

Pankreas- und Inseltransplantation

Stellenwert in der Therapie des Diabetes mellitus

Die Blutzuckereinstellung durch Insulininjektionen ist oftmals unzureichend und mit multiplen Langzeitkomplikationen wie Retinopathie, Neuropathie, Vaskulopathie und Nephropathie assoziiert. Bei Eintritt der terminalen Niereninsuffizienz verschlechtert sich die Lebenserwartung des Diabetikers dramatisch, an der Dialyse stellen Diabetiker die Patientengruppe mit der höchsten Mortalität.

Die Pankreastransplantation ist die einzige Therapie, die bei Typ-1-Diabetikern zu einer langfristigen Normoglykämie und Normalisierung der HbA_{1c}-Werte führt. In den letzten Jahren hat sich die kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation (PNTX) als Therapie der Wahl bei Typ-1-Diabetikern mit (prä)terminaler Niereninsuffizienz etabliert.

Nach der ersten erfolgreichen kombinierten PNTX im Jahre 1966 durch Lillehei und Kelly [33] wurden weltweit mehr als 25.000 Pankreastransplantationen durchgeführt [23]. In Deutschland werden aktuell etwa 150 Pankreastransplantationen pro Jahr durchgeführt [23]. Die meisten Pankreastransplantationen erfolgen als kombinierte PNTX durch Transplantation von 2 Organen vom gleichen Spender.

Initiale Probleme bei der Pankreasgangdrainage konnten mit der Entwicklung der Blasendrainagetechnik reduziert werden [64]. Dieses Verfahren erlaubte durch Bestimmung von Amylase und Lipase im Urin ein Transplantatmo-

onitoring, war jedoch durch das Auftreten schwerer metabolischer Azidosen, Dehydratationen, Harnblasen- und Harnröhrenentzündungen mit vielen Komplikationen behaftet. Seit Mitte der 1990er Jahre erfolgt in den meisten Transplantationszentren die exokrine Pankreastransplantatanastomose in Dünndarmdrainagetechnik [23] (■ **Abb. 2**). Durch die Modifikationen des operativen Verfahrens, die Verbesserung der Technik sowie die Verfügbarkeit besserer Immunsuppressiva wie Tacrolimus und Mycophenolatmofetil hat sich die Pankreastransplantation zu einer akzeptierten Therapieoption des Diabetes mellitus entwickelt. Lag das Einjahresüberleben von Patienten und Pankreastransplantat nach kombinierter PNTX 1980 noch bei 67% und 21%, so werden aktuell nach einem Jahr 95% Patienten- und 85% Pankreastransplantatüberleben angegeben (■ **Tab. 1**).

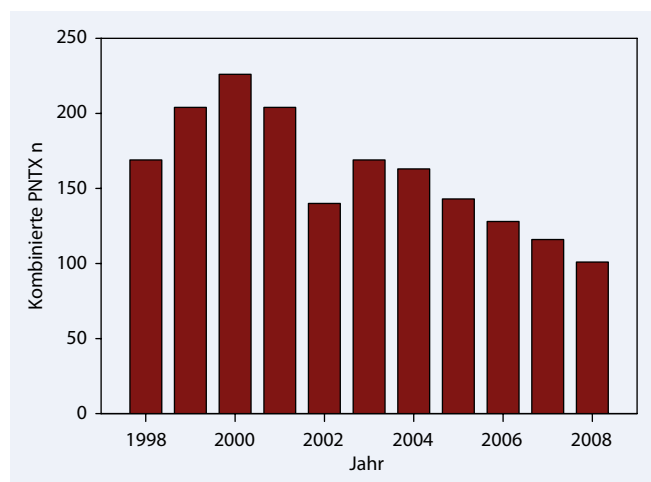
Indikation

Die Indikation zur kombinierten PNTX ist bei allen Typ-1-Diabetikern mit negativem C-Peptid und (prä)terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <20 ml/min) gegeben, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Neben Tumorleiden, chronischen Infektionen und mangelnder Compliance sind ausgeprägte kardiovaskuläre Veränderungen, soweit nicht therapierbar, Kontraindikationen zur PNTX.

► **Für Patienten über 50 Jahre ist ein Überlebensvorteil durch PNTX nicht nachgewiesen**

Auch wenn bei der Patientenauswahl für eine PNTX in erster Linie das biologische und nicht das numerische Alter des potenziellen Empfängers zur Entscheidung

Abb. 1 ► Kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantationen (PNTX) in Deutschland im Zeitraum 1998 bis 2008. Quelle: Eurotransplant, Stand 11/2008



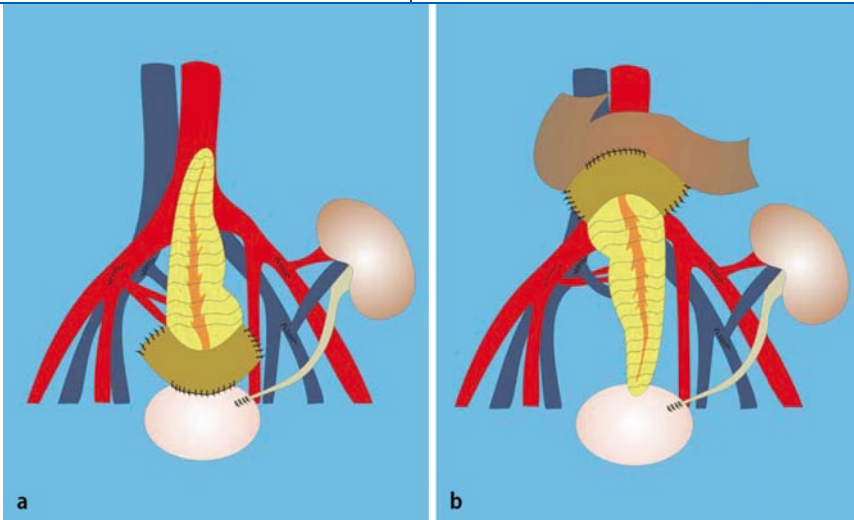


Abb. 2 ▲ Technik der kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation. **a** Blasendrainage des Pankreas-transplantates, **b** Dünndarmdrainage des Pankreastransplantates

über Transplantabilität herangezogen werden sollte, sind Patienten jenseits des 50. Lebensjahres äußerst kritisch in Hinblick auf eine geplante PNTX zu evaluieren, da für diese Patienten bisher kein Überlebensvorteil nach PNTX nachgewiesen werden konnte [50].

In seltenen Fällen kann bei Patienten mit extrem instabilem Diabetes mellitus, sog. Brittle-Diabetes – definiert als rezidivierende schwere Hypo- und Hyperglykämien, welche das tägliche Leben substanzial zerstören –, die Indikation zur alleinigen Pankreastransplantation gestellt werden. In diesen Fällen sollte die Nierenfunktion aufgrund der zu erwartenden Nephrotoxizität der Immunsuppressiva nicht oder nur gering beeinträchtigt sein [24, 65]. Bei bereits stattgehabter Nierentransplantation eines Typ-1-Diabetikers kann in Sonderfällen eine Pankreastransplantation allein nach Nierentransplantation erfolgen. Bei dieser Art der Transplantation fehlt die immunologische Identität der Transplantate. Vorteil ist jedoch, dass die Immunsuppression zum Zeitpunkt der PTX wegen der bereits stattgehabten NTX besteht. Ähnliches gilt für die Indikation einer Inseltransplantation, wobei neuere Protokolle mit weniger nephrotoxischen Immunsuppressiva auch bei Patienten mit labilem Diabetes mellitus ohne vorher stattgehabte Organtransplantation und ohne bereits bestehende Immunsuppression, eine Inseltransplantation ermöglichen [56, 57, 61].

Überleben

Dialysepflichtige Typ-1-Diabetiker haben ein deutlich schlechteres Überleben als Nichtdiabetiker an der Dialyse [68]. Eine Vielzahl von Studien konnte bereits einen Überlebensvorteil für die Nierentransplantation im Vergleich zur Dialyse zeigen [50, 53, 71]. Eine der frühen Untersuchungen, die die Überlegenheit der PNTX im Vergleich zur NTX zeigte, kam aus den Niederlanden. Smets et al. [62] verglichen zwei Gruppen von Typ-1-Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz. Aufgrund regional unterschiedlicher Transplantationsprotokolle wurden in der sog. „Leiden-Gruppe“ 73% der Patienten kombiniert transplantiert (PNTX), während nur bei 37% in der „Non-Leiden-Gruppe“ eine PNTX erfolgte. Nach 10 Jahren konnte in der Leiden-Gruppe ein signifikant besseres Überleben beobachtet werden. Eine geringere Mortalität nach PNTX zeigte 2000 eine große, monozentrische Studie der Universität von Wisconsin beim Vergleich von 335 Patienten nach PNTX und 307 nierentransplantierten Diabetikern [5].

Eine weitere Studie analysierte das Mortalitätsrisiko von 13.467 Diabetikern nach PNTX, NTX und Dialysetherapie im Zeitraum 1988 bis 1997 unter Verwendung des US Scientific Renal Transplant Registry und des US Renal Data System. Im Vergleich zur alleinigen NTX konnte nach 10 Jahren ein signifikant besseres Überleben nach PNTX (67 vs. 46%,

$p < 0,001$) gezeigt werden. Im Vergleich zur Lebendnierentransplantation (LD-NTX) ergaben sich nach 10 Jahren keine signifikanten Unterschiede (67 vs. 65%, $p = 0,19$). PNTX Empfänger hatten das am längsten zu erwartende Überleben (23,4 Jahre), verglichen mit 21, 13 und 8 Jahren nach LD-NTX, NTX und Wartelistenüberleben an der Dialyse. In einer Subgruppenanalyse bestand dieser Überlebensvorteil jedoch nicht mehr, wenn die Patienten zum Zeitpunkt der PNTX älter als 50 Jahre waren [50].

Die PNTX ist bei Typ-1-Diabetes der NTX hinsichtlich des Langzeitüberlebens signifikant überlegen

Eine Analyse von 18.549 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und terminaler Niereninsuffizienz ergab ein 8 Jahresüberleben von 72%, 72% und 55% für PNTX, LD-NTX und NTX [55].

Morath et al. [45] konnten 2008 unter Verwendung der Daten der Collaborative Transplant Study (CTS) ein Langzeitüberlebensvorteil nach PNTX auch im Vergleich mit den Ergebnissen nach Lebendnierentransplantation zeigen. Entsprechend der höheren perioperativen Morbidität und Mortalität einer PNTX hatten Lebendnierenempfänger innerhalb der ersten 5 Jahre nach Transplantation das bessere Patienten- und Transplantatüberleben. Hinsichtlich des Langzeitüberlebens mit funktionierendem Nierentransplantat nach 10 Jahren ergab sich aber für die PNTX ein signifikanter Vorteil. Die kumulative Rate kardiovaskulärer Todesursachen war nach PNTX (37,0%) niedriger als nach LD-NTX (49,3%) und NTX (45,8%). Die Autoren interpretieren die Ergebnisse als Resultat der verbesserten, langfristigen Normoglykämie nach PNTX.

Im eigenen Patientengut ergab eine Analyse von 317 Patienten nach PNTX ein Patienten-, Nieren- und Pankreastransplantatüberleben von 89%, 78% and 70% nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren [59].

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien zeigten Manske et al. 1995 [41] ein schlechteres 3-Jahres-Patientenüberleben für 54 PNTX-Patienten im Vergleich zu

46 Patienten nach Nierentransplantation (68 vs. 90%, $p=0,01$).

Waki und Terasaki [69] untersuchten die Ergebnisse von 544 Empfängerpaaren mit Typ-1-Diabetes. In dieser Studie erhielt jeweils ein Patient eine alleinige NTX, der andere eine kombinierte PNTX mit den Organen vom gleichen Spender. Das 9-Jahres-Patienten- und -Nierentransplantatüberleben betrug nach PNTX 84,5% und 61,8% vs. 66,5% und 47,7% nach NTX. Die Autoren kommen jedoch, bei u.a. sehr inhomogenen Empfängergruppen zu dem Schluss, dass die kombinierte PNTX nicht mit einem Benefit hinsichtlich des Langzeitnieren- und Patientenüberleben assoziiert ist.

Für die alleinige Pankreastransplantation (PTA) als auch für die Pankreastransplantation nach Nierentransplantation (PAK) konnten Venstrom und Mitarbeiter [68] keinen Überlebensvorteil im Vergleich zum Überleben auf der Warteliste zeigen. Nach einem Verlauf von 4 Jahren war das relative Mortalitätsrisiko mit 1,57 (PTA) und 1,42 (PAK) weiterhin erhöht.

— Die Pankreastransplantation ist nach wie vor mit der höchsten Komplikationsrate aller soliden Organtransplantationen behaftet.

Relaparotomien, Infektionen und Rejektionen sind signifikant häufiger, die perioperative Mortalität höher und die Krankenhausverweildauer länger, als bei einer alleinigen Nierentransplantation [10, 58, 72]. Die Immunsuppression ist bei einer kombinierten PNTX intensiver und das damit verbundene Auftreten von Karzinomen und Lymphomen häufiger als bei einer NTX allein [43].

Patienten nach PNTX haben innerhalb der ersten 90 Tage nach Transplantation ein etwa 1,5fach höheres Risiko zu versterben als Diabetiker an der Dialyse [68]. Nach 101 postoperativen Tagen erreichen PNTX-Empfänger jedoch das gleiche relative Mortalitätsrisiko wie dialysepflichtige Typ-1-Diabetiker auf der Warteliste [38].

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass Patienten nach kombinierter PNTX eine um etwa 15 Jahre verlängerte Lebenserwartung haben als Typ-1-Diabetiker

Zusammenfassung · Abstract

Chirurg 2009 DOI 10.1007/s00104-008-1633-4
© Springer Medizin Verlag 2009

P. Schenker · R. Viebahn

Pankreas- und Inseltransplantation. Stellenwert in der Therapie des Diabetes mellitus

Zusammenfassung

Der Diabetes mellitus ist als chronische Erkrankung mit mikro- und makrovaskulären Komplikationen assoziiert. Es besteht Evidenz, dass eine intensivierete Insulintherapie das Auftreten diabetischer Komplikationen verhindern bzw. ein Fortschreiten verzögern kann. Durch die Inseltransplantation konnte trotz Verbesserungen in der Präparation und Immunsuppression bisher bei einem Großteil der Patienten keine langfristige Insulinunabhängigkeit erreicht werden. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich eine dauerhafte Normoglykämie nur nach erfolgreicher Transplantation der gesamten Bauchspeicheldrüse erreichen. Dabei hat sich die kombinierte Pankre-

as-Nieren-Transplantation (PNTX) als Therapie der Wahl bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und (prä)terminaler Niereninsuffizienz etabliert. Die Ergebnisse nach PNTX haben sich in den letzten 20 Jahren signifikant verbessert, so dass ein Vorteil für das Langzeitüberleben sowie ein vermindertes Fortschreiten der diabetischen Spätkomplikationen resultiert.

Schlüsselwörter

Pankreastransplantation · Kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation · Inseltransplantation · Typ-1-Diabetes-mellitus · Patientenüberleben

Pancreas and islet transplantation. The role in the treatment of diabetes mellitus

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic disease often leading to microvascular and macrovascular complications. There is evidence that better glycemic control by intensive insulin treatment effectively delays onset and slows the progression of diabetic complications. Despite great investigations and improvements in islet transplantation, long-term insulin independence has not been achieved in the majority of patients. Currently the only reliable option for establishing durable normoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus is whole pancreas transplantation. Simultaneous pancreas-kidney transplan-

tion (SPK) has become the therapy of choice for patients with end-stage renal disease and type 1 diabetes mellitus. Over the past 20 years, outcomes of SPK have improved significantly to the point that the majority of recent data demonstrate long-term survival benefits and some protection from progressing secondary complications.

Keywords

Pancreas transplantation · Simultaneous pancreas-kidney transplantation · Islet transplantation · Type 1 diabetes mellitus · Patient survival

Tab. 1 Patientenüberleben und Organfunktion nach Pankreastransplantation

Autoren	Rekrutierung	Anzahl	Patientenüberleben (%)			Pankreastransplantatfunktion (%)		
			1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre
Bechstein et al. [4] (Euro-SPK-Studiengruppe)	1998–2000	205	97,5	–	–	82,9	–	–
Boggi et al. [7]	2001–2004	118	97,4	–	–	92	–	–
Di Carlo et al. [14]	1985–2003	752	–	78	61	–	80	59
Orsenigo et al. [51]	1985–1990	148	92	82	63	87	75	48
Sutherland et al. [67]	1994–2000	212	92	88	–	79	73	–
Bechstein et al. [3]	1995–2000	100	97	97	–	93	88	–
Kaufmann et al. [32]	1995–1999	100	97,7	–	–	92,4	–	–
Schenker et al. [59]	1994–2006	340	97,6	89,2	86,8	84,2	72,8	66

ohne Transplantation. Auch im Vergleich zur NTX beim Typ-1-Diabetiker ist das Überleben nach PNTX um etwa 10 Jahre prolongiert.

Endorganschäden

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Epidemiologische Studien konnten unter Verwendung der europäischen und US-amerikanischen Datenregister eine signifikant geringere kardiovaskuläre Mortalität nach kombinierter PNTX nachweisen als nach NTX bei Typ-1-Diabetes [45, 50]. Nach erfolgreicher PNTX wurden Verbesserungen kardiovaskulärer Risikofaktoren, ein langsames Fortschreiten einer koronaren Herzerkrankung, eine verbesserte linksventrikuläre Funktion, eine Abnahme der Intima/Mediadicke der Karotiden sowie eine verbesserte endotheliale Funktion der Gefäße beschrieben [12, 17, 18, 31, 35, 36, 39]. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen machen die oben aufgeführten Verbesserungen der Langzeitmortalität plausibel, wobei zusätzlich eine Normalisierung der Nierenfunktion, als weiterer wichtiger Faktor der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, durch die PNTX berücksichtigt werden muss.

Die kardiovaskuläre Mortalität sinkt

Nach Pankreastransplantation allein wurden zum Teil gegensätzliche Ergebnisse mit Erhöhung kardiovaskulärer Risikofaktoren berichtet [28].

Neben den zerebro-/kardiovaskulären Erkrankungen als häufigste Todesursache der diabetischen Patienten ist der Einfluss einer PNTX auf die Entwicklung einer makrovaskulären Erkrankung weniger gut untersucht. Morrissey et al. [46] untersuchte vergleichend eine Gruppe von 39 PNTX-Empfängern und 65 diabetischen NTX-Empfängern.

Präoperativ war das Vorliegen peripher vaskulärer Erkrankungen in beiden Gruppen vergleichbar. Nach Transplantation konnten in der PNTX-Gruppe mehr neu aufgetretene peripher vaskuläre Komplikationen (49%) als nach NTX (31%) gesehen werden. Im Einzelnen wurden 9 Amputationen, 11 Ulzera und 15 Gefäßeingriffe (Bypass/Angioplastie) in der PNTX-Gruppe sowie 10 Amputationen, 8 Ulzera und 14 Gefäßeingriffe in der NTX-Gruppe beobachtet. Biesenbach und Mitarbeiter [6] konnten für 12 PNTX-Patienten und 10 NTX-Patienten im Langzeitverlauf nach 5 Jahren keine Unterschiede, nach 10 Jahren eine geringere Progression der Makrovaskulopathie in der PNTX-Gruppe nachweisen. In einer anderen Untersuchung von 200 PNTX-Empfängern konnte eine Inzidenz von 9,5% für Amputationen gezeigt werden, wobei die Dialysedauer vor Transplantation und vorbe-

stehende Amputationen signifikante Risikofaktoren waren [70]. Anhand der aktuell vorliegenden Studien kann der Einfluss der PNTX auf die Makrovaskulopathie definitiv nicht beurteilt werden. Eine kurze Dialysedauer durch frühzeitige Transplantation scheint vorteilhaft. Aktuell fehlen prospektiv angelegte Studien mit entsprechend großer Fallzahl.

Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation des Diabetes mellitus und die häufigste Erblindungsursache im Erwachsenenalter bis etwa 75 Jahre. In Deutschland erblinden jährlich schätzungsweise 6000 Patienten mit Diabetes mellitus, man rechnet mit etwa 56.000 Neuerkrankungen pro Jahr [25, 37]. Während man früher vom diabetischen Spätsyndrom sprach, zeigen Daten des „Diabetes Control and Complication Trial“ (DCCT), dass bereits nach 5 Jahren Diabetesdauer 67% der Patienten eine diabetische Retinopathie entwickelt haben [40]. Im Rahmen dieser Studie konnte ein signifikant verzögertes Fortschreiten von Endorganschäden unter intensiver Insulintherapie gezeigt werden [22], so dass ähnliche Ergebnisse beim normoglykämischen Patienten nach PNTX zu erwarten wären. Die Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich.

So zeigen einige frühe Berichte keinen oder sogar einen negativen Einfluss der PNTX auf das Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie [54, 73]. Aktuellere Arbeiten konnten eine Verbesserung oder verzögerte Progression der Retinopathie sowie eine Reduktion notwendiger Laserbehandlungen bei PNTX-Patienten zeigen [11, 34, 52]. Vielen Studien gemeinsam ist jedoch eine relativ kurze Nachbeobachtungszeit mit kleinen Patientenzahlen und stattgehabten Laserbehandlungen, welche eine Befundinterpretation komplizieren. Die Untersuchungen ergeben jedoch Hinweise, dass Patienten mit einem frühen Stadium der Retinopathie mehr von einer PNTX profitieren als Patienten mit bereits fortgeschrittener diabetischer Retinopathie.

Diabetische Nephropathie

Die diabetische Nephropathie ist in Europa und in den USA die häufigste Ursache des terminalen Nierenversagens. Eine Vielzahl von Studien konnte einen positiven Einfluss der Pankreastransplantation auf die diabetische Nephropathie zeigen. Biopsien der Eigennieren pankreastransplanterter Patienten zeigten einen deutlichen Rückgang mesangialer Ablagerungen und der Basalmembrandicke 10 Jahre nach Transplantation [16]. Coppelli und Mitarbeiter konnten nach Untersuchung von 32 Patienten nach Pankreastransplantation eine Normalisierung einer Mikroalbuminurie im Verlauf eines Jahres zeigen [13].

► Eine längere Normoglykämie verhindert die Rekurrenz der diabetischen Glomerulopathie

Auch die Auswertung großer Datenbanken deutet darauf hin, dass eine längere Normoglykämie nach kombinierter PNTX eine Rekurrenz der diabetischen Glomerulopathie im Nierentransplantat verhindert [29]. Die Arbeitsgruppe von Opelz [45] analysierte kürzlich die CTS-Daten (Collaborative Transplant Study) von 3525 Patienten nach PNTX und 5705 lebhennierentransplantierten Typ-1-Diabetikern mit deutlichem Benefit der PNTX-Patienten im Langzeitverlauf. Patienten nach NTX hatten ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben als Patienten nach PNTX und Lebendnieren transplantation (LD-NTX). Um Verbesserungen hinsichtlich des operativen und postoperativen Managements Rechnung zu tragen, wurden in einer Subgruppenanalyse 2 verschiedene Zeitintervalle (1984 bis 1990 und 1991 bis 2000) untersucht. Lebendnieren transplantierte Patienten zeigten in beiden Intervallen das beste Transplantatüberleben in den ersten Jahren nach Transplantation. Die innerhalb des ersten Zeitintervalls transplantierten PNTX-Empfänger erreichten die gute Transplantatüberlebensrate der Lebendnierenempfänger erst nach etwa 18 Jahren. Die Analyse der zweiten Periode zeigte jedoch schon ein Ausgleich des Transplantatüberlebens nach etwa 10 Jahren.

Aber auch negative Auswirkungen einer alleinigen Pankreastransplantation auf die Nierenfunktion wurden publiziert. So konnte eine Verschlechterung der Kreatinin-Clearance um 29–38% in Patienten nach Pankreastransplantation gezeigt werden [19, 44]. Chronische Dehydratation nach exokriner Blasendrainage des Pankreastransplantates und der Einsatz nephrotoxischer Kalzineurinhibitoren sind meistens die Ursache.

Diabetische Neuropathie

Die diabetische Neuropathie ist eine häufige Komplikation des Diabetes mellitus, welche fokale oder als Polyneuropathie das motorische, sensorische und autonome Nervensystem betreffen kann. Der Einfluss der Pankreastransplantation auf eine diabetische Neuropathie ist weniger gut untersucht als die bereits erwähnten Endorganschäden. Dennoch zeigen mehrere Untersuchungen nach PNTX eine Verbesserung der diabetischen Gastroparese im Vergleich zur Nierentransplantation bei urämischen Typ-1-Diabetikern [27]. Neurophysiologische Untersuchungen konnten signifikante Verbesserungen der motorischen und sensorischen Nervenleitgeschwindigkeiten nach erfolgreicher PNTX im Vergleich zur alleinigen NTX demonstrieren [2, 42, 49, 63].

Zusammenfassend zeigten etwa 60% Verbesserungen des motorischen, 50% des sensorischen und 30–45% des autonomen Nervensystems [38]. Dabei zeigten sich die Trends zur Verbesserung für die sensorische und motorische Neuropathie bereits nach einem Jahr, für die autonome Neuropathie nach 5 Jahren. Es wird angenommen, dass sich die strukturelle Nervenregeneration unter Normoglykämie langsamer einstellt als die Verbesserung einer nervalen Dysfunktion nach Elimination der Urämie. Eine frühe Verbesserung der Neuropathie durch Normalisierung der Urämie innerhalb der ersten 2 Jahre nach Nierentransplantation, wurde durch die Progredienz der diabetischen Neuropathie wieder aufgehoben. Nur Patienten nach erfolgreicher PNTX zeigten eine signifikante und dauerhafte Verbesserung der Neuropathie im Langzeitverlauf >3Jahre [46].

Lebensqualität

Untersuchungen zur Lebensqualität (Quality-of-life-Studien, QOL) werden zunehmend zur Beurteilung einer Intervention herangezogen. QOL-Studien zeigen, dass bei Patienten nach erfolgreicher PNTX die Normalisierung des Blutzuckers, die Unabhängigkeit von Insulininjektionen und diätetischen Einschränkungen sowie Dialysefreiheit die Probleme einer Transplantation und der notwendigen Immunsuppression überwiegen. Unter Verwendung verschiedener QOL-Scores konnten bessere Ergebnisse nach PNTX im Vergleich zur NTX gezeigt werden [21, 30, 48, 66]. Kam es nach kombinierter PNTX zum Verlust des Pankreastransplantates bei weiterhin guter Nierenfunktion, waren die Angaben zur Lebensqualität deutlich schlechter. Zum Beispiel gaben Patienten mit Funktion beider Organe (n=65) im Vergleich zur Gruppe ohne Pankreasfunktion (n=66) mehr Gesamtzufriedenheit an (68 vs. 48%), fühlten sich nach Transplantation gesünder (89 vs. 56%) und waren häufiger in der Lage, sich eigenständig zu versorgen (78 vs. 56%) [74]. Des Weiteren wurden unter Verwendung des SF-36 die höchsten Punktzahlen nach PNTX im Vergleich zur NTX erreicht. Die Auswirkungen einer alleinigen Pankreastransplantation auf die Lebensqualität sind unzureichend untersucht [20].

Inseltransplantation

Bei der Inseltransplantation werden aus Spenderpankrea enzymatisch und mechanisch Langerhans-Inseln isoliert und als Zellsuspension nach transhepatischer Punktion eines Pfortaderastes in die Leber transfundiert. Zwischen 1974 und 2000 wurden dem internationalen Inseltransplantationsregister in Gießen 483 Inseltransplantationen berichtet. Bis 1999 waren die Ergebnisse schlecht. Weniger als 10% der transplantierten Patienten waren nach einem Jahr insulinunabhängig und nur 28% zeigten noch eine C-Peptid-Inkretion [8, 9]. Als Gründe wurden eine inadäquate Anzahl transplantierte Inseln, eine nicht ausreichende Immunsuppression sowie die Verwendung diabetogener Substanzen, wie z. B. Steroide, diskutiert.

► Die Inseltransplantation ist zz. noch als experimentelles Verfahren anzusehen

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren wurde 1999 in Edmonton, Canada ein neues Protokoll eingeführt, welches die frühen Ergebnisse verbesserte. Neuerungen waren die Übertragung einer suffizienten Inselmenge durch Verwendung von durchschnittlich 2 Spenderpankrea und der Einsatz eines steroidfreien immunsuppressiven Protokolles (Daclizumab-Induktion, Sirolimus, Low-dose-Tacrolimus). So berichteten Shapiro und Mitarbeiter im Jahr 2000 [60] über 100% Insulinfreiheit bei 7 Inseltransplantierten Patienten nach einem Jahr. Die initiale Euphorie hatte sich dann wieder gelegt, nachdem Langzeitergebnisse von 65 Patienten publiziert wurden. Zwar konnte bei 82% der Patienten nach 5 Jahren noch eine C-Peptid-Inkretion nachgewiesen werden, jedoch nur 7,5% der Patienten waren nach 5 Jahren insulinunabhängig [57].

Im Vergleich zur perioperativen Morbidität und Mortalität einer Pankreastransplantation ist der Eingriff minimalinvasiv. Blutungen nach Punktion (23%) und partielle Pfortaderthrombosen (8%) wurden als akute Komplikationen beschrieben. Die Nebenwirkungen der Immunsuppression sind mit der nach solider Organtransplantation vergleichbar.

Es existieren weitere innovative Ansätze in der Therapie des Typ-1-Diabetes u.a. unter Nutzung einer hepatozytenbasierten Insulingentherapie mit einem neuen Insulingenkonstrukt (TA₁) [1], einer Pankreaszellmodulation durch sog. „Reprogramming“ exokriner Pankreaszellen [26, 75] sowie Hoffnungen in der Stammzelltransplantation. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass zum jetzigen Zeitpunkt nur die Transplantation eines Pankreas als gesamtes Organ zu einer langfristigen Normoglykämie und Normalisierung der HbA_{1c}-Spiegel führt.

Fazit für die Praxis

Beim Typ-1-Diabetiker fällt der Eintritt der terminalen Niereninsuffizienz mit einer drastischen Prognoseverschlechterung zusammen. Daher sollten alle Patienten in diesem Stadium mit der Frage

einer kombinierten PNTX in einem ausgewiesenen Transplantationszentrum vorgestellt werden. Bei fehlenden Kontraindikationen kann durch die kombinierte PNTX die zu erwartende Überlebenszeit und die Lebensqualität deutlich verbessert werden. Im Gegensatz hierzu ist die Inseltransplantation derzeit noch als experimentelles Verfahren anzusehen, dass allenfalls im Stande ist, über eine basale Hormonproduktion vorübergehend stärkere Hyper- oder Hypoglykämien zu vermeiden.

Korrespondenzadresse

Dr. P. Schenker

Chirurgische Klinik, Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer, Ruhr-Universität Bochum
In der Schornau 23–25, 44892 Bochum
Peter.Schenker@rub.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Alam T, Held D, Forsberg E, Sollinger H (2008) Hepatocyte based insulin gene therapy. *Transplantation* 86:48–49
- Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG et al (1997) Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation* 63:830–838
- Bechstein WO (2001) Long-term outcome of pancreas transplantation. *Transplant Proc* 33:1652–1654
- Bechstein WO, Malaise J, Saudek F et al (2004) Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. *Transplantation* 77:1221–1228
- Becker BN, Brazy PC, Becker YT et al (2000) Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 57:2129–2135
- Biesenbach G, Konigsrainer A, Gross C et al (2005) Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int* 18:1054–1060
- Boggi U, Vistoli F, Signori S et al (2005) Outcome of 118 pancreas transplants with retroperitoneal portal-enteric drainage. *Transplant Proc* 37:2648–2650
- Boker A, Rothenberg L, Hernandez C et al (2001) Human islet transplantation: update. *World J Surg* 25:481–486
- Brendel MD, Hering BJ, Schultz AO (2001) International Islet Transplantation Report <http://www.med.uni-giessen.de/itr/>
- Bunnapradist S, Cho YW, Cecka JM et al (2003) Kidney allograft and patient survival in type I diabetic recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous pancreas kidney transplants: a multivariate analysis of the UNOS database. *J Am Soc Nephrol* 14:208–213
- Chow VC, Pai RP, Chapman JR et al (1999) Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant* 13:356–362
- Coppelli A, Giannarelli R, Mariotti R et al (2003) Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type 1 diabetic patients. *Transplantation* 76:974–976
- Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F et al (2005) The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 28:1366–1370
- Di Carlo A, Odorico JS, Levenson GE et al (2003) Long-term outcomes in simultaneous pancreas-kidney transplantation: lessons relearned. *Clin Transpl* 17:215–220
- Eurotransplant (2007) Annual Report. <http://www.eurotransplant.nl>
- Fiorotto P, Steffes MW, Sutherland DE et al (1998) Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339:69–75
- Fiorina P, La Rocca E, Astorri E et al (2000) Reversal of left ventricular diastolic dysfunction after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic uremic patients. *Diabetes Care* 23:1804–1810
- Fiorina P, La Rocca E, Venturini M et al (2001) Effects of kidney-pancreas transplantation on atherosclerotic risk factors and endothelial function in patients with uremia and type 1 diabetes. *Diabetes* 50:496–501
- Genzini T, Marchini GS, Chang AJ et al (2006) Influence of pancreas transplantation alone on native renal function. *Transplant Proc* 38:1939–1940
- Gross CR, Limwattananon C, Matthees BJ (1998) Quality of life after pancreas transplantation: a review. *Clin Transplant* 12:351–361
- Gross CR, Zehrer CL (1992) Health-related quality of life outcomes of pancreas transplant recipients. *Clin Transplant* 6:165–171
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2000) Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342:381–389
- Gruessner AC, Sutherland DE (2005) Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 19:433–455
- Gruessner RW, Sutherland DE, Najarian JS et al (1997) Solitary pancreas transplantation for nonuremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation* 64:1572–1577
- Hammes HP (2004) Diabetic retinopathy. Internal medical aspects of an ophthalmologic topic. *Ophthalmologie* 101:1159–1164
- Hampton T (2008) Adult pancreatic cells „reprogrammed“ into rarer insulin-producing cells. *JAMA* 300:1988
- Hathaway DK, Abell T, Cardoso S et al (1994) Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. *Transplantation* 57:816–822

28. Henley SA, Akhter J, Stratta RJ et al (1999) Lipids increase after solitary pancreas transplantation. *Diabetes Care* 22:320–327
29. Israni AK, Feldman HI, Probert KJ et al (2005) Impact of simultaneous kidney-pancreas transplant and timing of transplant on kidney allograft survival. *Am J Transplant* 5:374–382
30. Joseph JT, Baines LS, Morris MC et al (2003) Quality of life after kidney and pancreas transplantation: a review. *Am J Kidney Dis* 42:431–445
31. Jukema JW, Smets YF, Pijl JW van der et al (2002) Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25:906–911
32. Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron A et al (2000) Simultaneous pancreas-kidney transplantation in the mycophenolate mofetil/tacrolimus era: evolution from induction therapy with bladder drainage to noninduction therapy with enteric drainage. *Surgery* 128:726–737
33. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK et al (1967) Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 61:827–837
34. Koznarova R, Saudek F, Sosna T et al (2000) Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant* 9:903–908
35. Larsen JL, Colling CW, Ratanasuwan T et al (2004) Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27:1706–1711
36. Larsen JL, Ratanasuwan T, Burkman T et al (2002) Carotid intima media thickness decreases after pancreas transplantation. *Transplantation* 73:936–940
37. Liebl A, Spannheimer A, Reitberger U et al (2002) Costs of long-term complications in type 2 diabetes patients in Germany. Results of the CODE-2 Study. *Med Klin (Munich)* 97:713–719
38. Lipshutz GS, Wilkinson AH (2007) Pancreas-kidney and pancreas transplantation for the treatment of diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36:1015–1038 x
39. Luan FL, Miles CD, Cibrik DM et al (2007) Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus. *Transplantation* 84:541–544
40. Malone JL, Morrison AD, Pavan PR et al (2001) Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 24:522–526
41. Manske CL, Wang Y, Thomas W (1995) Mortality of cadaveric kidney transplantation versus combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients. *Lancet* 346:1658–1662
42. Martinenghi S, Comi G, Galardi G et al (1997) Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneous kidney/pancreas transplantation is due to the glycaemic control provided by the pancreas. *Diabetologia* 40:1110–1112
43. Martinenghi S, Dell'Antonio G, Secchi A et al (1997) Cancer arising after pancreas and/or kidney transplantation in a series of 99 diabetic patients. *Diabetes Care* 20:272–275
44. Mazur MJ, Rea DJ, Griffin MD et al (2004) Decline in native renal function early after bladder-drained pancreas transplantation alone. *Transplantation* 77:844–849
45. Morath C, Zeier M, Dohler B et al (2008) Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 19:1557–1563
46. Morrissey PE, Shaffer D, Monaco AP et al (1997) Peripheral vascular disease after kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Arch Surg* 132:358–361
47. Muller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R et al (1993) Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 42:1482–1486
48. Nakache R, Tyden G, Groth CG (1989) Quality of life in diabetic patients after combined pancreas-kidney or kidney transplantation. *Diabetes* 38 [Suppl 1]:40–42
49. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR (1997) Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 42:727–736
50. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA et al (2001) The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 71:82–90
51. Orsenigo E, Cristallo M, Socci C et al (2004) Simultaneous pancreas-kidney transplantation: a single center experience on 148 cases. *Ann Ital Chir* 75:541–546
52. Pearce IA, Ilango B, Sells RA et al (2000) Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol* 84:736–740
53. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA et al (1993) Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 270:1339–1343
54. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE et al (1988) Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318:208–214
55. Reddy KS, Stablein D, Taranto S et al (2003) Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 41:464–470
56. Robertson RP (2004) Islet transplantation as a treatment for diabetes - a work in progress. *N Engl J Med* 350:694–705
57. Ryan EA, Paty BW, Senior PA et al (2005) Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 54:2060–2069
58. Schaffer M, Wunsch A, Michalski S et al (2007) Morbidity and mortality of kidney and pancreas transplantation. Analysis of 810 transplantations at one center. *Dtsch Med Wochenschr* 132:2318–2322
59. Schenker P, Wunsch A, Ertas N et al (2008) Long-term results after simultaneous pancreas-kidney transplantation using donors aged 45 years or older. *Transplant Proc* 40:923–926
60. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA et al (2000) Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343:230–238
61. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ et al (2006) International trial of the edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 355:1318–1330
62. Smets YF, Westendorp RG, Pijl JW van der et al (1999) Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 353:1915–1919
63. Solders G, Tyden G, Persson A et al (1992) Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation. *Diabetes* 41:946–951
64. Sollinger HW, Ploeg RJ, Eckhoff DE et al (1993) Two hundred consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Surgery* 114:736–743
65. Stratta RJ, Larsen JL, Cushing K (1995) Pancreas transplantation for diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 46:281–298
66. Sureshkumar KK, Patel BM, Markatos A et al (2006) Quality of life after organ transplantation in type 1 diabetics with end-stage renal disease. *Clin Transplant* 20:19–25
67. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL et al (2001) Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 233:463–501
68. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI et al (2003) Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 290:2817–2823
69. Waki K, Terasaki PI (2006) Kidney graft and patient survival with and without a simultaneous pancreas utilizing contralateral kidneys from the same donor. *Diabetes Care* 29:1670–1672
70. Woeste G, Wullstein C, Pridohl O et al (2003) Incidence of minor and major amputations after pancreas/kidney transplantation. *Transpl Int* 16:128–132
71. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341:1725–1730
72. Wullstein C, Woeste G, Taheri AS et al (2003) Morbidity following simultaneous pancreas/kidney transplantation. *Chirurg* 74:652–656
73. Zech JC, Trepsat D, Gain-Gueugnon M et al (1991) Ophthalmological follow-up of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after kidney and pancreas transplantation. *Diabetologia* 34 [Suppl 1]:89–91
74. Zehrer CL, Gross CR (1991) Quality of life of pancreas transplant recipients. *Diabetologia* 34 [Suppl 1]:145–149
75. Zhou Q, Brown J, Kanarek A et al (2008) In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 455:627–632