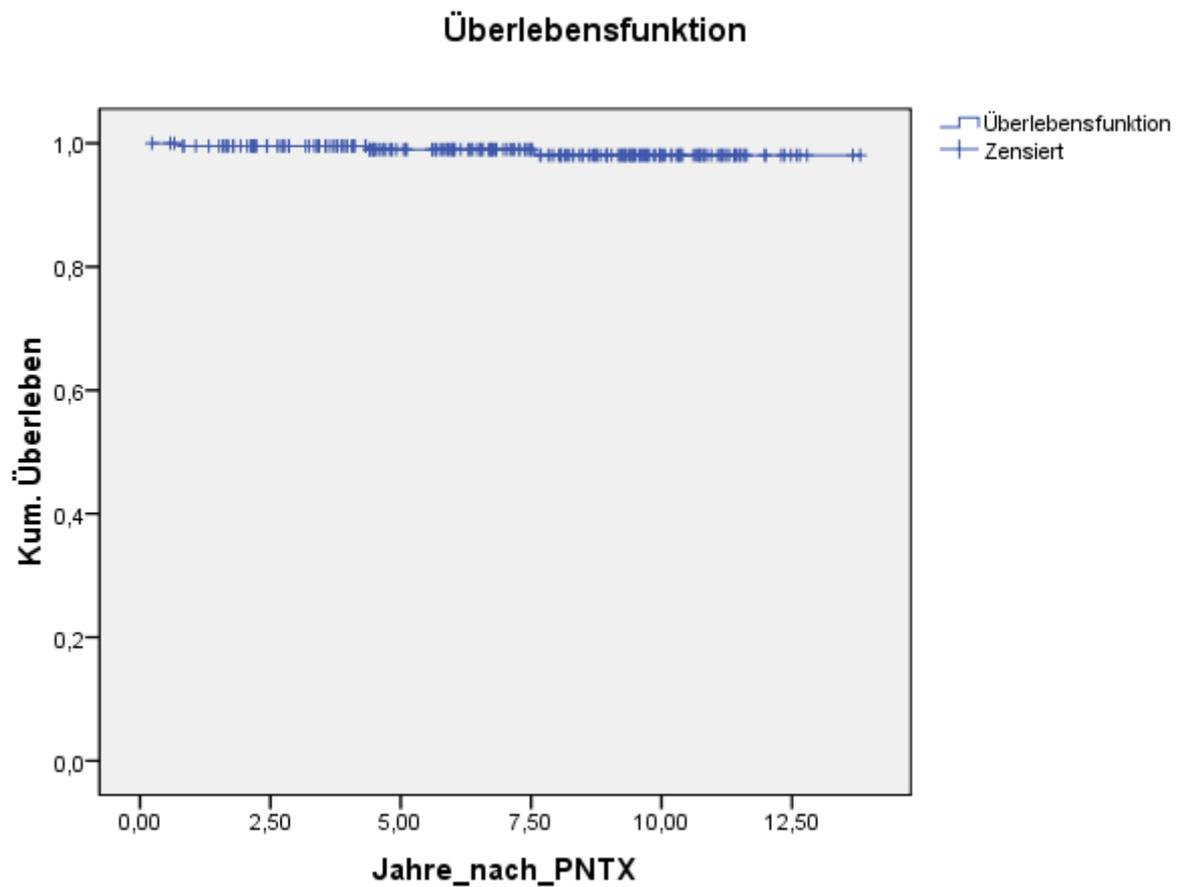


Abbildung 8: Kaplan-Meier Transplantatektomie von Pankreas und Niere

#### 3.5.1.1. Cox Regression Transplantatektomie Pankreas und Niere

Signifikante Variable zur kombinierten Entnahme von Pankreas und Nieren war lediglich die Krankenhausaufenthaltsdauer. Der positive CMV-Status der Spender hatte keinen signifikanten Einfluss (Tabelle 16).

Tabelle 16: Cox-Regression Transplantatentfernung Pankreas und Niere

Variable	Signifikanz
Tage im Krankenhaus	signifikant (p=0,007)
positiver CMV Status Spender	n.s.

## 4. Diskussion

### 4.1. Stand der Entwicklung

Die simultane Pankreas- Nierentransplantation ist die einzige kurative Therapie bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und terminaler Niereninsuffizienz. Sie gilt inzwischen als Therapie der ersten Wahl [12,90].

Zwischen 1966 und 2010 wurden weltweit mehr als 37.000 Pankreastransplantationen registriert, wobei diese größtenteils als SPK durchgeführt wurden. Während in den USA der Anteil der SPK 72% beträgt, liegt diese in Europa bei 82% [16,91].

Dank deutlicher Verbesserungen auf dem Gebiet der chirurgischen Techniken und der Immunsuppression konnte das Patienten- und Transplantatüberleben über die letzten Jahrzehnte gesteigert werden [13,19,92].

Ein 2011 von der IPTR veröffentlichtes Update zeigt die 1-JÜR der Empfänger nach SPK bei >95%, eine 1- Jahres- Pankreastransplantatfunktionsrate von 85,5% sowie eine 1-Jahres- Nierenfunktionsrate von 93,4% [16]. Die europäischen Registerdaten zum Patientenüberleben und zu Transplantatfunktionsraten können mit den Daten der Eurotransplant Zentren verglichen werden [12, 84].

### 4.2. Langzeitergebnis des Patientenüberlebens

#### 4.2.1. Patientenüberleben

In dieser Studie lag das 1-,5- und 10-Jahresüberleben bei 97,4%, 93,9% und 91,3%. Damit sind diese Ergebnisse vergleichbar zu europäischen und US- amerikanischen Daten, die jeweils mit 1- und 5-Jahresüberleben von 97% und 92% bzw. > 95% und 87% angegeben werden [16, 70].

#### 4.2.1.1. Einflussfaktoren für das Patientenüberleben

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen in signifikantem Zusammenhang mit der Mortalität stand. Gründe für eine verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer lagen meist in chirurgischen und immunologischen Komplikationen. Die Rate an technischem Versagen nach SPK, meistens durch Thrombosen, Infektionen oder Pankreatitiden verursacht, wurden in der Literatur mit 8 bis 9% angegeben [16]. Auch Knight et al. sah technisches Versagen des Pankreas mit notwendigen chirurgischen Re-Operationen als eine Ursache für eine verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer [93].

Basierend auf Daten der OPTN/SRTR fand eine große Studie mit über 6000 SPK-Empfängern einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Mortalität der Empfänger und einem frühen Pankreasfunktionsverlust [75]. Die vorliegende Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang nicht finden. Dennoch wiesen auch andere große Studien signifikante Interaktionen zwischen Pankreasfunktionsverlust und der Mortalität nach [16,61,71,75,94], was die zentrale Position des Pankreas in der SPK Transplantation unterstreicht. Umgekehrt konnte schon lange der Nachweis erbracht werden, dass sich ein funktionierendes Pankreas nach SPK positiv auf das Langzeitüberleben auswirkte [1,60,61].

Das Ergebnis der Nierenfunktion nach SPK war ebenfalls eine wichtige Variable im Zusammenhang mit der Mortalität des Patienten. So wurde im Funktionsverlust der Niere nach Datenauswertung der IPTR ein um 17-fach höheres relatives Mortalitätsrisiko gefunden [16]. Dieses Risiko konnte Ojo et al. nach Auswertung von nationalen Daten aus dem Nierenregister der Vereinigten Staaten (USRDS=United States Renal Data Systems) ebenfalls bestätigen [60]. Wie in unserer Studie, fanden Norman SP et al. jedoch keine Signifikanz zur Mortalität [75]. Zusammenfassend musste jedoch angenommen werden, dass eine Entfernung bzw. ein Funktionsverlust des Nieren- oder Pankreastransplantates unmittelbar zu Komplikationen führen könnte, die nicht nur die Krankenhausaufenthaltsdauer verlängern, sondern auch das Mortalitätsrisiko der Patienten erhöhen würden. Der Grund für eine fehlende Assoziation der eigenen Studie könnte in der Fallzahl liegen.

Ein wichtiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität war überdies der kardiovaskuläre Zustand der Empfänger. Dieser wurde in der Literatur immer wieder als prädiktiver Faktor für das Patientenüberleben diskutiert und bestätigt [60,75,78,95]. Die Studienergebnisse von Ojo et al. zeigten, dass kardiovaskuläre Erkrankungen der Organempfänger die signifikant häufigste Todesursache nach SPK war [60]. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach SPK um den Faktor 9 fand auch Drognitz et al. bei bereits präoperativ erlittenem Myokardinfarkt [12]. In der vorliegenden Studie spielten kardiovaskuläre Komplikationen ebenfalls eine Rolle. Bei 12,5% der verstorbenen Patienten war eine kardiologische Komplikation die Todesursache. Dies bestätigte die Wichtigkeit einer präoperativen Risikoprofilierung durch Anamnese, Echokardiografie, Ergometrie, Koronarangiografie und weiterer Diagnostik. Dennoch lässt dieses Ergebnis vermuten, dass auch zukünftig weiterhin Optimierungsbedarf besteht und ggf. engere Kriterien in Bezug auf kardiovaskuläre Risiken aufgestellt werden müssten. Wichtig schien auch die Tatsache, dass ein transplantiertes und funktionierendes Pankreas einen erfolgreichen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil besaß [96,97]. Der begünstigende Effekt der Normoglykämie reduzierte das kardiovaskuläre Risiko und verbesserte dadurch das Patientenüberleben nach SPK [1,61,94,98].

Um immunologisch bedingte Komplikationen zu minimieren, die das Patientenüberleben negativ beeinflussen können, erhielten alle Patienten eine Induktions- und Erhaltungssimmunsuppression. Die Arbeitsgruppe um Kaufman et al. bestätigte in multizentrischen Studien der USA den Nutzen der Induktionstherapie [92,99]. Eine andere Studie um Stratta et al., die eine Induktionstherapie mit Daclizumab mit einem Therapieprotokoll ohne Induktion verglich, fand hingegen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Patientenüberlebens [100]. In der vorliegenden Studie hatte die Induktionstherapie keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten.

Weiterhin wurden das Empfängeralter und dessen Einfluss auf das Patientenüberleben untersucht. Verschiedene Studien berichteten bereits über mögliche Zusammenhänge. So ergaben die Daten der IPTR und der USRDS eine signifikante Assoziation zwischen einem erhöhten Empfängeralter (> 45 Jahre) und dem Mortalitätsrisiko [16,60]. Das amerikanische Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) und weitere Studien stellten einen Zusammenhang zwischen dem Empfängeralter und einem steigenden

Mortalitätsrisiko für die Patienten dar [75,94]. In unserer Studie konnte jedoch keine signifikante Korrelation gezeigt werden. Die Arbeitsgruppe um Orsenigo et al. kam zu dem Schluss, dass Empfänger, die älter als 60 Jahre waren, zur Vergleichsgruppe der unter 60jährigen keinen Überlebensnachteil hatten [101]. Eine interessante Sichtweise vertrat auch Oniscu et al., der vielmehr für eine sorgfältige Auswahl der Transplantierten als für fixe Altersbegrenzungen plädierte, um somit ein verbessertes Patientenüberleben gewährleisten zu können [102]. Statistisch gesehen erhöhte sich das Alter der SPK Empfänger in der Vergangenheit sogar signifikant [16]. Die steigende Lebenserwartung und die älter werdenden SPK Empfänger schaffen eine neue Herausforderung, bei der starre Altersgrenzen womöglich hinfällig werden.

Eine bereits vor Transplantation bestehende Dialysepflicht korrelierte in der Literatur häufig mit einer erhöhten Mortalität nach SPK [16,60,94,103,104]. Norman et al. fanden einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Dialysepflicht vor Transplantation und einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko [75]. In dieser Studie ergab sich für diese Variable keine signifikante Korrelation. Gründe für die fehlende Assoziation lassen sich möglicherweise erneut auf die niedrige Fallzahl dieser Studie zurückführen. Dennoch scheint die präoperative Dialyse nicht nur für das Patientenüberleben von großer Bedeutung [60].

### 4.3. Langzeitergebnis des Nierentransplantates

#### 4.3.1. Funktionsraten des Nierentransplantates

In der vorliegenden Studie waren 8,3% der Patienten wieder dauerhaft und 22,6% temporär dialysepflichtig. Weltweit belaufen sich die 1-,5- und 10-Jahresfunktionsraten des Nierentransplantates bei 88-93%, 80-83% und 63% [5,16,70,78,94].

##### 4.3.1.1. Einflussfaktoren für die Nierenfunktion

Ein Risikofaktor für die Wahrscheinlichkeit wieder dauerhaft dialysepflichtig zu sein, war unter anderem die Anzahl der Rejektionen. Bei insgesamt 81,7% der transplantierten Patienten wurde im postoperativen Verlauf mindestens ein Rejektionsereignis nachgewiesen. Bei Norman et al. waren die akute und chronische Rejektion ebenfalls die Hauptursache für einen Funktionsverlust der Niere [75]. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen akuter Rejektion und Transplantatversagen sahen auch andere Studien [7,71,78,94]. So führten Hricik et al. die Anzahl der Rejektionen am Nierentransplantat als unabhängigen prädiktiven Faktor für die Langzeitfunktionsrate der Niere auf. Außerdem wies er mit seiner These darauf hin, dass der durch Normoglykämie, kurze Ischämiezeit und frühe Einsatz von Antikörpern entstandene Benefit durch die Rejektionsereignisse aufgehoben würde [105]. Es ließ sich also festhalten, dass die Rejektion für das Transplantatüberleben von entscheidender Bedeutung war. Eine frühzeitige Diagnose und effektive Therapie sollte deshalb die Rejektion unterbrechen und ein Fortschreiten verhindern um eine gute Langzeitfunktionsrate zu erzielen [106].

In Bezug auf die präoperative Dialysepflicht und einen Funktionsverlust des Nierentransplantates nach SPK bestätigten andere große Studien unsere Ergebnisse und zeigten ebenfalls eine signifikante Korrelation zum Transplantatversagen der Niere [75,94,104]. Bei Norman et al waren eine länger andauernde präoperative Dialyse nicht nur mit einem erhöhten Risiko eines Nierenfunktionsverlustes nach SPK assoziiert, sondern auch mit einer erhöhten Mortalität. Begründet wurde dies durch einen chronischen Entzündungszustand mit resultierenden erhöhten Komorbiditäten. Norman et al. befürworteten daher eine präemptive Transplantation um ein besseres Outcome

zu gewährleisten [75]. Salvalaggio et al. hingegen forderten ggf. andere Strategien, z.B. die KTA mit oder ohne anschließender Pankreastransplantation in Anspruch zu nehmen, um eine akzeptable Langzeitfunktionsrate der Niere sicherzustellen [104]. Diese Ansicht wurde jedoch kontrovers diskutiert [107]. Die beschriebenen Vorteile der SPK auf die Nierenfunktion und auf das Patientenoutcome waren bei KTA nicht nachweisbar [1,108,109].

Das Spenderalter zeigte sich in der vorliegenden Studie in Zusammenhang mit dem Langzeitüberleben der Niere als nicht signifikant. Eine große Vergleichsstudie zwischen jüngeren (< 45 Jahre) und älteren Spendern (> 45 Jahre) konnte den Einfluss des Spenderalters auf das Überleben verdeutlichen. Empfänger, deren Spender jünger als 45 Jahre waren, hatten auch nach 5 Jahren eine signifikant bessere Nierenfunktionsrate [104].

Zum Einfluss des CMV-Status auf die Mortalität fand die vorliegende Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem positiven CMV-Status des Spenders und einer verminderten Überlebensrate. Auch der CMV-Status des Empfängers schien von Bedeutung. Eine Signifikanz konnte jedoch nicht festgestellt werden. Die Studie um Parsaik et al. zeigte, dass der Mismatch zwischen positivem Spender und negativem CMV-Status des Empfängers mit einer erhöhten Nierenfunktionsverlustrate einherging [110].

Einen interessanten signifikanten Zusammenhang zur Nierenfunktionsverlustrate fand die Studie um Weiss et al. mit womöglich zentraler Bedeutung für das weitere Outcome von Niere und Patient. Basierend auf den Daten der OPTN/SRTR sah die Studie eine signifikant höhere Nierenfunktionsverlustrate bei Empfängern, die einen frühen Pankreasfunktionsverlust erlitten hatten, im Gegensatz zu den Patienten, die ein funktionierendes Pankreas besaßen [94]. Interessant war außerdem, dass sich bei Patienten mit erlittenem Pankreasfunktionsverlust häufiger eine verzögerte Transplantatfunktion (DGF= delayed graft function) zeigte [75]. Diese wirkte sich wiederum negativ auf das Langzeitüberleben des Nierentransplantats aus [75,111]. Die Arbeitsgruppe um Patel et al. konnte weiterführend die Verbindung zwischen DGF und einer erhöhten Rejektionsrate nachweisen [112].

Auch Hill et al. teilten das Ergebnis eines erhöhten signifikanten Nierenfunktionsverlustes bei Komplikationen des Pankreastransplantats. Sie führten als hauptsächliche Ursache für diesen Grund technisches Versagen des Pankreas nach SPK an. Ihre Studie ergab nach einem mittleren Verlauf von 3,7 Jahren bei 50% der Patienten, die einen Pankreasfunktionsverlust erlitten hatten, einen Nierenfunktionsverlust [71]. Zudem schien ein schnelles und konsequentes Management nach chirurgischen Komplikationen bzw. standardisierte chirurgische Techniken in der SPK zur Vermeidung von Komplikationen obligat zu sein. Als Beispiel dient hier die inzwischen verlassene Blasendrainagetechnik. Verschiedene Studien konnten im Anschluss eine signifikante Reduzierung der urologischen Komplikationen durch die enterale Drainage belegen. In weiterführenden Studien wiesen Sollinger et al. eine geringere Nierenfunktionsverlustrate und weniger Rejektionen am Nierentransplantat in der enteralen Drainagetechnik nach [78].

Ein weiterer Grund für das erhöhte Risiko eines Nierenfunktionsverlustes nach erlittenem Pankreasfunktionsverlust wurde in der Vaskulopathie eines fortschreitenden diabetischen Spätsyndroms gesehen. Deshalb sahen Norman et al. bei Patienten mit erlittenem Pankreasfunktionsverlust in einem intensivierten Blutzuckerprofil mit regelmäßigen Kontrollen eine Möglichkeit für ein verbessertes Outcome der Nierenfunktionsrate [75]. Auch Israni et al. berichteten, dass ein Wiederauftreten der diabetischen Glomerulopathie nach SPK durch eine längere Normoglykämie verhindert werden könne [63]. Denn unstrittig ist der durch viele Studien belegte Rückgang der diabetischen Spätschäden. Hervorzuheben ist hierbei die Mikroangiopathie [113] sowie der protektive Effekt des Pankreastransplantats auf die transplantierte Niere mit Verhinderung des Wiederauftretens der diabetischen Nephropathie [61,108]. Die Möglichkeit der PAK sollte nach Pankreasfunktionsverlust diskutiert werden.

#### 4.3.2. Transplantatnephrektomie

Im Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie wurden in 3,5% der Fälle postoperative Transplantatnephrektomien registriert. Dies ist vergleichbar mit den Verlustraten von 2%- 6% anderer größerer Studien [76,70,114].

##### 4.3.2.1. Einflussfaktoren für die Transplantatnephrektomie

In dieser Untersuchung wurden drei in Beziehung zur Nephrektomie stehenden Variablen festgestellt. Ein signifikantes Ergebnis ergaben die präoperative Dialyse sowie die Tage auf der Intensivstation (ITS). Das Spenderalter wurde in der COX-Regressionsanalyse zwar identifiziert, jedoch konnte keine Signifikanz bewiesen werden. In der Literatur fehlen Studien, die diese Ergebnisse bestätigen. Vielmehr gibt es Studien, die aufgrund chirurgischer Komplikationen nach SPK die Ursache für die Nephrektomie sahen [70,76].

In der Studie von Banga et al. waren notwendige Transplantatektomien auf einen primären Funktionsausfall der Niere zurückzuführen [70]. Diese Tatsache könnte im Zusammenhang mit der präoperativen Dialysepflicht gesehen werden, die in dieser Studie als Ergebnis bestätigt wurde. Ausreichend viele Studien belegten zumindest eine Assoziation zwischen präoperativer Dialyse und einem Nierenfunktionsverlust [75,94,104]. Ein direkter Zusammenhang zwischen Dialysepflichtigkeit vor Transplantation und einer Transplantatnephrektomie konnte nicht gefunden werden. Möglicherweise stehen auch chirurgische Komplikationen mit ggf. notwendiger Nephrektomie in Zusammenhang mit einer verlängerten ITS-Dauer.

#### 4.4. Langzeitergebnis des Pankreastransplantates

##### 4.4.1. Funktionsraten des Pankreastransplantates

Die in der Literatur angegebenen Langzeitfunktionsraten des Pankreastransplantates belaufen sich auf 85,5%-89% nach einem Jahr und auf 76%- 80% nach fünf Jahren [16,70,78]. Die 10- und 20-Jahresfunktionsrate liegt bei 63% und 36% [78]. Im Beobachtungszeitraum der Studie zeigten 18,7% der Empfänger ein Transplantatversagen und waren dauerhaft auf eine Insulingabe angewiesen. Weitere 7% der Patienten waren temporär insulinpflichtig, für die restlichen 74,3% Patienten wurde eine gute Transplantatfunktion ohne Insulinbedarf verzeichnet.

##### 4.4.1.1. Einflussfaktoren für die postoperative Insulinpflicht

Die vorliegende Studie verifizierte den Zusammenhang zwischen der Anzahl der Rejektionen und dem Transplantatversagen des Pankreas. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien [7,71,78,115]. Arbogast et al. konnten anhand von Daten der Euro-SPK Studie nachweisen, dass späte Rejektionen drei Monate nach Transplantation signifikant höhere Raten an Transplantatversagen mit sich brachten als Rejektionen, die innerhalb der ersten drei Monate auftraten. So konnten Arbogast et al. für das 3-Jahresüberleben des Pankreas eine Funktionsrate von 86% für Patienten ohne durchgemachte Rejektion präsentieren. Im Vergleich hatten Patienten, die eine späte Rejektionsepisode präsentierten ein 3-Jahresüberleben des Pankreas von nur 53% [116].

Im Gegensatz dazu konnten Weiss et al. keinen Unterschied in der Inzidenz der Rejektionen zwischen Empfänger mit erlittenem Pankreasfunktionsverlust und Patienten mit funktionierendem Pankreas finden. Die Variable Rejektion, die zum Funktionsverlust des Pankreas führte, zeigte sich in den Daten des SRTR als ein unwahrscheinliches Charakteristikum [94]. Jedoch sah das 2011 veröffentlichte IPTR Update in dem immunsuppressiven Regime einen der größten Einflüsse auf das Langzeitüberleben des Pankreastransplantats. So verminderte die Antikörper (AK)-Induktionstherapie und das Erhaltungsprotokoll aus Tacrolimus und MMF oder Sirolimus signifikant das Risiko eines Pankreasfunktionsverlustes [16,117].

Des Weiteren vermuteten Arbogast et al., dass das relativ schlechte „HLA-Matching“ in Europa die Inzidenz der akuten Rejektionen negativ zu beeinflussen scheint [116]. Bekannt war außerdem, dass Patienten mit geringem HLA-Match im Durchschnitt signifikant erhöhte PRA (panel-reactive antibodies) Werte aufwiesen. Diese Empfänger zeigten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, einen Transplantatfunktionsverlust zu erleiden [118]. So lautete die Feststellung des IPTR, dass Empfänger mit einem PRA Wert >20% ein über 50% höheres Risiko trugen, einen Transplantatfunktionsverlust zu erleiden als Patienten mit einem geringen PRA-Level [16]. Sollinger et al. konnten einen positiven Effekt im HLA-Match jedoch nicht bestätigen. Nach Auswertung von 500 SPK Empfängern in der Langzeitfunktionsrate des Pankreas wurde keine signifikante Korrelation zum HLA-Match gefunden [78].

Obwohl sich die Rate des technischen Versagens in den letzten Jahren deutlich reduzierte, waren die chirurgischen Komplikationen nach wie vor eine der häufigsten Gründe für einen Pankreasfunktionsverlust sowie für die Verminderung der Langzeitfunktionsrate [70,71,78,80,92,119]. Potentielle Risikofaktoren von Spender und Empfänger wie Adipositas, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz, die ein frühes technisches Versagen des Pankreastransplantats begünstigen könnten, sollten demnach weiter untersucht werden, um zukünftig auf ein Minimum reduziert werden zu können. Interessant war die Aussage von Hill et al., die bei Patienten mit technischen Komplikationen wie Thrombosen, Insuffizienzen und Infektionen wiederum eine höhere Inzidenz an akuten Rejektionen sahen [71]. Diese Assoziation belegte die gegenseitige Relevanz und offenbarte die gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Parameter untereinander. Die Notwendigkeit an schneller Diagnostik und konsequenter Therapie wurden an diesem Beispiel besonders deutlich. Hilfreich war die Veröffentlichung zweier Hauptmarker durch die Euro SPK Studie 2008 für eine frühe Diagnosestellung der akuten Pankreatitis. Neben dem C-reaktiven Protein (CRP) waren die Serum- Amylase und Lipase spezifische Marker für eine auftretende Komplikation des Pankreastransplantats bzw. zeigten sich als prognostischer Faktor für die Pankreasfunktionsrate nach SPK [92].

So stellten sich die einzelnen Parameter sowohl in ihrer Beeinflussung zum Pankreasfunktionsverlust, als auch zur Nierenfunktion und zum Patientenüberleben eindrucksvoll dar. Es wurde deutlich, dass Komplikationen des Pankreas nicht nur auf das Transplantatüberleben des Pankreas selbst wirkten, sondern auch die

Nierenfunktionsrate sowie das Patientenüberleben negativ beeinflussten [16,71,75,116]. Im Umkehrschluss wirkte ein funktionierendes Pankreas nach SPK präventiv auf das Nierentransplantat, v.a. auf die Rekurrenz der diabetischen Nephropathie [1, 108, 109]. Sie reduzierte das Fortschreiten der Retinopathie [1,120] und stoppte die Weiterentwicklung der Neuropathie [1,121]. Außerdem konnte ein positiver Langzeiteffekt in Bezug auf das kardiovaskuläre Risikoprofil nachgewiesen werden [1]. Dieser lag insbesondere in der Verbesserung des Blutdrucks, der Dyslipidämie [96,97] sowie im Patientenüberleben, durch einen Rückgang kardial bedingter Todesfälle [61,98].

#### 4.4.2. Transplantatpankreatektomie

Im Beobachtungszeitraum verloren 10,4% der Patienten das Pankreastransplantat nach SPK. Die in der Literatur angegebenen Verlustraten des Pankreas liegen bei 3 bis 18% [70,76,80,122,123].

##### 4.4.2.1. Einflussfaktoren für die Transplantatpankreatektomie

Für die Wahrscheinlichkeit eine Pankreatektomie zu erleiden, fand die vorliegende Studie sowohl eine Korrelation in der Anzahl der Rejektionen als auch in dem frühzeitigen Insulinbedarf nach Transplantation, der einem primären Funktionsverlust entspricht.

Statistisch gesehen ist die Pankreastransplantation mit der höchsten Komplikationsrate aller soliden Organtransplantationen behaftet. Im Besonderen mit intraabdominellen Komplikationen und notwendigen Relaparotomien [1,76]. Viele Studien sahen deshalb den Hauptgrund für eine erforderliche Transplantatektomie in chirurgischen Komplikationen [70,80,123]. Bei Wullstein et al. führten 40% der Relaparotomien zu einer Entfernung des Pankreastransplantates, bei Ziaja sogar 50% [2,123]. Bei Banga et al. waren die Ursachen für den Transplantatverlust vergleichbar mit unseren Ergebnissen. Bei insgesamt sechs notwendigen Pankreatektomien waren drei Thrombosen der Portalvene, eine Blutung sowie zwei intraabdominelle Nekrosen des Duodenalsegmentes die Ursache für die Pankreatektomie [70]. Auch die Anastomoseninsuffizienz war eine wichtige chirurgische Komplikation, die zur

Entnahme des Transplantats führte [76]. Durch Umstellung auf die enterale Drainagetechnik konnte diese Ursache jedoch drastisch reduziert werden [7, 82].

Ein weiteres großes Problem ergab sich aus den immunologisch bedingten Komplikationen durch häufig auftretende Rejektionen [16,64]. Eine chronische Transplantatpankreatitis erwies sich auch in dieser Studie als eine wichtige und häufige Ursache für eine Entnahme. Interessant war die Feststellung der Euro SPK Studie 2008, die eine höhere Rejektionsrate bei Patienten mit durchgemachter CMV-Infektion sowie bei Patienten ohne Ganciclovir Prophylaxe fand [92,124]. Durchgeführte Pankreatektomien durch Rejektionen konnten auch Troppmann et al. bestätigen, ebenso wie einen Verlust durch primäre Funktionslosigkeit des transplantierten Pankreas [76].

#### 4.5. Langzeitergebnis des Pankreas- und Nierentransplantates

##### 4.5.1. Transplantatektomie von Pankreas und Niere

Bei 1,3% der Patienten wurde eine simultane Entnahme beider Organe durchgeführt. Die vergleichenden publizierten Daten in der Literatur beschreiben eine Explantationsrate beider Organe von 4,5% [70].

##### 4.5.1.1. Einflussfaktoren für die Transplantatektomie von Pankreas und Niere

Die vorliegende Studie fand einen Zusammenhang zwischen der kombinierten Entnahme beider Organe und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Vergleichende Studien sind in der Literatur selten. Eine durchgeführte Studie von Banga et al. gab in zwei Fällen als Grund für eine kombinierte Entnahme chirurgische Komplikationen an. In einem Fall lag der Grund für eine gemeinsame Entnahme in einer venösen Pankreastransplantatthrombose. In dem anderen Fall war eine Nachblutung die Ursache der kombinierten Entnahme [70]. Es kann angenommen werden, dass diese Studie eine weitere Ursache für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erkennbar macht. Dass chirurgische Komplikationen eine grundlegende Ursache sein können, wird durch unsere Ergebnisse zum Teil gestützt. Die vorliegenden Ergebnisse müssen

jedoch mit großer Zurückhaltung beurteilt werden. Die vorliegende Studie, die nur drei Patienten erfasst hat, ist aufgrund der geringen Anzahl nur bedingt verallgemeinerbar. Des Weiteren liegen in der diesbezüglichen Literatur nur wenige Daten und Analysen zur gemeinsamen Entfernung von Pankreas und Niere sowie deren Ursachen vor.

## 5. Zusammenfassung

Die SPK ist die Therapie der Wahl beim Typ 1-Diabetiker mit (prä)terminaler Niereninsuffizienz. In dieser Arbeit wurden retrospektiv die Ergebnisse von 230 Typ 1-Diabetes Patienten nach SPK hinsichtlich Mortalität und Transplantatdysfunktion bzw. Transplantatektomie zwischen 1995 und 2008 untersucht.

Die Definitionen der Endpunkte lauteten Tod, Transplantatversagen mit Dialysepflicht bzw. Insulinabhängigkeit sowie Transplantatektomie der Niere bzw. des Pankreas und beider Organe. Die Auswertung erfolgte durch die Cox Regressionsanalyse mit Kovariablen, die einen möglichen statistischen Einfluss auf das Langzeitergebnis hatten.

In der Auswertung zum Patientenüberleben ergab sich eine mittlere Lebensdauer der Verstorbenen nach SPK von 4,38 Jahren. Die Krankenhausaufenthaltsdauer stellte hierbei eine signifikante Kovariable für die Mortalität dar. Nach Zusammenfassung der retrospektiven Analyse ergab sich eine 1-, 5- und 10-JÜR von 97,4%, 93,9% und 91,3%.

In Bezug zu den Langzeitergebnissen der Niere trat eine rezidivierende Dialysepflicht im Mittel 4,93 Jahre nach SPK auf. Hierbei waren die Anzahl der Rejektionen, ein positiver CMV-Status der Spender und Empfänger sowie die präoperative Dialysepflicht signifikante Einflussfaktoren. Das Spenderalter zeigte ebenfalls eine Assoziation, wenn auch nicht signifikant. Eine Transplantatnephrektomie wurde im Mittel nach 1,62 Jahren durchgeführt, wobei sich die Kovariablen präoperative Dialysepflicht und Verweildauer auf der Intensivstation signifikant darstellten. Die Kovariable Spenderalter zeigte zwar in der Tendenz einen Zusammenhang, war jedoch nicht signifikant.

In der Auswertung zur Langzeitfunktion des Pankreas konnte eine dauerhafte Insulinabhängigkeit im Mittel nach 2,0 Jahren nach Transplantation ermittelt werden. Eine signifikante Beeinflussung zeigte sich in der Anzahl der Rejektionen. Eine Transplantatpancreatektomie wurde im Mittel nach 0,78 Jahren durchgeführt. Signifikante Kofaktoren waren die Anzahl der Rejektionen sowie eine frühzeitige Insulinabhängigkeit nach Transplantation.

Eine kombinierte Entnahme von Pankreas- und Niere fand im Mittel 10 Tage (0; 16) nach SPK statt. Die Variable Krankenhaustage war signifikanter Einflussfaktor.

## 6. Literaturverzeichnis

[1] Schenker P, Viebahn R. Pankreas- und Inseltransplantation- Stellenwert in der Therapie des Diabetes mellitus. *Chirurg* 2009;80:422-429.

[2] Wullstein C, Woeste G, Taheri AS, Dette K, Bechstein WO. Morbidität der kombinierten Pankreas-/Nierentransplantation. *Chirurg* 2003;74:652-565.

[3] Nakache R, Tyden G, Groth CG. Quality of life in diabetic patients after combined pancreas-kidney or kidney transplantation. *Diabetes* 1989;38:40-42.

[4] Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61:827-837.

[5] Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL , Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, Gruessner AC, Najarian JS. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001;233:463-501.

[6] Orsenigo E, Castoldi R, Socci C, Cristallo M, Fiorina P, La Rocca E, Invernizzi L, Secchi A, Di Carlo V. Advantages and disadvantages of enteric versus bladder diversion in simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Chir Ital* 2002;54:429-436.

[7] Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg* 1998; 228:284-296.

[8] Squifflet JP, Gruessner RW, Sutherland DE: The history of pancreas transplantation: past, present and future. *Acta Chir Belg* 2008;108(3):367-78.

[9] Morath C, Schmied B, Mehrabi A, Weitz J, Schmidt J, Werner J, Buchler MW, Morcos M, Nawroth PP, Schwenger V, Doehler B, Opelz G, Zeier M. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes. *Clin Transplant*. 2009;21:115-120.

[10] Cook K, Sollinger HW, Warner T, Kamps D, Belzer FO. Pancreaticocystostomy: an alternative method for exocrine drainage of segmental pancreatic allografts Transplantation 1983;35:634-636.

[11] Nghiem DD, Corry RJ. Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. Am J Surg 1987;153:405-406.

[12] Drogitz O, Hopt UT. Aktueller Stand der Pankreastransplantation: Indikation, operative Technik, Immunsuppression, Komplikationen und Ergebnisse. Zentralbl Chir 2003;128:821-830.

[13] Gruessner AC, Sutherland DE. Analysis of United States (US) and non US pancreas transplants reported to the United network for organ sharing (UNOS) and the international pancreas transplant registry (IPTR) as of October 2001. Clin Transpl 2001:41-72.

[14] Hopt UT. Progress in operative techniques in pancreas transplantation. Zentralbl Chir. 2001;126 Suppl 1:46-9.

[15] Land W, Abendroth T. Transplantationschirurgie, Urban und Schwarzenberg, München, 1996.

[16] Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). Rev Diab Stud 2011 Spring;8(1):6-16.

[17] Pfeffer F, Nauck MA, Erb M, Benz S, Hopt UT. Absence of severe hyperinsulinemia after pancreas/kidney transplantation with peripheral venous drainage. Transplant Proc 1997;29:645-646.

[18] Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Reddy KS, Alloway RR, Egidi MF, Grewal HP, Gaber LW, Hathaway D. Evolution in pancreas transplantation techniques: simultaneous kidney-pancreas transplantation using portal-enteric drainage without antilymphocyte induction. *Ann Surg* 1999;229(5):701-708.

[19] Gaber AO, Shokouh-Amiri H, Grewal HP, Britt LG. A technique for portal pancreatic transplantation with enteric drainage. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:417-419.

[20] Gruessner RW. Immunosuppression after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2005 May;37(4):1663-6.

[21] Kaufman DB, Leventhal JR, Stuart J, Abecassis MM, Fryer JP, Stuart FP. Mycophenolate mofetil and tacrolimus as primary maintenance immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation: initial experience in 50 consecutive cases. *Transplantation* 1999;67:586-593.

[22] Odorico JS, Becker YT, Groshek M, Werwinski C, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Improved solitary pancreas transplant graft survival in the modern immunosuppressive era. *Cell Transplant* 2000;9:919-927.

[23] Bruce DS, Sollinger HW, Humar A, Sutherland DE, Light JA, Kaufman DB, Alloway RR, Lo A, Stratta RJ. Multicenter survey of daclizumab induction in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2001;72:1637-1643.

[24] Bechstein WO, Malaise J, Saudek F, Land W, Fernandez-Cruz L, Margreiter R, Nakache R, Secchi A, Vanrenterghem Y, Tydén G, Van Ophem D, Berney T, Boucek P, Landgraf R, Kahl A, Squifflet JP; EuroSPK Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. *Transplantation*.2004 Apr 27;77(8):1221-8.

[25] Bruce DS, Sollinger HW, Humar A, Sutherland DE, Light JA, Kaufman DB, Alloway RR, Lo A, Stratta RJ. Multicenter survey of daclizumab induction in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2001;72:1637-1643.

[26] Gonin JM. Maintenance immunosuppression: new agents and persistent dilemmas. *Adv Ren Replace Ther* 2000;7:95-116.

[27] Kahl A. Verbesserungen der immunsuppressiven Therapie bei Patienten nach kombinierter Pankreas-Nierentransplantation.

[28] McAlister VC, Gao Z, Peltekian K, Domingues J, Mahalati K, MacDonald AS. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 2000;355:376-377.

[29] Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) *Clin Transplant* 2008:45-56.

[30] Naik RG, Palmer JP: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; 4(3):233-241.

[31] Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Incidence and prevalence of childhood diabetes in Germany - model-based national estimates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(9):1497-1504.

[32] Hauner H, Ferber von L, Köster I. Prävalenz und ambulante Versorgung insulinbehandelter Diabetiker im Alter unter 40 Jahren. *Diab Stoffw* 1996;5:101-106.

[33] International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas- 2<sup>nd</sup> Edition.* Brussels: International Diabetes Federation 2003.

[34] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2004

[35] Michaelis D, Jutzi E, Heinke P. 30jähriger Inzidenz- und Prävalenztrend des juvenilen Typ 1-Diabetes in der ostdeutschen Bevölkerung. *Diab Stoffw* 1993b;2:245-250.

[36] Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Epidemiologie des Typ 1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter. *Kinder- und Jugendarzt* 2001;32:326-331.

[37] Neu A, Kehrer M, Hub R, Ranke MB. Incidence of IDDM in German children aged 0-14 years. A 6-year population-based study (1987-1993). *Diabetes Care* 1997;20(4):530-533.

[38] Neu A, Eehalt S, Willasch A, Kehrer M, Hub R, Ranke MB. Rising incidence of type 1 diabetes in Germany: 12-year trend analysis in children 0-14 years of age. *Diabetes Care* 2001a;24(4):785-786.

[39] Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type 1 diabetes- the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42(12):1395-1403.

[40] Evidenzbasierte Leitlinie DDG: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, 2004.

[41] Tillil H, Nick O, Köbberling J: Moderne Diagnostik und Klassifikation des Diabetes mellitus. *Z ärztl Fortbild (ZaeFQ)*, 1998; 92:456-465.

[42] Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP: Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc* 55 (2) 1980:83-88.

[43] Martin S, Kolb H: Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ 1. *Diabetes und Stoffwechsel* 1998; 7:17-24.

[44] U.K. Prospektive Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet*, 1998;352:837-53, Evidenzklasse IIb.

[45] Wingard DL, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. Diabetes in America, Harris, M.I. ed., National Institutes of Health, Washington (NIH Publication No. 95-1468), 1995, pp 429-48.

[46] ] Löwel H, Strieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk I, Keil U. Das Diabetes-bedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985-1994. Diabetes und Stoffwechsel 1999;8:11-21.

[47] Hörle S, Grüner F, Kroll P. Epidemiologie diabetischer Erblindungen-eine Übersicht. Klin Monatsbl Augenheilkd 2002;219:777-784.

[48] Pott G, Das metabolische Syndrom, 2002.

[49] Fachkommission Diabetes Sachsen (FDS). Diabetische Komplikationen. Nephropathie. 4th ed. Dresden: FDS; 2002. Available from: <http://www.imib.med.tudresden.de/diabetes/leitlinien/Index.htm> (14.06.2012)

[50] American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. Diabetes Care 27 (Suppl. 1), 2004:79-83.

[51] KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:1–266.

[52]

[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_nephro/pdf/nvl\\_t2dnephro\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl_t2dnephro_lang.pdf) (08.06.2012)

[53] DCCT Research Group: The Absence of a Glycemic Threshold for the Development of Long-Term Complications.: Diabetes 45;1996:1289-1296.

[54] Chatzizacharias NA, Vaidya A, Sinha S, Sharples E, Smith R, Jones G, Brockmann J, Friend PJ. Risk analysis for deterioration of renal function after pancreas alone transplant. Clin Transplant. 2011 Oct 10. doi 10.1111/j.1399-0012.2011.01534.x.

- [55] Boggi U, Vistoli F, Amorese G, Giannarelli R, Coppelli A, Mariotti R, Rondinini L, Barsotti M, Piaggese A, Tedeschi A, Signori S, De Lio N, Occhipinti M, Mangione E, Cantarovich D, Del Prato S, Mosca F, Marchetti P. Results of pancreas transplantation alone with special attention to native kidney function and proteinuria in type 1 diabetes patients. *Rev Diabet Stud.* 2011 Summer;8(2):259-67.
- [56] Waki K, Kadowaki T. An analysis of long-term survival from the OPTN/UNOS Pancreas Transplant Registry. *Clin Transplant* 2007;9-17.
- [57] Minetti E, Colussi G. [Renal outcome after pancreas transplant in patients with unstable diabetes mellitus]. *G Ital Nefrol.* 2010 Nov-Dec;27 Suppl 52:78-81.
- [58] Browne S, Gill J, Dong J, Rose C, Johnston O, Zhang P, Landsberg D, Gill JS. The impact of pancreas transplantation on kidney allograft survival. *Am J Transplant.* 2011 Sep;11(9):1951-8.
- [59] Sampaio MS, Poommipanit N, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S. Transplantation with pancreas after living donor kidney vs. living donor kidney alone in type 1 diabetes mellitus recipients. *Clin Transplant.* 2010 Nov;24(6):812-20.
- [60] Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, Wolfe RA, Port FK, Agodoa L, Kaufman DB, Kaplan B. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001;71:82-90.
- [61] Morath C, Zeier M, Döhler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1557-1563.
- [62] Koznarova R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedináková T, Boucek P, Bartos V, Lánská V. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant*;9:903-908.

[63] Israni AK, Feldman HI, Propert KJ, Leonard M, Mange KC. Impact of simultaneous kidney-pancreas transplant and timing of transplant on kidney allograft survival. *Am J Transplant* 2005;5:374-382.

[64] Bunnapradist S, Cho YW, Cecka JM, Wilkinson A, Danovitch GM. Kidney allograft and patient survival in type 1 diabetic recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous pancreas kidney transplants: a multivariate analysis of the UNOS database. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:208-213.

[65] Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors—a multivariate analysis. *Transplantation* 2004 Oct 27;78(8):1188-92.

[66] Schäffer M, Wunsch A, Michalski S, Traska T, Schenker P, Viebahn R. Morbidity and mortality of kidney and pancreas transplantation. Analysis of 810 transplantations at one center. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:2318-2322.

[67] Bruce DS, Newell KA, Josephson MA, Woodle ES, Piper JB, Millis JM, Seaman DS, Carnrike CL Jr, Huss E, Thistlethwaite JR Jr. Long-term outcome of kidney-pancreas transplant recipients with good graft function at one year. *Transplantation* 1996;62:451-456.

[68] Stratta RJ, Taylor RJ, Sindhi R, Sudan D, Jerius JT, Gill IS. Analysis of early readmissions after combined pancreas-kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996;28:867-877.

[69] Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Levenson GE, Heisey DM, Sollinger HW. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;57:2129-2135.

[70] Banga N, Hadjianastassiou VG, Mamode N, Calder F, Olsburgh J, Drage M, Sammartino C, Koffman G, Taylor J. et al. Outcome of surgical complications following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Sep 7.

[71] Hill M, Garcia R, Dunn T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Humar A. What happens to the kidney in an SPK transplant when the pancreas fails due to a technical complication? *Clin Transplant* 2008;22(4):456-61.

[72] Malaise J, Steurer W, Koenigsrainer A, Mark W, Margreiter R, Van Ophem D, Mourad M, Squifflet JP; EUROSPK Study Group. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a large multicenter study: surgical complications. *Transplant Proc* 2005 Jul-Aug;37(6):2859-60.

[73] Fellmer P, Lanzenberger K, Ulrich F, Pascher A, Langrehr J, Jonas S, Kahl A, Frei U, Neuhaus P, Pratschke J. Complication rate of pancreas retransplantation after simultaneous pancreas-kidney transplantation compared with pancreas after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Mar;39(2):563-4.]

[74] Perez-Saez MJ, Toledo K, Navarro MD, Redondo MD, León C, Arjona A, Agüera ML, Rodríguez-Benot A, Aljama P. Long-term survival of simultaneous pancreas-kidney transplantation: influence of early posttransplantation complications. *Transplant Proc.* 2011 Jul-Aug;43(6):2160-4.

[75] Norman SP, Kommareddi M, Ojo AO, Luan FL. Early pancreas graft failure is associated with inferior late clinical outcomes after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplantation.* 2011 Oct 15;92(7):796-801.

[76] Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg.* 1998 Feb;227(2):255-68.

[77] Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg* 2000;231:269-275.

[78] Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow up. *Ann Surg* 2009 Oct;250(4):618-30.

[79] Kleespies A, Mikhailov M, Khalil PN, Preissler G, Rentsch M, Arbogast H, Illner WD, Bruns CJ, Jauch KW, Angele MK. Enteric conversion after pancreatic transplantation: resolution of symptoms and long-term results. *Clin Transplant* 2011 Jul;25(4):549-60.

[80] Sansalone CV, Maione G, Aseni P, Mangoni I, De Roberto A, Soldano S, Minetti E, Broggi ML, Civati G. Surgical complications are the main cause of pancreatic allograft loss in pancreas-kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2005 Jul-Aug;37(6):2651-3.

[81] Hopt UT, Busing M, Schareck WD, Becker HD. The bladder drainage technique in pancreas transplantation- the Tübingen experience. *Diabetologia* 1991;34(Suppl 1):24-27.

[82] Pirsch JD, Odorico JS, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Becker BN, Sollinger HW. Posttransplant infection in enteric versus bladder-drained simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:1746-1750.

[83] Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005 Aug(4):433-55.

[84] [http://www.bvhk.de/fileadmin/redaktion/PDFDateien/DSO\\_Jahresbericht\\_2010.pdf](http://www.bvhk.de/fileadmin/redaktion/PDFDateien/DSO_Jahresbericht_2010.pdf) (10.07.2012)

[85] Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Long-term outcome after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011 Dec 19.

[86] <http://www.organspende-info.de/organspende/dso/> (10.05.2012)

[87] <http://www.eurotransplant.org/?id=methods> (10.05.2012)

[88] Schnell K. Simultane Pankreas-Nieren-Transplantation bei Diabetes mellitus Typ 1- Eine Analyse der frühen postoperativen Komplikationen im Hinblick auf empfängerspezifische Faktoren.

[89] Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Dtsch Med Wochenschr 2007;132:e36-e38.

[90] Büsing M, Martin D, Riege R, Schulz T, Dehof S, Kozushek W. Combined pancreas/kidney transplantation as standard procedure in therapy of type 1 diabetic patients in renal failure. Chirurg. 1996 Oct;67(10):1002-6.

[91] [http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar\\_2010.pdf](http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2010.pdf) (10.05.2012)

[92] Malaise J, De Roover A, Squifflet JP, Land W, Neuhaus P, Pratschke J, Kahl A, Pascher A, Boas-Knoop S, Arbogast H, Hoffmann J, Illner WD, Seissler, Schlamp, Viebahn, Wunsch, Hajt, Klar E, Scharek W, Hopt, Pisarski P, Drognitz O, Thurow C, Dette K, Bechstein WO, Woeste G, Klempnauer J, Becker T, Lück, Neipp, Königsrainer A, Steurer W, Margreiter R, Mark, Bonatti, Saudek F, Boucek P, Adamec M, Havrdova T, Koznarova R, Vanrenterghem Y, Pirenne J, Maes B, Kuypers D, Coosemans W, Evenepoel P, van Ophem D, Marcelis V, van Vlem, Peeters, de Hemptinne, de Roose, Fernandez-Cruz L, Ricart MJ, Nakache R, Morel P, Berney T, Demuylder S; Euro SPK Study Group. Immunosuppression in pancreas transplantation: the Euro SPK trials and beyond. Acta Chir Belg. 2008 Nov-Dec;108(6):673-8.

[93] Knight R, Bodian C, Rodriguez-Laiz G, Guy SR, Fishbein TM. Risk factors for intra-abdominal infection after pancreas transplantation. Am J Surg 2000;179(2):99-102.

[94] Weiss AS, Smits G, Wiseman AC. Twelve-Month Pancreas Graft Function Significantly Influences Survival Following Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:988-995.

- [95] Secchi A, Caldara R, La Rocca E, Fiorina P, Di Carlo V. Cardiovascular disease and neoplasms after pancreas transplantation. *Lancet* 1998;352:65
- [96] Luan FL, Miles CD, Cibrik DM, Ojo AO. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus. *Transplantation* 2007;84(4):541-4.
- [97] Tamajon LP, Miranda DM, Figueroa AC, Marrero DH, Cerdeña IL, Gutiérrez AB, Fernández MM, Hernández AA, Herrera LM, González-Posada Delgado JM. Improved cardiovascular risk profile of patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(9):3979-80.
- [98] La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, Fazio F, Giudici D, Cristallo M, Bianchi G, Pozza G, Secchi A. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int* 2001;60:1964-1971.
- [99] Kaufman DB, Burke GW III, Bruce DS, Johnson CP, Gaber AO, Sutherland DE, Merion RM, Gruber SA, Schweitzer E, Leone JP, Marsh CL, Alfrey E, Concepcion W, Stegall MD, Schulak JA, Gores PF, Benedetti E, Smith C, Henning AK, Kuehnel F, King S, Fitzsimmons WE. A prospective, randomized, multi-center trial of antibody induction therapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(7):855-64.
- [100] Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge EE. 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.* 2005;37(8):3527-30.
- [101] Orsenigo E, Casiraghi T, Socci C, Zuber V, Caldara R, Secchi A, Staudacher C. Impact of recipient and donor ages on patient and graft survival after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007;39(6):1830-2.
- [102] Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? *Am J Transplant* 2004;4(12):2067-74.

- [103] Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int.* 1998;53(3):767-72.
- [104] Salvalaggio PR, Schnitzler MA, Abbott KC, Brennan DC, Irish W, Takemoto SK, Axelrod D, Santos LS, Kocak B, Willoughby L, Lentine KL. Patient and graft survival implications of simultaneous pancreas kidney transplantation from old donors. *Am J Transplant* 2007;7(6):1561-71.
- [105] Hricik DE, Phinney MS, Weigel KA, Knauss TC, Schulak JA. Long-term renal function in type 1 diabetics after kidney-pancreas transplantation: influence of number, timing, and treatment of acute rejection episodes. *Transplantation* 1997;64(9):1283-8.
- [106] Yang L, Liu YF, Liu SR, Wu G, Zhang JL, Meng YM, Shong SW, Li GC. Prevention and treatment of rejection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Chin Med Sci J* 2005;20(3):210-3.
- [107] Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Matas A, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas after kidney transplants. *Am J Surg* 2001;182(2):155-61.
- [108] Wilczek HE, Jaremko G, Tyden G, Groth CG. Evolution of diabetic nephropathy in kidney grafts. Evidence that a simultaneously transplanted pancreas exerts a protective effect. *Transplantation* 1995;59(1):51-57.
- [109] Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989;321(2):80-5.
- [110] Parsaik AK, Bhalla T, Dong M, Rostambeigi N, Dierkhising RA, Dean P, Abraham R, Prieto M, Kremers WK, Razonable RR, Kudva YC. Epidemiology of cytomegalovirus infection after pancreas transplantation. *Transplantation* 2011;92(9):1044-50.

- [111] Serur D, Saal S, Wang J, Sullivan J, Bologna R, Hartono C, Dadhania D, Lee J, Gerber LM, Goldstein M, Kapur S, Stubenbord W, Belenkaya R, Marin M, Seshan S, Ni Q, Levine D, Parker T, Stenzel K, Smith B, Riggio R, Cheigh J. Deceased-donor kidney transplantation: improvement in long-term survival. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):317-24.
- [112] Patel SJ, Duhart BT Jr, Krauss AG, Moore LW, Egidi MF, Amiri HS, Gaber LW, Gaber AO. Risk factors and consequences of delayed graft function in deceased donor renal transplant patients receiving antithymocyte globulin induction. *Transplantation* 2008;86(2):313-20.
- [113] Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic nephropathy. *Ann Neurol* 1997;42(5):727-736.
- [114] Nakache R, Weinbroum A, Merhav H, Kaplan E, Kariv Y, Khoury W, Gutman M, Klausner JM. Kidney allograft outcome in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Isr Med Assoc J* 2000;2(7):517-9.
- [115] Reddy KS, Davies D, Ormond D, Tuteja S, Lucas BA, Johnston TD, Waid T, McKeown JW, Ranjan D. Impact of acute rejection episodes on long-term graft survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(4):439-44.
- [116] Arbogast H, Malaise J, Illner WD, Tarabichi A, Dieterle C, Landgraf R, Land W; Euro-SPK Study. Rejection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:11-17.
- [117] Stegall MD, Simon M, Wachs ME, Chan L, Nolan C, Kam I. Mycophenolate mofetil decreases rejection in simultaneous pancreas-kidney transplantation when combined with tacrolimus or cyclosporine. *Transplantation* 1997;64:1695-1700.
- [118] Sanfilippo F, Goeken N, Niblack G, Scornik J, Vaughn WK. The effect of first cadaver renal transplant HLA-A, B match on sensitization levels and retransplant rates following graft failure. *Transplantation* 1987;43(2):240-4.

[119] Wullstein C, Drognitz O, Woeste G, Schareck WD, Bechstein WO, Hopt UT, Benz S. High levels of C-reactive protein after simultaneous pancreas-kidney transplantation predict pancreas graft-related complications and graft survival. *Transplantation* 2004 Jan 15;77(1):60-4.

[120] Lee TC, Barshes NR, O'Mahony CA, Nguyen L, Brunicardi FC, Ricordi C, Alejandro R, Schock AP, Mote A, Goss JA. The effect of pancreatic islet transplantation on progression of diabetic retinopathy and neuropathy. *Transplant Proc* 2005;37(5):2263-5.

[121] Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990;322(15):1031-7.

[122] Woeste G, Moench C, Hauser IA, Geiger H, Scheuermann E, Bechstein WO. Incidence and treatment of pancreatic fistula after simultaneous pancreas kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010;42(10):4206-8.

[123] Ziaja J, Wullstein C, Woeste G, Bechstein WO. High duodeno-jejunal anastomosis as a safe method of enteric drainage in simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Ann Transplant* 2002;7(3):46-9.

[124] Bechstein WO, Malaise J, Saudek F, Land W, Fernandez-Cruz L, Margreiter R, Nakache R, Secchi A, Vanrenterghem Y, Tydén G, Van Ophem D, Berney T, Boucek P, Landgraf R, Kahl A, Squifflet JP; EuroSPK Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. *Transplantation*.2004 Apr 27;77(8):1221-8.

## 7. Anhang

### 7.1. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Korinna List, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und (prä)terminaler Niereninsuffizienz – Eine retrospektive Analyse zur Mortalität und Transplantatdysfunktion von 230 Patienten selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## 7.2. Lebenslauf

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





### 7.3. Publikationsliste

Gerlach U, Kühne K, Kahl A, Pratschke J, Neuhaus P, Pascher A. Langzeitergebnisse nach kombinierter Pankreas-Nieren-Transplantation. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München, 03.-06.05.2011.

#### 7.4. Danksagung

Als erstes sei meine Betreuerin PD Dr. med. Undine A. Gerlach-Runge genannt, die mich über viele Jahre unermüdlich begleitet hat. Für ihre gesamte Mühe, die wiederholende konstruktive Kritik sowie für die vielen hilfreichen Anregungen bedanke ich mich sehr herzlich. Ich bin sehr verbunden für die gute Beziehung bis zum Abschluss der Arbeit.

Herrn Prof. Neuhaus, und im weiteren Herrn Prof. Dr. med. J. Pratschke danke ich für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit an der Chirurgischen Klinik der Charité.

Außerdem danke ich Herrn Hippler-Benscheidt für die Datenverarbeitung und für seine Geduld bzgl. meiner Nachfragen.

Besonders danken möchte ich meiner Familie, insbesondere meinem Mann Pierre für die vielen Gespräche und die erfüllten Druckaufträge, meinem Sohn Maris sowie Cosmo und Luna, die mich durch ihr anhaltendes Nachfragen zum Durchhalten veranlasst haben.

Außerdem möchte ich Dr. Sonja Fischer danken, die nicht nur Korrektur gelesen hat, sondern mich durch ihre Freundschaft mental unterstützt hat.