

Diplomarbeit

**Pancreas – Nieren Transplantation und
Immunsuppression**

eingereicht von

Karin Rossnegger

Mat.Nr.: 0210635

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie

unter der Anleitung von

Ass. Dr. Philipp Stiegler

Univ. Prof. Dr. Florian Iberer

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 2. Februar 2010

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich vor allem meinem Betreuer, Ass. Dr. Philipp Stiegler, großen Dank aussprechen, der mir die eigenständige Durchführung der Diplomarbeit ermöglichte und mir während der Entstehung dieser Arbeit stets geduldig und entgegenkommend zur Seite stand.

Des weiteren möchte ich mich besonders bei meinem Zweitbetreuer, Univ. Prof. Dr. Florian Iberer, für die zuvorkommende Betreuung bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei Univ. Prof. Dipl. Ing. Dr. Josef Haas für die Hilfe bei der Auswahl der statistischen Tests herzlichst bedanken.

Ein Dankeschön möchte ich auch dem gesamten Team der Transplantationschirurgie für die Unterstützung und Hilfe bei der Organisation der Patientendatenerfassung, aussprechen.

Bei meinen Freunden möchte ich mich für ihr „Da-sein“ in allen Lebenslagen herzlichst bedanken.

Abschließend gilt der größte Dank meiner Familie. Durch ihre emotionale, tatkräftige und finanzielle Unterstützung und Hilfe konnte ich dieses Studium absolvieren und mein Ziel erfolgreich erreichen.

Zusammenfassung

Hintergrund

Patienten die an Typ I Diabetes Mellitus (T1DM) leiden und zusätzlich eine (prä-) terminale Niereninsuffizienz entwickelt haben, haben die Möglichkeit sich einer kombinierten Pankreas-Nieren - Transplantation (PNTX) zu unterziehen. Eine PNTX wird bei diesen Patienten derzeit als die Therapie der Wahl angesehen. Der T1DM geht außerdem mit einer Vielzahl an Begleit- und Folgeerkrankungen einher. In dieser retrospektiven Analyse galt es festzustellen in wie fern eine Verbesserung nach PNTX aus subjektiver Sicht des Patienten in Bezug auf Begleit- und Folgeerkrankungen sowie der Lebensqualität aufgetreten ist. Eine Gegenüberstellung des subjektiven Befindens der Patienten zu den aktuellen (Stichtag 1. Juli 2009) objektiven Laborparametern [z. B. Glucose, glycosyliertes Hämoglobin (HbA_{1c}), P-Amylase, Lipase, Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C, Insulin Antikörper, Interleukin-2 (IL-2)] wurde durchgeführt. Des weiteren wurde die Art der Immunsuppression analysiert und eventuelle Nebenwirkungen festgehalten.

Methoden

Das Datenmaterial von den an der Studie teilnehmenden Patienten wurde aus den Krankenakten und den elektronischen Datenbanken der Universitätsklinik für Chirurgie sowie dem Labordatenmaterial und des erstellten Patienten-Fragebogens der PNTX-Patienten retrospektiv gewonnen und in die zu diesem Zwecke erstellten Excel – Arbeitsmappen eingegeben. Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden in verschiedenen Tabellen erfasst und mit dem SPSS 15.0 Statistikprogramm analysiert.

Ergebnisse

Nach Aufklärung der Patienten wurden 8 Patienten in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum von der PNTX bis zum Stichtag (1. Juli 2009) liegt bei einem Mittelwert von $45,63 \pm 32,59$ Monaten. Die Wartezeit bis zur PNTX der Patienten betrug $23,75 \pm 29,54$ Monaten (min. 3,0; max. 98,0). 62,5 % (n=5) und 37,5 % (n=3) der Patienten gaben ihre Lebensqualität vor der PNTX als eingeschränkt und stark eingeschränkt an. Nach der PNTX konnte eine subjektive Verbesserung der Lebensqualität bei 50 % auf gut und 50 % auf sehr gut verzeichnet werden. Als Hauptgründe gaben 100 % der Patienten die Insulinfreiheit, 87,5 % (n=7) die Dialysiefreiheit und 75 % (n=6) die Absenz des ständigen Blutzuckermessens an. Verglichen mit den Glucose-, Kreatinin und Harnstoff-Werten vor der PNTX zu den Werten nach PNTX konnte eine signifikante ($p=0,017$, $p=0,001$, $p=0,001$) Verbesserung gezeigt werden. Die Gruppenstatistik zeigte, dass beinahe alle Mittelwerte der Laborparameter der Patientengruppe 1 (subjektives Befinden der Patienten: sehr gut) bessere Werte zeigten als jene der Patientengruppe 2 (subjektives Befinden der Patienten: gut).

Es ließ sich erkennen, dass das Geschlecht der Empfänger, die Blutgruppe, die Dialyse in Jahren und die Hypoglykämien unter Insulintherapie sowie andere Laborparameter (Glucose, HbA_{1c}, P-Amylase, Lipase und Kreatinin), vor der PNTX signifikant zu den derzeitigen Laborparametern und Immunparametern, wie Interleukin -2 Rezeptor (sIL-2 R), cluster of differentiation 40 Ligand (sCD40 L), Intrinsik Faktor Antikörper (IntrinsikF-AK) korrelieren. Der aktuelle C-Peptid-Wert stellt eine signifikante Korrelation zu der T1DM-Erkrankungsdauer vor der PNTX ($p=0,004$) dar.

Unter der aktuellen Immunsuppression dokumentierten wir Hypotension, Harnwegsinfekt, Gelenks-und Muskelschmerzen als Nebenwirkungen bei 3 (37,5 %) Patienten.

Abstract

Background

Patients suffering from type I diabetes mellitus (T1DM) and end-stage renal disease have the possibility to undergo simultaneous pancreas-kidney transplantation (PNTX). The T1DM is accompanied by a multiple of diabetic late complications impairing the patient's quality of life. The aim of this retrospective analysis was to determine the improvement after PNTX from a subjective view of the patient with reference to diabetes complications. Subjective parameters evaluated using a questionnaire were compared to the objective laboratory-parameters of the patients [like e. g. glucose, glycated haemoglobin, amylase, lipase creatinine, urea, cystatin C, insulin antibody, interleukin- 2(IL-2)]. Furthermore immunosuppression and possible side-effects were taken in consideration in the presented study.

Methods

The personal data of the patients included in this study were taken retrospectively from the medical reports and the electronic data base of the university-clinic of surgery as well as the laboratory-data-material and the drawn up patients-questionnaire. The data of the present work were recorded in different tables and analyzed statistically using the SPSS 15.0 statistics program.

Results

The follow up time from the PNTX to the deadline (1st July 2009) is within 45.63 ± 32.59 months (Median 32.6; min. 8; max. 92), the waiting time for the patients was 23.75 ± 29.54 months (min. 3.0; max. 98). 62.5 % (n=5) of the patients stated that their quality of life prior to PNTX was restricted and 37.5 % (n=3) strongly restricted. After PNTX 50 % indicated an improvement of the quality of life to good and 50 % to very good. As main-reasons therefore 100 % of the patients indicated the insulin-independency, 87.5 % (n=7) freedom of dialysis and 75 % (n=6) freedom of continuous blood-sugar-measuring. Comparison of glucose-, creatinine- and urea-values before PNTX to values after the PNTX showed a significant ($p = 0.017$, $p = 0.001$, $p = 0.001$) improvement.

The group-statistics presented that nearly all median values of the laboratory-parameters of group 1 (subjective deciding very well) showed better values compared to those of group 2 (subjective deciding well). Sex of the recipients, blood group, dialysis duration in years and the numbers of hypoglycemic periods as well as other laboratory parameters (glucose, HbA 1c, amylase, lipase, creatinine) before the PNTX significantly correlated above all to a part of the present immuno-parameters. A significant correlation was shown to the T1DM-illnessduration before PNTX in comparison to the C-peptide values. Under the current immunosuppression altogether four side-effects, hypotension, infection of the urinary tract, joint and muscle pain, were reported in 3 (37.5 percent) patients.

Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagung</i>	<i>II</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>III</i>
<i>Abstract</i>	<i>IV</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>V</i>
<i>Glossar und Abkürzungen</i>	<i>VII</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>IX</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>X</i>
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Typ I Diabetes Mellitus	2
1.3 Therapieoptionen des T1DM	6
1.3.1 Insulintherapie	7
1.3.2 Patientenschulung, körperliche Betätigung und Ernährung	9
1.3.3 Alternative Therapieoptionen	10
1.3.4 Pankreastransplantation	11
1.4 Immunologie	14
1.5 Immunsuppression	18
1.5.1 Induktionstherapie	19
1.5.2 Erhaltungstherapie	21
1.5.3 Rejektionstherapie	25
2 Ziel der Studie	26
3 Material und Methoden	27
3.1 Patientenkollektiv	27
3.2 Spenderkollektiv	27
3.3 Operationsverfahren	28
3.3.1 Spenderorganentnahme	28
3.3.2 Empfängeroperation	29
3.4 Patientenfragebogen	31
3.5 Datenerfassung	31
3.6 Statistik	32
4 Resultate	32

4.1.1	Fall 1	36
4.1.2	Fall 2	38
4.1.3	Fall 3	39
4.1.4	Fall 4	41
4.1.5	Fall 5	42
4.1.6	Fall 6	45
4.1.7	Fall 7	46
4.1.8	Fall 8	48
4.2	Outcome des subjektiven Befinden der Patienten (Fragebogen-Auswertung)	51
4.3	Outcome der T1DM Begleit –und Folgeerkrankungen vor der PNTX versus nach der PNTX	55
4.4	Outcome von Laborwerten vor der PNTX versus nach der PNTX.....	57
4.4.1	Blutbild	57
4.4.2	Nierenparameter	59
4.4.3	Pancreas- und Kohlenhydratstoffwechsel	61
4.5	Subjektives Befinden der Patienten mit einer Gegenüberstellung zu objektiven Laborwerten nach der PNTX.....	64
4.5.1	Pancreas- und Kohlenhydratstoffwechsel–Werte im Vergleich zum subjektiven Befinden der Patienten	64
4.5.2	Objektive Nieren–Werte im Vergleich zum angegebenen subjektiven Befinden	66
4.5.3	Objektive Werte der Antikörper/Autoantikörper im Vergleich zum subjektiven Befinden	67
4.5.4	Immunologie/Zytokine/Liganden im Vergleich zum angegebenen subjektiven Befinden	68
4.5.5	Oxidativer Stress-Parameter im Vergleich zum subjektiven Befinden	70
4.6	Outcome nach PNTX in Bezug auf Nebenwirkungen aufgrund der Immunsuppression	71
4.6.1	Immunsuppression der Patienten.....	71
4.6.2	Korrelationsanalyse	74
5	<i>Diskussion</i>.....	77
6	<i>Literaturverzeichnis</i>.....	89
	<i>Anhang – Fragebogen</i>.....	96

Glossar und Abkürzungen

A.	arteria
ACR	akute zelluläre Rejektion
AK	Antikörper
AMR	Antikörper vermittelte Rejektion
AGEs	advanced glycation endproducts
BMI	body mass index
bzw.	beziehungsweise
c.a.	circa
CA	Carzinom
CD	cluster of differentiation
CD40 L	cluster of differentiation 40 Ligand
CMI	zellvermittelte Immunität
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurin Inhibitor
CsA	Cyclosporin
CsA-ME	Cyclosporin Mikroemulsion
CSII	kontinuierliche subcutane Insulin Infusion
Cu/Zn SOD	Kupfer-Zink-Superoxid Dismutase
d.h.	das heißt
dl	Deciliter
DM	Diabetes Mellitus
dzt.	derzeit
Epo	Erythropoetin
Ery	Erythrozyten
FKBP	FK-Bindungsprotein
GAD 65	Glutaminsäure-Decarboxylase 65
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	gastric inhibitory polypeptid
Hb	Hämoglobin
HbA 1c	glycosyliertes Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
HLA	human leucocyte antigen
HWI	Harnwegsinfekt
ICA – 512/IA- 2	islet accociated antigen 2
ICAM	interzelluläre Adhäsionsmoleküle
IDDM	insulin-dependent Diabetes Mellitus
IE	internationale Einheit
IFN	Interferon
Il	Interleukin
Il-2 R	Interleukin -2 Rezeptor
i.v.	intravenös
IMP	Inosinmonophosphat – Dehydrogenase
KHK	coronare Herzkrankheit
Leuko	Leukozyten
max.	Maximum
mg	Milligramm
MHC	major histocompatibility complex
MID	multiple tägliche Insulin Injektion

min.	Minimum
mmol	Millimol
MMF	Mycophenolat Mofetil
NK	natürliche Killerzellen
NTX	Nierentransplantation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
Pat.	Patient
PNTX	kombinierte Pancreas-Nieren - Transplantation
PTX	Pancreas-Transplantation
RANTES	regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted
SLR	Sirolimus
Tac	Tacrolimus
T1DM	Typ 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Typ II Diabetes Mellitus
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFRSF8	Tumornekrosefaktor - Rezeptor
TOR	targets of rapamycin
TX	Transplantation
UW	University of Wiskonsin
V.	vena
VCAM	vaskuläre Zelladhäsionsmoleküle
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: AMINOSÄURENSTRUKTUR DES PROINSULINS	5
ABBILDUNG 2: KOMBINIERTES PANCREAS – NIEREN – TRANSPLANTATION MIT ENTERALER DRAINAGE	12
ABBILDUNG 3: CHEMISCHE STRUKTUREN VON PREDNISOLON UND METHYLPREDNISOLON ..	20
ABBILDUNG 4: CHEMISCHE STRUKTUR VON CICLOSPORIN	22
ABBILDUNG 5: CHEMISCHE STRUKTUR VON TACROLIMUS	23
ABBILDUNG 6: CHEMISCHE STRUKTUR VON SIROLIMUS	24
ABBILDUNG 7: CHEMISCHE STRUKTUR VON MYCOPHENOLAT MOFETIL	25
ABBILDUNG 8: PANCREAS NACH ENTNAHME	29
ABBILDUNG 9: ENTERALE-DRAINAGE	30
ABBILDUNG 10: BLUTGRUPPE DER EMPFÄNGER / SPENDER	33
ABBILDUNG 11: ZEIT DER ERSTDIAGNOSE DES T1DM BIS ZUR PNTX IN JAHREN	33
ABBILDUNG 12: LEBENSQUALITÄT DER PATIENTEN VOR PNTX (PATIENTEN-ANGABEN) ...	52
ABBILDUNG 13: LEBENSQUALITÄT DER PATIENTEN NACH PNTX (PATIENTEN – ANGABEN)	54
ABBILDUNG 14: VERÄNDERUNGEN IM ROTEN BLUTBILD VOR DER PNTX IM VERGLEICH ZU NACH DER PNTX (STICHTAG 1. JULI 2009)	59
ABBILDUNG 15: MEDIANER GLUCOSEWERT IM VERLAUF	61
ABBILDUNG 16: HbA 1c-WERT VOR DER PNTX	62
ABBILDUNG 17: HbA 1c-WERT NACH PNTX (STICHTAG 1. JULI 2009)	63
ABBILDUNG 18: PANCREASPARAMETER	64
ABBILDUNG 19: IMMUNSEPPRESSIVA DER PATIENTEN DIREKT NACH PNTX UND DERZEIT (STICHTAG 1. JULI 2009)	73

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: SPENDERKOLLEKTIV	28
TABELLE 2: PATIENTENKOLLEKTIV	34
TABELLE 3: TRANSPLANTATIONEN DER PATIENTEN	35
TABELLE 4: AKTUELLE LABORWERTE DER PATIENTEN (STICHTAG 1. JULI 2009).....	50
TABELLE 5: ART DER INSULINTHERAPIE, HbA1c WERT UND HYPOGLYKÄMIEN UNTER EXOGENER INSULINGABE VOR PNTX (PATIENTEN-ANGABE).....	52
TABELLE 6: HAUPTGRÜNDE FÜR DIE LEBENSQUALITÄTVERBESSERUNG (PATIENTEN – ANGABEN).....	54
TABELLE 7: GEGENÜBERSTELLUNG DER T1DM- BEGLEIT- UND FOLGEERKRANKUNGEN BEI DEN PATIENTEN VOR DER PNTX UND VERBESSERUNG NACH DER PNTX (PATIENTEN – ANGABEN; STICHTAG 1. JULI 2009).....	56
TABELLE 8: VERBESSERUNG DER T1DM-BEGLEIT- UND FOLGEERKRANKUNGEN NACH DER PNTX ZU DEN VOR DER PNTX AUFGETRETENEN (IN PROZENT).....	57
TABELLE 9: GEGENÜBERSTELLUNG: BLUTBILD VOR PNTX VERSUS NACH PNTX (STICHTAG 1. JULI 2009)	58
TABELLE 10: NIERENWERTE VOR UND NACH DER PNTX (STICHTAG 1. JULI 2009).....	60
TABELLE 11: GLUCOSE- UND HbA 1c – WERTE VOR DER PNTX UND DERZEIT (STICHTAG 1. JULI 2009)	62
TABELLE 12: SUBJEKTIVES BEFINDEN DER PATIENTEN NACH PNTX (PATIENTEN – ANGABEN) ZU DEN AKTUELLEN (STICHTAG 1. JULI 2009) OBJEKTIVEN PANCREAS- UND KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL-WERTEN.....	65
TABELLE 13: SUBJEKTIVES BEFINDEN DER PATIENTEN NACH PNTX (PATIENTEN – ANGABEN) ZU DEN AKTUELLEN (STICHTAG 1. JULI 2009) OBJEKTIVEN NIEREN- LABORWERTEN.....	66
TABELLE 14: SUBJEKTIVES BEFINDEN DER PATIENTEN NACH PNTX (PATIENTEN – ANGABEN) ZU DEN AKTUELLEN (STICHTAG 1. JULI 2009) OBJEKTIVEN ANTIKÖRPER/AUTOANTIKÖRPER LABORWERTEN.....	68
TABELLE 15: SUBJEKTIVES BEFINDEN DER PATIENTEN NACH PNTX (PATIENTEN – ANGABEN) ZU DEN AKTUELLEN (STICHTAG 1. JULI 2009) OBJEKTIVEN LABORWERTEN DER IMMUNOLOGIE.....	69

TABELLE 16: SUBJEKTIVES BEFINDEN DER PATIENTEN NACH PNTX (PATIENTEN – ANGABEN) ZU DEN AKTUELLEN (STICHTAG 1. JULI 2009) OBJEKTIVEN PARAMETERN DES OXIDATIVEN STRESS	71
TABELLE 17: IMMUNSUPPRESSION DIREKT NACH PNTX	72
TABELLE 18: NEBENWIRKUNGEN UNTER IMMUNSUPPRESSION DIREKT NACH PNTX (PATIENTEN-ANGABEN)	73
TABELLE 19: DERZEITIGE NEBENWIRKUNGEN DER PATEINTEN UNTER IMMUNSUPPRESSION (PATIENTEN-ANGABEN)	74
TABELLE 20: KORRELATIONEN ZU DEN AKTUELLEN (STICHTAG 1. JULI 2009) PANCREAS-UND KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL–WERTEN	75
TABELLE 21: KORRELATIONEN ZU DEN AKTUELLEN (STICHTAG 1. JULI 2009) WERTEN (ANTIKÖRPER/AUTOANTIKÖRPER, IMMUNOLOGIE UND OXIDATIVER STRESS).....	76

1 Einleitung

1.1 Einführung

Der Typ I Diabetes Mellitus (T1DM) ist definiert als eine Form der Glucosestoffwechselstörung mit Hyperglucose mit einer Nüchtern - Plasmaglukose gleich oder größer von 120 mg/dl oder eine Plasmaglukosekonzentration bei gelegentlicher Messung gleich oder größer 200 mg/dl. Die Spätkomplikationen des Diabetes sind zahlreich, wie z. B. Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie ⁽¹⁾, welche infolge der mikrovaskulären Veränderungen aufgrund der Hyperglykämie entstehen.

Patienten, die an T1DM leiden und als Spätkomplikation eine (prä-) terminale Niereninsuffizienz aufzeigen, können sich einer kombinierten Pancreas-Nieren Transplantation (PNTX) unterziehen. Eine PNTX wird bei solchen Patienten als Therapie der Wahl angesehen. ⁽²⁾ Für die Patienten tritt hiermit eine immense Verbesserung der Lebensqualität ein und außerdem können die Patienten auch vom ständigen Blutzuckermessen, den Insulininjektionen und von der Dialysetherapie befreit werden. ^(3, 4, 5, 6, 7) Des weiteren konnte gezeigt werden, dass sich durch diese Therapieoption ein Teil der diabetischen Spätkomplikationen zurückbildet und es somit zu einer nochmaligen Steigerung der Lebensqualität kommt. ^(4, 8, 9)

1966 fand die erste erfolgreiche PNTX in Minnesota statt. ^(10, 11) Es wurde aufgezeigt, dass eine solche Operation technisch möglich und eine Glucosekontrolle ohne exogen zugeführtes Insulin möglich ist. Die PNTX etablierte sich durch die endogene Insulinsekretion mit einem normalen physiologischen feedback Mechanismus. ⁽³⁾

Bei der damaligen Operation wurde das Pancreas als eine duct-ligated Graft transplantiert und Obstruktionen des Ductus führten zu akuten Pancreatiden. Auch die zusätzliche Schwierigkeit bei der Kontrolle der exokrinen Pancreassekretion hatte dann in Folge zu vielen Variationen in der operativen Technik geführt. Cook et al fertigte in den frühen 80er Jahren eine direkte Blasendrainage, welche von Sollinger zu einer side-to-side Anastomose zwischen einem Segment vom Duodenum und der Blase modifiziert wurde. ⁽²⁾

Seither wurde an der chirurgischen Technik weiter gearbeitet und auch die Immunsuppression wurde im Laufe der Zeit deutlich weiter entwickelt. Heute ist die

PNTX die häufigste durchgeführte Pancreastransplantation bei Patienten mit T1DM und (prä-) terminaler Niereninsuffizienz. Kein Therapieverfahren in der T1DM-Behandlung kann solche Erfolge, wie sie bei der PNTX gezeigt werden konnten, erzielen. Die guten Ergebnisse umfassen unter anderem den kompletten Verzicht auf exogene Insulinzufuhr und die gleichzeitige Befreiung von der Dialyse.⁽¹²⁾

Des Weiteren ist die Lebenserwartung der Patienten nach einer PNTX im Vergleich zu Patienten auf der Warteliste, laut einiger Autoren aufgrund der Normoglykämie, um 15 Jahre verlängert.⁽⁷⁾

Am Transplantationszentrum der Universitätsklinik Graz wurde die erste PNTX am 15.10.2001 durchgeführt und seit dem wurden bis zum Stichtag (1. Juli 2009) dieser retrospektiven Studie 15 PNTX vollzogen.

1.2 Typ I Diabetes Mellitus

Der T1DM gehört zu einer Gruppe von metabolischen Erkrankungen, die mit Hyperglykämie einhergeht. Der T1DM ist ein insulinabhängiger Diabetes und wird folgedessen auch insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) genannt.⁽¹⁾

Die Prävalenz ist steigend und geographische Unterschiede in der Häufung sind zu verzeichnen. Man nimmt an, dass es aufgrund der unterschiedlichen ethnischen Gruppen in geographischen Regionen und deren human leucocyte antigen (HLA) - Allele in Zusammenhang gebracht werden kann.

Auf dem Chromosom 6 befindet sich die HLA Region welche die major histocompatibility complex (MHC) Klasse II Proteine bildet. Lange wurde angenommen, dass HLA-DRB1 und HLA-DQB1 den stärksten Einfluss haben, jedoch wurden auch Assoziationen mit HLA-B*43:01 und HLA-A entdeckt.⁽¹³⁾

In einer anderen Studie wurde herausgefunden, dass der DR3-DQ8-A1 Haplotyp ein signifikant geringeres Risiko für T1DM als andere DR3 Haplotypen hat.⁽¹⁴⁾

Zum T1DM kommt es durch Zerstörung der Beta-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas mit darauf folgendem absoluten Insulinmangel. Hierbei wird bei der Entstehung des Krankheitsbildes unter anderem eine immunologische (1a) und eine idiopathische (1b) Form unterschieden.^(15, 16, 17, 18)

Angenommen wird, dass es sich bei der Entstehung der immunologischen Form (Ia) um ein Zusammenspiel von genetischen, umweltbedingten und immunologischen Einflüssen handelt, wo es letztendlich zur Zerstörung der pancreatischen Beta-Zellen und damit einhergehenden Insulindefizit kommt. Der Autoimmunprozess soll durch infektiöse und / oder umweltbedingte Reize ausgelöst werden. Bekannte auslösende Viren sind vor allem Coxsackie-, Entero-, Masern-, Mumps- und Rötelviren. ^(16, 17, 19, 20, 21, 22)

Es kommt zu einer Infiltration der Pancreasinseln von Lymphozyten mit einer darauf folgenden Insulitis. ⁽¹⁹⁾ Es wird davon ausgegangen, dass der T1DM durch zytotoxische T-Helfer 1-Zellen dominierenden Immunreaktion hervorgerufen wird. Über T-Helfer 1-Zellen entwickelt sich mit Interleukin-2 (IL-2) und Interferon γ (IFN γ), den zytotoxischen Lymphozyten mit Perforin und Makrophagen mit Interleukin-1 (IL-1), Tumornekrosefaktor α (TNF α) und NO eine destruktiven Insulitis.

Nachdem die Beta-Zellen zerstört sind, flammt die Entzündung ab und es folgt eine Atrophie der Inselzellen. ⁽²⁰⁾

Der Autoimmunprozess zielt vor allem auf die pancreatischen Inselproteine sowie auch auf Insulin sowie Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD) und islet associated antigen 2 (ICA-512/IA-2) ab. ^(8, 16, 17, 23)

Die anderen Inselzelltypen wie Glukagon produzierende Alpha-Zellen, pankreatisches Polypeptid produzierende Zellen und Somatostatin produzierende Delta-Zellen werden von der Autoimmunreaktion nicht beeinflusst.

Der T1DM wird erst symptomatisch, wenn bereits 80 % oder mehr der Betazellen zerstört sind. ^(23, 24) In der Klinik manifestiert sich der T1DM zum Teil mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Leistungsminderung und Müdigkeit.

Als Symptome der Hyperglykämie und der Störung im Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes sind hauptsächlich Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und nächtliche Wadenkrämpfe zu erwähnen. ⁽¹⁾

Die Spätfolgen bzw. Folgeerkrankungen des T1DM sind ähnlich dem Typ II Diabetes Mellitus. Hierbei kann man eine Einteilung in vaskuläre und nicht vaskuläre Spätfolgen treffen, wobei man vaskuläre Folgeerkrankungen wiederum in Mikro- und Makroangiopathien gliedern kann.

Zu den mikrovaskulären Spätkomplikationen zählt man unter anderem die diabetische Retinopathie, Nephropathie und die Neuropathie. ⁽¹⁶⁾

Zu diesen Krankheitsbildern kommt es durch die nicht enzymatische Glycosylierung zellulärer Proteine mit der Bildung von advanced glycation endproducts (AGEs) mit

einhergehender Verdickung der kapillären Basalmembran,⁽²⁵⁾ wobei das Ausmaß dieser Spätkomplikationen mit der Dauer des T1DM korreliert.⁽²⁴⁾

Zu den makrovaskulären Spätfolgen mit erhöhtem Risiko zählt man unter anderem die coronare Herzkrankheit (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und die zerebrovaskuläre Insuffizienz.^(16, 26)

Zu den Hauterscheinungen unter den Folgeerkrankungen kann man z. B. Pruritus, bakterielle/mykotische Hautinfektionen und Necrobiosis lipoidica rechnen. Störungen im Lipidstoffwechsel mit Erhöhung der Triglyceride und Senkung des HDL Cholesterin werden häufig aufgezeichnet.

Das Insulin selbst ist ein anaboles Sekretprotein und es ist das einzige Hormon, das die Blutglucosekonzentration zu senken vermag. Insulin trägt als Vorstufe Präpro-Insulin, mit 104 Aminosäuren, ein Signalpeptid. Dieses Signalpeptid hat die Aufgabe, die Peptidkette in das Endoplasmatische-Retikulum zu lenken. Hier wird dieses abgespalten und über Disulfidbrücken das Pro-Insulin mit 84 Aminosäuren gebildet.

Im Golgi-Apparat wird das Pro-Insulin in Vesikeln, Beta-Granula, aufgearbeitet. Hier wird auch das C-Peptid als Rest 31 bis 63 proteolytisch herausgespalten. Nun besteht das Insulin aus 2 Restketten, der A-Kette (21 Rest) und der B-Kette (30 Rest). Monomeres Insulin besteht aus 51 Aminosäuren und hat eine molekulare Masse von 5,5 kDa.

Das Insulin wird zusammen mit dem C-Peptid bis zum Reiz bzw. bis zur Ausschüttung im Golgi-Apparat gespeichert.⁽²⁴⁾ Eine Ausschüttung des Insulins erfolgt durch die Höhe der Glucosekonzentration im extrazellulären Raum, ab 4mmol/l. Bis zu einer Glukosekonzentration von ca. 15 mmol/l wird eine Proportionalität zwischen der ausgeschütteten Insulinmenge und der Glucosemenge gesehen.

Auch andere Verbindungen sind in der Lage die Insulinsekretion zu stimulieren oder zu hemmen. Eine Hemmung der Insulinfreisetzung findet durch Somatostatin, Adrenalin und Noradrenalin statt. Zu einer Förderung der Insulinabgabe kommt es vor allem durch gastric inhibitory polypeptid (GIP) sowie hohen Fettsäuren, Aminosäuren und Ketonkörper im Blut.^(21, 27)

Bei stoffwechselgesunden Menschen werden täglich etwa 30 bis 50 internationale Einheiten (IE) Insulin von den Beta-Zellen sezerniert. Der gesamte Insulinvorrat des Pankreas liegt bei ca 10 mg = 250 IE, für rund 5 Tage.

Als Erfolgswellen des Insulins können Skelettmuskelzellen, Fettzellen und Leberzellen angesehen werden. Bei der Insulinwirkung in den Erfolgswellen erfolgt in der Leber und im

Skelettmuskel einer Aktivierung der Glykogen-Biosynthese, parallel dazu werden Glykogen-Abbau und Glukoneogenese gehemmt. Im Fettgewebe sinkt die Lipolyse und die Liponeogenese steigt hingegen. ⁽²⁴⁾

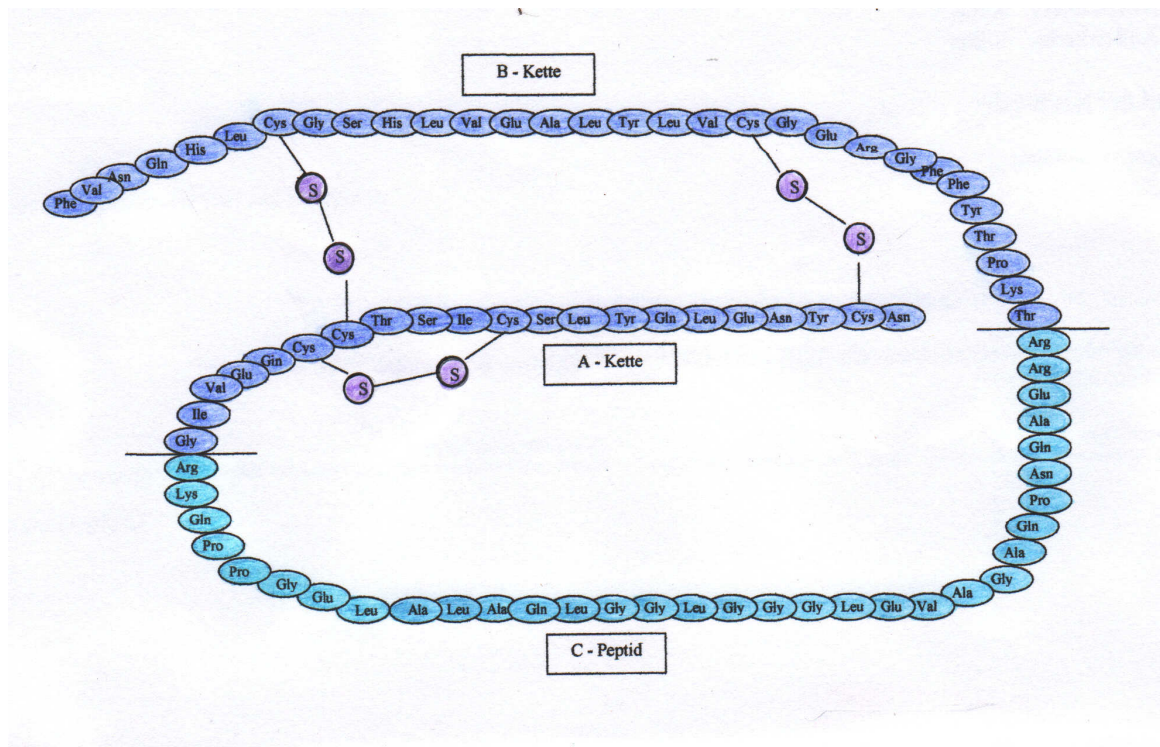


Abbildung 1: Aminosäurenstruktur des Proinsulins

in Anlehnung an Karlson P, Doenecke D, Koolman J. Biochemie. 14. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1993. S 40

Die Sekretion von C-Peptid und Insulin findet in äquimolaren Mengen statt. Das C-Peptid wird jedoch in vernachlässigbarer Menge in der Leber metabolisiert. ⁽²⁸⁾

Im Serum findet sich auf molarer Basis eine drei- bis fünffach höhere Konzentration als vom Insulin und aus diesem Grund kann die Leistung der Inselzellensekretion besser durch den C-Peptid-Wert als anhand des Insulinwertes beurteilt werden. ⁽²⁹⁾

In einer Vergleichsstudie mit T1DM Patienten wurde in einer Gruppe Insulin und C-Peptid, in der Vergleichsgruppe nur Insulin verabreicht. Das Ergebnis nach einem Monat

war, dass in der Gruppe mit Insulin und C-Peptid-Gabe das glycosylierte Hämoglobin (HbA 1c) und die Fructosamine signifikant niedriger waren.

Als Langzeitparameter um Hyperglykämien und den Therapieerfolg einer T1DM-Therapie zu beurteilen, wird eine HbA 1c Bestimmung angewendet.

HbA 1c, oder glycosyliertes Hämoglobin, ist eine Form des Hämoglobins, welche vorrangig zur Langzeit-Bestimmung des Plasmaglucosespiegels verwendet wird. Es kommt zu einer Glycosylierung in Abhängigkeit der Glucosekonzentration, d.h. einer nicht enzymatischen Reaktion zwischen dem Protein und der Glucose. Das glycosylierte Protein in seinem Anteil der Gesamtmenge ist direkt proportional zur Glucosekonzentration über den Zeitraum und zur Halbwertszeit des Proteins im Organismus.

Von den Beta-Zellen des Pancreas wird neben Insulin (und C-Peptid) in äquimolarem Anteil dazu auch Amylin freigesetzt. Amylin ist ein Polypeptid mit 37 Aminosäuren. Amylin hat unter anderen physiologischen Wirkungen auch eine senkende Wirkung auf postprandiales Glukagon und postprandialer Glucose. Eine Verminderung der postprandialen Glucose ist essenziell, da postprandiale Hyperglykämien mit einem erhöhten Risiko von mikro- und makrovaskulären Komplikationen assoziiert werden. ^(30, 31)

Der T1DM unterscheidet sich aufgrund des absoluten endogenen Insulinmangels vom Typ II Diabetes Mellitus (T2DM). Bei diesem Diabetes Typus besteht ein relativer Insulinmangel meist infolge eines anfänglichen Hyperinsulinismus im Rahmen eines metabolischen Syndroms - in dessen weiterer Folge es zu einer peripheren Insulinresistenz kommt. Die Betazellen des Pancreas sind beim T2DM nur mäßig vermindert. ⁽²⁴⁾

1.3 Therapieoptionen des T1DM

Da es beim T1DM zu einem absoluten endogenen Insulinmangel kommt, gilt die exogene Gabe von Insulin nach Diagnosestellung als Grundlage der Therapie. Als Ziel der DM-Therapie gilt es die Hyperglykämie, die assoziierten Symptome und die DM-Spätfolgen unter Kontrolle zu bringen. Der Patient sollte des weiteren an Diabetesschulungen teilnehmen und körperliche Bewegung ausüben. ⁽²⁴⁾

An einer Verbesserung bzw. einer Erleichterung der DM-Insulin-Therapie wird laufend gearbeitet und somit werden auch andere Therapieformen erprobt. Von der pharmakologischen Seite aus wird zusätzlich an oralen (HIM 2), inhalativen oder nasal anwendbaren Insulinpräparaten geforscht um die multiplen Insulininjektionen zu vermeiden. An einem künstlichen endokrinen Pancreas mit kontinuierlich arbeitender Insulinpumpe mit Glukosesensor und Mikrocomputer, mit feed back regulierter Insulinabgabe (closed loop system) wird gearbeitet. ^(23, 32)

Neueste Ziele in der DM-Therapie sind eine immunmodulatorische Prävention des T1DM sowie eine Umprogrammierung von Leberzellen zur Insulinproduktion. ^(17, 19)

1.3.1 Insulintherapie

Da es beim T1DM zu einem absoluten endogenen Insulinmangel, durch die Zerstörung der Beta-Zellen des Pancreas kommt, ist eine exogene Zufuhr von Insulin von Beginn der Erkrankung an nötig. Ziele der Insulinsubstitution sind unter anderem die Hyperglykämie zu reduzieren, ein Coma diabetikum zu verhindern und Spätkomplikationen des Diabetes entgegen zu wirken. ⁽¹⁷⁾

Das Insulin wurde einst hauptsächlich über verschiedene Säugetierspezies gewonnen, da es sich von seiner Wirkung her zum menschlichen Insulin nicht unterscheidet und nur geringe Unterschiede in der chemischen Struktur aufweist.

Beim Rinder-Insulin sind 3 Aminosäuren abweichend und das Schweine-Insulin unterscheidet sich nur durch eine Aminosäure im Vergleich zum Human-Insulin.

Die Insulinherstellung aus Bauchspeicheldrüsen von Schlachttieren konnte den Weltbedarf an Insulin jedoch nicht mehr decken, sodass eine gentechnische Methode zur Gewinnung von Insulin entwickelt wurde. Hierbei wird über Bakterien, meist *Escherichia coli*, eine A- und B-Kette mit einer Aminosäure-Sequenz produziert, welche dem genauen Aufbau des menschlichen Insulins entspricht. Diese genetisch modifizierten Insuline lassen Veränderungen in den pharmakologischen Eigenschaften, durch entsprechende Modifikationen, zu. Durch Modifikation der Darreichungsform des Insulins oder Veränderung der Aminosäure-Sequenz des Insulins kann der Zeitverlauf der Abdiffusion des Insulins aus dem subcutanen Depot gesteuert werden.

Eine Einteilung der Insulinpräparate kann nach Wirkungseintritt und Wirkungsdauer getroffen werden.

Normal-Insulin bzw. Alt-Insulin hat einen maximalen Plasmapiegel ca. 100 Minuten nach der Injektion und eine Wirkungsdauer von rund 5 Stunden.

Bei einem Depot-Insulin wird die Resorptionsgeschwindigkeit verlangsamt, mittellangwirksame als Intermediär-Insuline mit einer Wirkdauer von 12 bis 24 Stunden und langwirksame Präparate als Langzeit-Insuline mit einer Wirkdauer von 24 Stunden und länger. Es werden auch Kombinations-Insuline mit Normal-Insulin und Depot-Insulin angeboten. Zusätze wie Zink, Eiweiß oder eine grob-kristalline Zubereitung können eine Verzögerung der Resorptionsgeschwindigkeit entstehen lassen. Bei den mittellangwirksamen Insulinen handelt es sich um Zink-, Protamin-, Globin-Insuline. Die Langzeit Präparate sind grob-kristallin Insuline. ⁽³³⁾

Als Therapieformen des T1DM kann man die konventionelle von der intensivierten Insulintherapie unterscheiden. Die konventionelle Therapie wird zurzeit eher vernachlässigt, da es sich bei dieser Therapieform um ein starres Schema mit morgendlicher (2/3), abendlicher (1/3) Insulingabe und die zusätzliche Gabe von Kombinationspräparaten zu den Mahlzeiten handelt.

Bei der intensivierten Insulintherapie handelt es sich um ein flexibles Schema nach Basis-Bolus-Prinzip. Es wird ein Insulinbasisspiegel mit einem Intermediärpräparat geschaffen und zusätzlich zu den Mahlzeiten wird ein Normal-Insulin verabreicht und ist somit physiologischer. ⁽¹⁷⁾

Bei allen exogen verabreichten Insulinen besteht jedoch ein physiologischer – pharmakologischer Unterschied zwischen exogen zugeführtem und endogen freigesetztem Insulin. Das körpereigene Insulin wird über die Pfortader direkt zur Leber transportiert, ihr wird es zu erst angeboten und rund 50% davon werden von der Leber entnommen. ⁽³⁴⁾

Nach exogener Zufuhr des Insulins erhält die Leber schließlich einen zu geringen Teil. Dadurch wird die Leber benachteiligt und es wirkt sich auf den Glucose-Stoffwechsel nicht günstig aus.

Somit gilt die multiple tägliche Insulin-Injektionen (MID)–Substitutionstherapie nicht als identisch mit der endokrinen Insulinproduktion. Als Komplikationen der MID sind neben den häufigen Hypoglykämien mögliche Lipodystrophie an den Injektionsstellen und eventuell eine Bildung von Insulinantikörper (welches bei Human-Insulin selten vorkommt). ⁽³³⁾

Eine Insulinpumpentherapie stellt zu MID eine Alternative dar. Von der Pumpe aus wird eine kontinuierliche Basalrate meist mit Normal-Insulin abgegeben. Zu den geplanten Mahlzeiten wird von dem Patienten die Pumpe programmiert und es entsteht ein individueller Bolus. Diese kontinuierlichen subcutanen Insulin-Infusionen (CSII) haben den Vorteil durch die Basalrate und dem individuellen Bolus die physiologische Tätigkeit des Pankreas nach zu ahmen. Ein weiterer Vorteil dieser Insulinpumpen liegt in der Blut-Glucose-Messung, denn es ist eine geringe Menge an Blut (2-10 µL) nötig, mit einem schnelleren Ergebnis und eine Blutgewinnung für die Messung kann bei diesen Systemen auch an anderen Stellen als über die Fingerspitze erfolgen. ⁽¹⁶⁾

Bei den Langzeitresultaten von CSII gegenüber MID konnte bei einer CSII-Gruppe ein niedrigerer HbA 1c Wert und eine geringe Rate an Hypoglykämien im Langzeitverlauf verzeichnet werden. ^(35, 36)

Nachteile dieser Insulinpumpe können lokale Infektionen, eine Entgleisung ins Koma bei blockiertem Insulinfluss und eine erhöhte Hypoglykämiegefahr bei ungenügender Blutzuckerselbstkontrolle sein. ⁽³³⁾

Eine exogene Zufuhr von Insulin zur Kontrolle bzw. Einstellung des Blutzuckers ist aber oft nicht optimal, da es häufig zu Hypoglykämien kommen kann und die T1DM-Spätkomplikationen nicht zur Gänze vermieden werden können. ⁽³⁾

1.3.2 Patientenschulung, körperliche Betätigung und Ernährung

Eine Diabetesschulung sollte über die Diabetesbehandlung wie Blutzuckerkontrolle und korrekte Insulingabe sowie über das Verhalten bei Hypoglykämien aufklären und Informationen über die Wichtigkeit der richtigen Ernährung und der körperlichen Betätigung beinhalten.

Eine körperliche Aktivität erhöht die Sensitivität der Muskeln für Insulin und meist sinkt der Blutzuckerspiegel während und nach der Bewegung. Patienten mit T1DM sind bei körperlicher Bewegung sowohl für Hyper- als auch für Hypoglykämien anfällig. Dies hängt vom Ausgangsblutzuckerwert, der zirkulierenden Insulinmenge und der sportbedingten Katecholaminfreisetzung ab. ⁽³³⁾

Die Ernährungstherapie ist ein wichtiger Bestandteil der Diabetestherapie. Die Gesamtkalorien der Kost sollten sich aus 10 bis 35 % Eiweiß, 20 bis 35 % Fett und 45 bis 65 % Kohlenhydrate zusammensetzen.

Bei diabetischer Nephropathie soll auf eine eiweißarme Ernährung geachtet werden, da es durch viel Protein zu einer Steigerung des renalen Blutflusses sowie zu einer Erhöhung des intraglomerulären Filtrationsdruckes kommt und die Proliferation der Mesangialzellen gefördert wird. Wird die Proteinzufuhr verringert, kommt es zu einer Abnahme der glomerulären Filtration und damit der Ausscheidung von Albumin.

Bei den Fetten wäre ein hoher Anteil an ungesättigten Fettsäuren von Vorteil und bei zusätzlichen Fettstoffwechselstörungen sollte der Fettanteil der Gesamtkalorien auf unter 25 % gesenkt werden. ⁽²⁴⁾

1.3.3 Alternative Therapieoptionen

Die Inselzell-Transplantation ist eine Behandlungsmethode die erste Erfolge nach der Einführung des Edmonton Protokolls erreichen konnte. ⁽³⁷⁾ Patienten benötigten zum Teil nach der Inselzell-Transplantation bis zu einem Jahr lang keine exogene Insulinzufuhr. Die Vorteile der Inselzell-Transplantation liegen bei einer relativ gering Invasivität und der physiologischen Nachahmung des Pancreas durch die Inselzellen, wie es ansonsten nur bei einer Pancreas–Organtransplantation möglich ist. ⁽³⁸⁾

In einer Studie von Fiorina et al mit einer Nieren-Inselzell-Transplantations- und einer Niere-Pancreas-Transplantations-Gruppe kam es in der Nieren-Inselzell-Transplantations–Gruppe zu einer mittleren Insulinunabhängigkeit von $21,0 \pm 4,2$ Monaten. Hier wurden ein Jahr nach erfolgter Nieren-Transplantation die Inselzellen unter Lokalanästhesie über einen perkutanen Zugang in die Portalvene injiziert. ⁽³⁹⁾

Gerber veröffentlichte 2008 eine Studie mit zwei verschiedenen Therapie-Gruppen, Nieren-Inselzell-Transplantation und Niere-Pancreas-Transplantation. Er stellte fest, dass es in der Nieren-Inselzell-Gruppe zu einer viel geringeren Insulinunabhängigkeit auf Langzeit im Vergleich zur PNTX-Gruppe kam. Die Nierenfunktion war in beiden Gruppen jedoch gleich. ⁽⁴⁰⁾

Jedoch ist die Inselzell-Transplantation vor allem durch die Verfügbarkeit von Spenderorganen sowie den Schwierigkeiten in der Isolation der Zellen in großen Mengen

von einer Pancreas, die Empfindlichkeit der bearbeiteten Beta-Zellen und Alloimmunität limitiert.⁽²³⁾

Weitere neue Ansätze in der T1DM–Therapie verfolgen eine immunmodulatorische Prävention des T1DM sowie einer Regeneration der insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pancreas. Es wird versucht die Autoimmunreaktion zu verhindern bzw. aufzuhalten, die zur Zerstörung der Beta-Zellen des Pancreas führt.⁽²³⁾ Weitere Ansätze liegen in einer Gentherapie mit dem Versuch der Umprogrammierung von Leberzellen zur Insulinproduktion⁽¹⁷⁾ sowie einer Stammzellen–Therapie aus hämatologischen oder mesenchymalen Stammzellen.⁽⁴¹⁾ Pharmakologisch wird an Oral-Insulin (HIM 2)⁽³²⁾, inhalativen oder nasal anwendbaren Insulinpräparaten gearbeitet.

Ein weiterer Ansatz liegt in der Erarbeitung eines künstlichen endokrinen Pancreas bestehend aus einem geschlossenen Pumpensystem (closed loop system) mit Glukosesensor und kontinuierlich berechneter und abgeglicherer (feed back regulierte) Insulinabgabe.⁽³⁶⁾

1.3.4 Pancreastransplantation

Die Pancreastransplantation (PTX) ist umstritten, da es sich nicht um einen lebensrettenden Eingriff handelt, es jedoch durch die Transplantation (TX) zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und in der Langzeitprognose von T1DM kommt. Außerdem dürfen die durch die lebenslange Immunsuppression möglichen Spätkomplikationen, wie erhöhte Infektanfälligkeit und Karzinomrisiko nicht außer Acht gelassen werden.

Doch stellt dieses Verfahren derzeit die Therapie der Wahl bei T1DM Patienten mit (prä-) terminaler Niereninsuffizienz dar.^(34, 38, 42, 43)

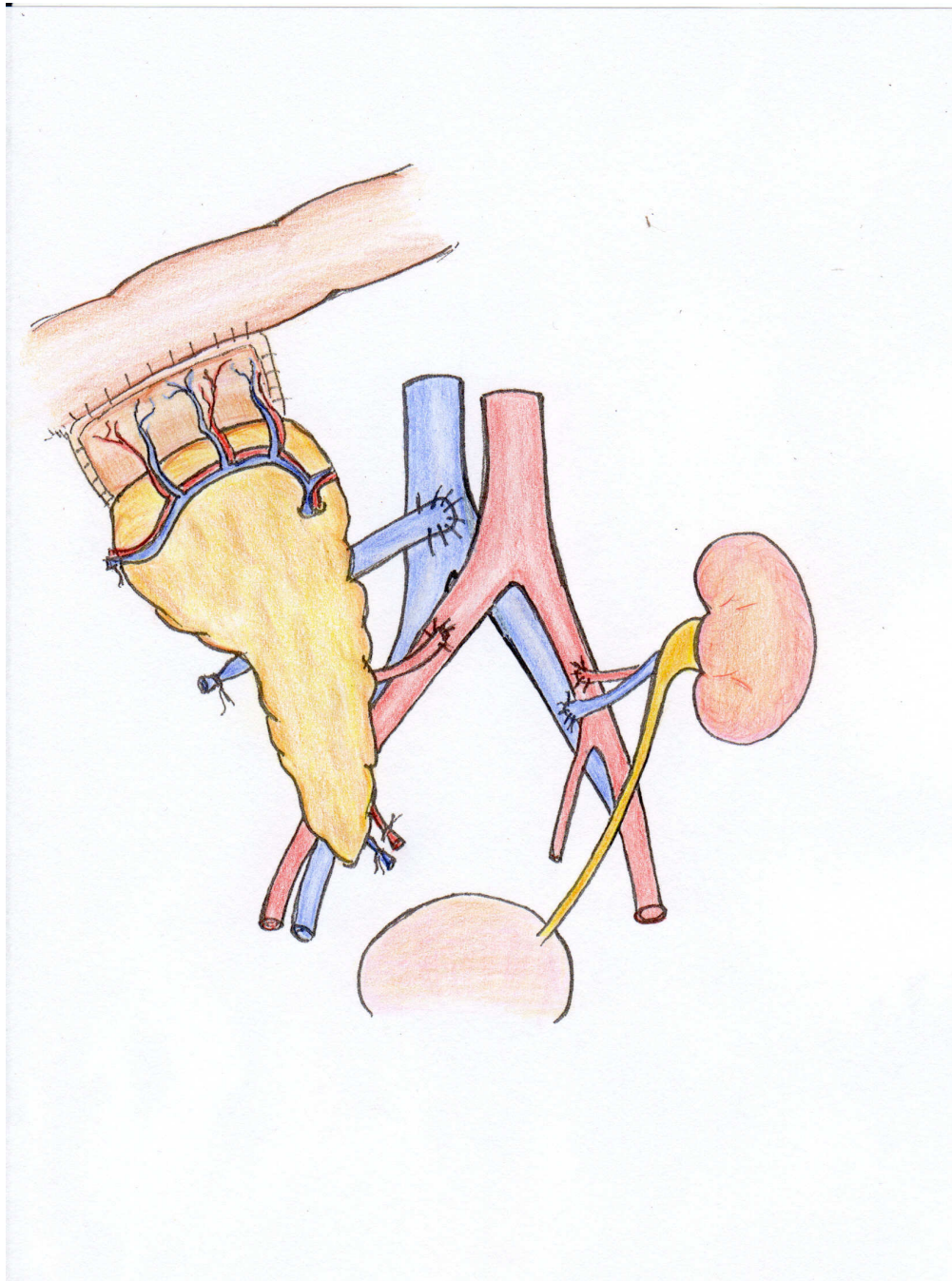


Abbildung 2: Kombinierte Pancreas – Nieren – Transplantation mit enteraler Drainage

Arten der Pancreastransplantation:

- isolierte Pancreas-Transplantation (PTX)
- sequenzielle Pancreas-Transplantation (Pancreas nach erfolgreicher Nieren-Transplantation)
- kombinierte Pancreas-Nieren-Transplantation (PNTX)

Die Indikation zu einer isolierten PTX ist bei einem instabilen T1DM mit gravierenden oder rasch progredienten diabetischen Spätkomplikationen jedoch ohne Nephropathie gegeben.⁽³⁾ Die meisten PTX werden mit Organen von hirntoten Spendern durchgeführt. Als Indikation einer sequenziellen PTX wird eine zuvor durchgeführte Nierentransplantation (NTX) mit stabiler Graft Funktion, keiner Abstoßungsreaktion in den letzten drei Monaten und einer guten Verträglichkeit der Immunsuppression bei einem nicht einstellbaren T1DM oder bei progredienten Begleiterkrankungen gesehen.

Der Vorteil kann bei der sequenziellen PTX in der bereits vorhandenen Immunsuppression des Patienten, wenn dann das Pankreas transplantiert wird, gesehen werden. Faktoren, welche eventuell als Nachteile gesehen werden könnten, sind: Organe von zwei verschiedenen Spender und zwei Operationen.

Zu den Indikationen für eine PNTX zählt man eine (prä-) terminale Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin-Clearance von unter 20 ml/min bei T1DM Patienten oder aber auch bei (prä-) terminaler Niereninsuffizienz bei C-Peptid negativem T1DM.

Zu den Erfolgen einer PNTX kann man eine dauerhafte Normoglykämie mit physiologischen Glucosemetabolismus ohne exogener Insulinzufuhr und ohne Hypoglykämien zählen. Weitere Ergebnisse einer PNTX sind die Dialysefreiheit, ein Aufhalten und eine Verbesserung der Spätkomplikationen und vor allem die enorme Lebensqualitätsverbesserung für den Patienten.^(4, 6)

PNTX-Patienten haben eine um 15 Jahre verlängerte Lebenserwartung als Patienten mit T1DM ohne TX und auch das Überleben nach einer PNTX ist im Vergleich zu einer alleinigen NTX bei T1DM Patienten um 10 Jahre verlängert.⁽⁷⁾

Zu den Frühkomplikationen nach der PTX zählt man vor allem eine akute Abstoßung, des weiteren eine venöse oder arterielle Thrombose, eine pancreatische Fistel, Hämatome, Abszesse, Transplantatpancreatitis, Anastomoseninsuffizienzen, Blutungen, Peritonitis und einen Ileus, sowohl paralytisch als auch mechanisch.

Spätpostoperative Komplikationen können eine chronische Abstoßung, eine chronische Transplantatpancreatitis, pancreatische Pseudozyste, infizierte Pankreaszyste, Bridenileus, Harnwegsinfekt, Dysurie oder Hämaturie sein.

Die Abstoßreaktion des Pankreas ist schwer zu diagnostizieren, denn eine Punktion des Pankreas wird nicht empfohlen, da es zu einer Pankreasfistel kommen kann. Ein Anstieg von Plasmaamylase und -lipase und eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels kann

möglicherweise ein Hinweis auf eine Abstoßung sein. Bei einer isolierten PTX empfiehlt es sich bei der Operation eine Blasendrainage anzulegen, da eine Urinamylasebestimmung als Marker für die Transplantatfunktion dienen kann. ⁽⁴⁴⁾

Bei einer PNTX tritt die Abstoßreaktion meist sowohl in der Niere als auch im Pankreas auf und kann durch eine Erhöhung der Nierenretentionswerte (Harnstoff und Kreatinin) und der Möglichkeit einer Nierenbiopsie leichter und schneller diagnostiziert und therapiert werden.

Die Auswahl der Pankreas Spender ist einer der wichtigsten Bestandteile einer erfolgreichen PTX. ⁽⁶⁾ Der ideale Spender sollte maximal 40 Jahre alt und schlank sein. Ein Spenderalter von 40 Jahren oder älter hängt mit einem reduzierten Pankreas Graft Überleben zusammen. Aufgrund dessen wurde das Spenderalter im Jahr 1998 von 55 auf 40 Jahren reduziert. ⁽⁴²⁾ Es sollte kein Diabetes Mellitus (DM) oder Alkoholismus vorliegen, sowie kein Pankreas- oder Duodenaltrauma. Generelle Kontraindikationen einer Organspende sind HIV, eine akute Infektion und Malignität.

Des weiteren ist die medizinische Vorgeschichte, die Vitalparameter, ein aktuelles Labor mit Pankreasfragmente, die Dauer des Intensivaufenthaltes sowie die Hirntod - Ursache des Spenders wichtig. Eine visuelle und palpatorische Inspektion des Organs von einem Transplantationschirurgen wird als essenziell angesehen, da das Pankreas umfassend auf die Qualität und Anatomie beurteilt werden kann sowie unvorteilhafte Eigenschaften, wie eine mögliche Fibrose, ein akutes Trauma und Cysten erkannt werden können. ⁽³⁾

1.4 Immunologie

Bei einer TX sind die immunologischen Aspekte des HLA -Systems oder auch MHC - Systems zu beachten. Die Aufgabe des HLA-System ist das Erkennen von körperfremd und körpereigen sowie die Antigenpräsentation an T-Zellen. Es sind Transmembranproteine mit einem C-terminalen cytoplasmatischen, einem transmembranen- und einem größeren extrazellulären Anteil, welche alle glycosyliert sind. ⁽⁴⁵⁾ Die HLA-Gene sind auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6p21 - 6p23 lokalisiert und werden kodominant nach den Mendel-Regeln vererbt.

Es sind zwischen über 100 für HLA-B und über 160 Allele für HLA-DR B1 beschrieben und somit weisen die HLA einen großen Polymorphismus auf.

Das HLA-System wird in drei Molekülklassen eingeteilt, welche sich in ihrer Struktur, Funktion und Zellverteilung unterscheiden. HLA-Klasse I und II Moleküle sind Glycoproteine und Klasse III HLA Moleküle steuern bestimmte Serumproteine.

Klasse I HLA Moleküle befinden sich auf allen kernhaltigen Zellen, jedoch in unterschiedlicher Dichte. Sie bestehen aus zwei Polypeptidketten, einer hochvariablen α -Kette welche aus drei Domänen ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$) besteht und einer konstanten, der β -Kette aus $\beta 2$ -Mikroglobulin, welches auf dem Chromosom 15 codiert wird.

Die codierende Genregion der HLA-Klasse I Moleküle sind A, B, C und andere (HLA-E, F, G, J) Sie binden endogene Peptide und präsentieren diese an der Zelloberfläche dem T-Zell-Rezeptor. Mit einer spezifischen Sequenz im Aminosäurenbereich von 240 bis 245 interagieren sie mit dem cluster of differentiation (CD) -8 Molekül von zytotoxischen CD-8 positiven T-Zellen. ^(46, 47, 48)

Eine Abwehrreaktion wird ausgelöst, wenn die Proteine als fremd angesehen werden bzw. als fremd erkannt werden oder durch eine Veränderung in der Dichte der HLA I Moleküle über Natürliche Killerzellen (NK). Die körpereigenen HLA werden im Verlauf der Reifung der T-Lymphozyten im Thymus bekannt sind und werden danach als selbst erkannt und toleriert. ⁽⁴⁵⁾

Klasse II HLA Moleküle befinden sich auf den antigenpräsentierenden Zellen oder so genannten immunologisch aktiven Zellen wie dendritischen Zellen, Monozyten / Makrophagen, B-Lymphozyten, vaskulären Endothelzellen, aktivierten T -Lymphozyten und anderen Zellen, welche durch Zytokine in der Lage sind, HLA Klasse II zu exprimieren. ^(49, 50)

Klasse II HLA Moleküle bestehen aus zwei unterschiedlichen Ketten, die nicht kovalent aneinander gebunden sind (α -Kette an β -Kette), wobei eine (DR) oder beide Ketten (DP, DR) polymorph sein können. Die drei codierenden Genregionen dafür sind DR, DQ und DP.

Sie binden Peptide aus löslichen Antigenen und präsentieren sie folglich auf der Zelloberfläche dem T-Zell-Rezeptor von CD-4 positiven Zellen (T - Helferzellen).

Durch die Interaktion zwischen B-Zellen und Monozyten/Makrophagen auf der einen Seite und den CD-4 positiven T (Helfer) Zellen auf der anderen Seite wird die Qualität und Quantität der T-Zell-abhängigen Immunreaktion bestimmt. ^(46, 50, 51)

Klasse III HLA Moleküle werden von drei Genregionen codiert, C4, C2 und BF. Sie steuern mehrere Komplementkomponenten (C - Proteine), TNF α und β und andere bestimmte Serumproteine. ⁽⁴⁷⁾

Die große Zahl der Allele der verschiedenen HLA Klassen Moleküle und die dadurch erheblichen Unterschiede in der HLA-Protein-Ausstattung jedes Individuums bilden das Haupthindernis bei der Organtransplantation und der Abstoßungsreaktion, da es vor allem aufgrund der Erkennung der fremden (Spender) HLAs zu einer Rejektion kommt. ^(46, 52)

Als Testverfahren wird eine Gewebstypisierung nach HLAs bei Spender und Empfänger gemacht um das Risiko einer Transplantatabstoßung zu vermindern.

HLA - Typisierung sowie Typisierung nach AB0 und Rh-Antigen bei Spender und Empfänger. Des weiteren wird auf vorhandene Anti-HLA-Antikörper und zellvermittelte Immunität (CMI) getestet. ⁽⁵¹⁾

Eine Transplantatabstoßung hängt vor allem von der genetischen Disparität zwischen dem Spender und Empfänger ab und prägt damit die Stärke und Geschwindigkeit der Abstoßung. Großteils sind die CD-8 positiven zytotoxischen T-Zellen und Makrophagen, die von CD-4 positiven T-Zellen aktiviert werden für eine Abstoßungsreaktion verantwortlich. ^(47, 48, 51)

Eine Abstoßungsreaktion kann in akuter, chronischer und hyperakuter Form in Erscheinung treten.

Zu einer akuten Abstoßung kommt es durch Stimulation der CD-4 positiven T-Zellen des Empfängers durch die HLA-Antigene des Transplantates. Es führt zu einer Freisetzung von Zytokinen (IL-2, IFN- γ , TNF- α) und einer Induktion von Adhäsionsmolekülen. ^(53, 54)

Über IL-2 werden die zytotoxischen CD-8 positiven-T-Zellen aktiviert.

Es folgt eine Bindung der CD-8 positiven T-Zellen an spezifische Rezeptoren der Transplantatantigene und es werden schädigende Effektormoleküle wie z. B. Perforin freigesetzt. Diese Perforine schädigen die Membran der Zelle und dadurch wird es den Serinproteasen (den Granzymen) ermöglicht in die Zelle zu gelangen und in die Apoptose zu führen. ^(47, 48, 49, 53, 54)

Über INF- γ werden Monozyten/Makrophagen aktiviert und über diesen Weg kommt es zur Phagozytose, einer verstärkten lysosomalen Aktivität, zum respiratory burst und einer Freisetzung von TNF- α .

Durch interzelluläre Adhäsionsmoleküle (ICAM) und vaskuläre Zelladhäsionsmoleküle (VCAM) kommt es zu einer Einwanderung von zirkulierenden Leukozyten in das Transplantat. ^(47, 48, 49, 53, 54)

Als chronisch wird eine Abstoßreaktion beschrieben, wenn sie über Monate und Jahre hinweg vor sich geht. Sie gilt als wesentlicher Grund für die Limitierung der Lebensdauer des Transplantats. Auch andere Ursachen, welche zu einem Transplantatversagen führen, können eine chronische Abstoßreaktion vortäuschen wie z. B. verschiedene Nephritiden, ein Teil der Glomerulonephritiden und auch Hepatitis C Viren. ⁽⁵⁵⁾

Auch das Alter des Organspenders und des -empfängers, sowie die Grundkrankheit, die Immunsuppression, die Ischämiezeit, die Reperfusion und die Anzahl der akuten Abstoßreaktionen spielen bei der chronischen Abstoßreaktion eine Rolle.

Eine Interaktion zwischen Spender-Antigen und T-Zellen im Empfängerimmunsystem unterhalten diese chronische Abstoßreaktion. ⁽⁵⁵⁾

Sie führt in der Folge zu einer Arteriopathie in den renalen Gefäßen mit einer ischämischen Glomerulonekrose, Atrophien im tubulären Apparat und einer interstitiellen Fibrose. ^(49, 55)

Eine hyperakute Abstoßreaktion wird ausgelöst, wenn der Empfänger zuvor bereits mit HLA-Antigene in Kontakt gekommen ist. Dies könnte bei Bluttransfusionen oder früherem Kontakt mit Fremdorganen/TX entstanden sein.

Hier kommt es durch das bereits Vorhandensein von Alloantikörpern gegen HLA- oder AB0-Antigene des Spenders nach vaskulieren des Organs mit dem Blut des Empfängers zu dessen Verlust über diese Antikörper welche mit dem Gefäßendothel des Transplantats reagieren. ^(51, 55)

Ein HLA-matching spielt vor allem in der Nieren- und Knochenmark-TX eine größere Rolle als bei anderen Organtransplantationen. HLA-matched Allotransplantate haben eine längere Überlebenszeit ⁽⁵⁶⁾ und eine geringere Chance abgestoßen zu werden. ⁽⁴⁷⁾

Inwieweit das HLA-matching in der PNTX eine Rolle spielt, ist nicht gut definiert. ⁽⁵⁷⁾

Bei einer Studie über das Überleben der Spender-Niere bei T1DM-Patienten mit PNTX und Nicht-Diabetes-Patienten mit NTX stellte man fest, dass das Spender- und Empfängeralter sowie die Kalte-Ischämie-Zeit einen größeren Wirkung auf das frühe outcome und auf die postoperativen Komplikationen bei renaler TX haben als das HLA -matching. ⁽⁵⁸⁾

1.5 Immunsuppression

Die Immunsuppression ist der wichtigste Bestandteil der medikamentösen Therapie bei Patienten nach einer Organtransplantation, womit eine Abstoßreaktion verhindert werden soll.

Hierbei unterscheidet man zwischen einer Induktions-, Erhaltungs- und Rejektionstherapie. Die Induktionstherapie wird direkt nach/bei der TX verabreicht, täglich in der 1. Woche nach PNTX und besteht auf der Universitätsklinik für Chirurgie an der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie, Graz, aus

Antilymphozytenglobulin, ATG (Thymoglobuline®, Antihumanthymozytenglobulin, Genzyme Europe B.V., Naarden, Niederlande)

Methylprednisolon (z. B. Urbason®, Methylprednisolon, Sanofi-Aventis GmbH, Wien, Österreich).

Bei der Erhaltungstherapie handelt es sich um ein Fortsetzen der Immunsuppression anschließend an die Induktionstherapie. Es wird eine an Nebenwirkung und Organtoleranz orientierte patientenindividuelle Therapie durchgeführt. Es ist meist eine Triple- oder Quadrupeltherapie. Die Erhaltungstherapie kann sich auf der Universitätsklinik für Chirurgie an der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie, Graz, aus folgenden Substanzen, in unterschiedlichen Kombinationen, zusammensetzen

1. Ciclosporin, Cyclosporin A (Sandimmun®, Ciclosporin, Novartis Pharma GmbH, Wien, Österreich)
2. FK 506, Tacrolimus (Prograf®, Tacrolimus monohydrat, Astellas Pharma GmbH, Wien, Österreich)
3. Sirolimus (Rapamune®, Sirolimus, Wyeth Pharma GmbH, Berkshire, Vereinigtes Königreich)
4. Mycophenolat Mofetil (Cell Cept®, Mycophenolat mofetil, Roche Austria GmbH, Wien, Österreich)
5. Prednisolon für 2 bis 8 Wochen (z. B. Solu-Dacortin®, Prednisolon 21-hemisuccinat, Merck, Wien, Österreich)

Um einen optimalen Wirkungsspiegel der Immunsuppression für jeden einzelnen Patienten zu erzielen, muss der Medikamentenserumspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

Des weiteren wird eine Rejektionstherapie eingeleitet, sofern eine Abstoßungsreaktion diagnostiziert wird. Diese besteht auf der Universitätsklinik für Chirurgie an der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie, Graz, aus

Kortison (z. B. Solu-Dacortin®, Prednisolon 21-hemisuccinat, Merck, Wien, Österreich)

Antikörpertherapie (z. B. Zenapax®, Daclizumab, Roche, Welwyn Garden City, Vereinigtes Königreich)

bei einer zuvor optimierten Basisimmunsuppression.

Patienten müssen vor der Organtransplantation über die lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva aufgeklärt werden. Wichtig ist nicht nur die Patienten-Compliance, sondern auch eine Patienten-individuelle Dosisanpassung. ⁽⁵⁹⁾

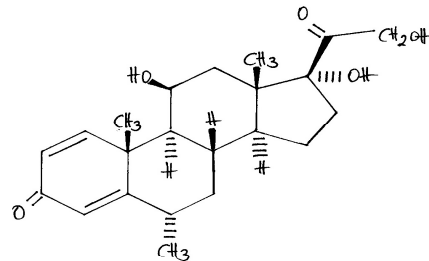
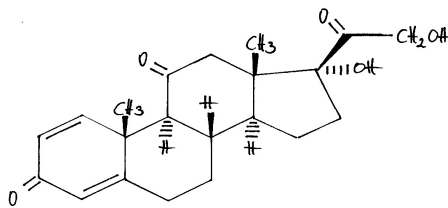
1.5.1 Induktionstherapie

Das Antilymphozytenglobulin (z. B. Thymoglobuline®, Antihumanthymozytenglobulin, Genzyme Europe B.V., Naarden, Niederlande) ist ein polyklonaler Antikörper gegen menschliche Lymphozyten. Zur Gewinnung werden Zellen des menschlichen Lymphozytensystems als Immunogene Tieren (z. B. Kaninchen) injiziert und danach werden die gebildeten Immunsera separiert. Dadurch wird eine Vielzahl von Antikörper gegen die Lymphozytenoberflächenproteine produziert. ⁽⁶⁰⁾

Die Wirkung des Antilymphozytenglobulins richtet sich gegen T-Lymphozyten. Bereits nach der ersten Injektion kommt es zu einer Lymphopenie. Mögliche Nebenwirkungen sind Störungen der Hämatopoese wie Leukopenie (einschließlich Lymphopenie und Neutropenie) und Thrombozytopenie.

Des weiteren kann es zu Diarrhoe und Erbrechen kommen. ⁽⁶⁰⁾

Glucocorticoide greifen in sehr frühen Phasen der Immunreaktion über eine Umverteilung der Lymphozyten in das Knochenmark und nicht über eine Zerstörung der Lymphozyten ein.



1.5.2 Erhaltungstherapie

1.5.2.1 Ciclosporin

Ciclosporin (Cyclosporin A, Sandimmun ®, Ciclosporin, Novartis Pharma GmbH, Wien, Österreich) ist ein hydrophobes zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren das aus dem Pilz *Tolypocladium infantum* gewonnen wird.

Die immunsuppressive Wirkung von Ciclosporin wird darauf zurückgeführt, dass sich Ciclosporin im Zytoplasma von T-Zellen an Cyclophilin lagert. Der neu gebildete Ciclosporin / Cyclophilin-Komplex interagiert mit der Phosphatase Calcineurin. Es wird der Calcineurin-Calmodulin-Komplex gehemmt und es folgt ein Sistieren der Freisetzung von IL-2, auch wird die Bildung von Interleukin-Rezeptoren vermindert und dadurch wird die Proliferation von T-Lymphozyten reduziert.

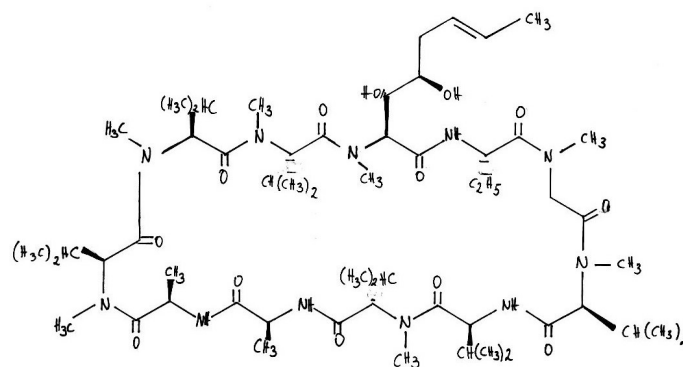
Ciclosporin kann oral verabreicht werden, weil die körpereigenen Peptidasen das Polypeptid dank seiner abnormen Aminosäuren nicht abbauen kann.

Die Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation liegt bei rund 35 %. Die Halbwertszeit von Ciclosporin liegt zwischen 6 und 16 Stunden.

Es wird in der Leber abgebaut und vorwiegend biliär ausgeschieden, wobei nur 3 % der Dosis vornehmlich als Metabolite renal eliminiert werden. Die Metabolite des Ciclosporin können zum Teil an der Wirkung der Ciclosporin Medikation beteiligt sein.

CYP 3 A4 Substrate wie z. B. Erythromycin oder Ketoconazol können die Biotransformation beeinflussen, sodass es zu einer Hemmung des Ciclosporins-Abbaues in der Leber kommt. Eine Nebenwirkung des Ciclosporins kann eine Nierenschädigung sein, wobei hier zu beachten und zu unterscheiden ist, ob es sich um eine Nebenwirkung oder um eine Abstoßreaktion nach einer Nierentransplantation handelt.

Zu weiteren möglichen Nebenwirkungen des Ciclosporins können Ödeme, Cardiotoxizität, Hirsutismus, reversible Störungen der Leberfunktion, Magen-Darm Störungen, Myopathien und eine Gingiva - Hyperplasie gezählt werden. ^(61, 62)



Ciclosporin

Abbildung 4: Chemische Struktur von Ciclosporin

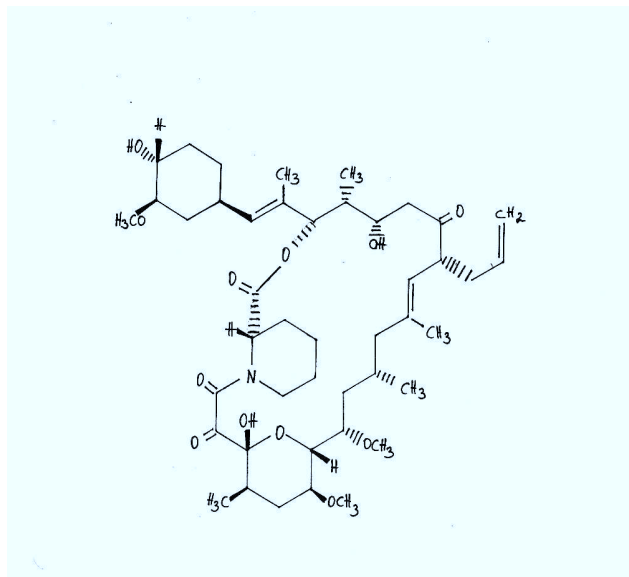
in Anlehnung an Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer KH, Ruth P, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen. 9. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2008. S 974-982

1.5.2.2 Tacrolimus

FK 506, Tacrolimus (Prograf ®, Tacrolimus monohydrat, astellas Pharma GmbH, Wien, Österreich) ist ein Makrolid-Lacton mit einem hemiketal-maskierten α , β - Diketonamid in einem 23 – gliedrigen Ring. Gewonnen wird Tacrolimus aus *Streptomyces tsukubaensis*. Die immunsuppressive Wirkung ist ähnlich dem Ciclosporin, jedoch erfolgt bei Tacrolimus zu einer Anlagerung und Komplexbildung mit FK-Bindungsprotein-12 (FKBP – 12). Dieser Komplex aus Tacrolimus und FKBP – 12 hemmt ebenso wie der Ciclosporin/Ciclophilin – Komplex den Calcineurin-Calmodulin-Komplex. Des weiteren kommt es bei Tacrolimus zusätzlich durch seine Wirkung auf die T-Zellen indirekt und direkt über eine Blockade der TNF- α - Gentraskription zu einer Blockierung der Aktivierung von B – Zellen.⁽⁶³⁾ Die orale Verfügbarkeit von Tacrolimus liegt im Mittel bei 15 % und die Halbwertszeit zwischen 4 und 60 Stunden.

Die Substanz wird beinahe vollständig hepatisch biotransformiert. Da Tacrolimus durch CYP 3 A5 und CYP 3 A4 abgebaut wird, können auch hier Hemmer oder Induktionen von

CYP 3 A4/ 3 A5 zu Interaktionen führen. Zu den Nebenwirkungen von Tacrolimus zählt man dieselben wie unter Ciclosporin – Therapie: Ödeme, Cardiotoxizität, reversible Störungen der Leberfunktion, Magen-Darm Störungen, Myopathien, mit Ausnahme der Gingiva – Hyperplasie und dem Hirsutismus. (61, 62, 63)



FK 506, Tacrolimus

Abbildung 5: Chemische Struktur von Tacrolimus

in Anlehnung an Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer KH, Ruth P, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen. 9. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2008. S 974-982

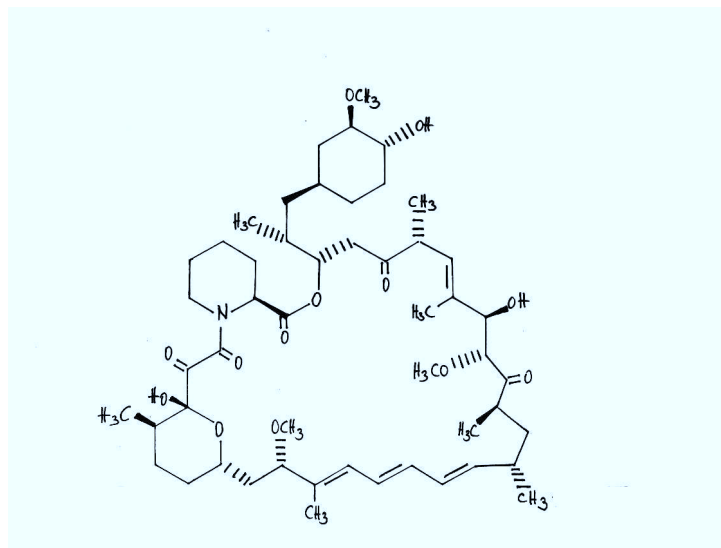
1.5.2.3 Sirolimus

Sirolimus bzw. Rapamycin ((Rapamune ®, Sirolimus, Wyeth Pharma GmbH, Berkshire, Vereinigtes Königreich) ist ein Makrolid, das aus *Streptomyces hygroscopicus* isoliert wird. Sirolimus bindet wie Tacrolimus an dem FKBP – 12, jedoch kommt es nicht wie unter Tacrolimus zu einer Blockade des Calcineurin/Calmodulin – Komplexes und auch nicht zu einer Hemmung der Il–2 Synthese, sondern der Sirolimus/FKBP – 12 Komplex bindet an targets of rapamycin (TOR) – Proteine, welche eine Phosphatidyl-Inositol-3 Kinase Domäne besitzen. Bei der Signaltransduktion von Il–2 trägt diese Domäne eine bedeutende Rolle und es wird unter Sirolimus der Übergang des Lymphozyten von der G1

– in die S – Phase des Zellzyklus inhibiert und somit die Proliferation von T – und B – Zellen reduziert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei einem Mittel von rund 15 % und die Plasmahalbwertszeit ist 50 – 80 Stunden.

Da Sirolimus auch hauptsächlich über CYP 3 A4 abgebaut wird, kann es wiederum zu relevanten Interaktionen durch Hemmer oder Induktoren von CYP 3 A4 kommen.

Folgende Nebenwirkungen können unter der Therapie mit Sirolimus auftreten: Lymphozele, Anämie, Thrombozytopenie, Diarrhö, Gelenkschmerzen, Hyperlipidämie, Hypokaliämie, Harnwegsinfekte und Wundheilungsstörungen. ^(61, 62, 63)



Sirolimus bzw. Rapamycin

Abbildung 6: Chemische Struktur von Sirolimus

in Anlehnung an Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer KH, Ruth P, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen. 9. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2008. S 974-982

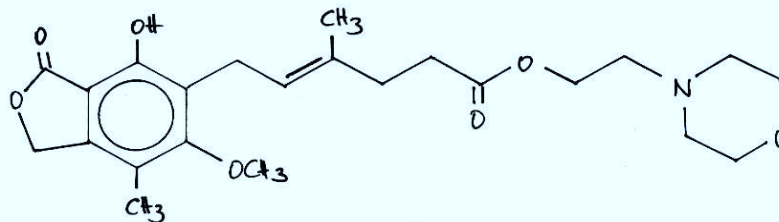
1.5.2.4 Mycophenolat Mofetil

Mycophenolat Mofetil (Cell Cept ®, Mycophenolat mofetil, Roche Austria GmbH, Wien, Österreich) ist ein chemisch verändertes Derivat der Mycophenolsäure, welches aus *Penicillium glaucum* isoliert wird. Es ist ein Proliferations-Hemmstoff mit größerer Spezifität hinsichtlich der Lymphozyten. Durch eine Bioaktivierung, Esterspaltung, von

Mycophenolat Mofetil zu Mycophenolsäure kommt es danach zu einer Hemmung der Enzym-Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMP), welches für die Neusynthese von Purinen notwendig ist.

T – und B – Lymphozyten werden durch diese Hemmung besonders betroffen, da diese zur Purin-Synthese nicht Hypoxanthin verwerten können. Es kommt dadurch zur Hemmung der Lymphozytenproliferation und der Antikörperbildung.

Nebenwirkungen unter Mycophenolat Mofetil – Therapie können Leukopenie, Anämie, gastrointestinale Nebenwirkungen, Ödeme, hohe Infektionsanfälligkeit (insbesondere Cytomegalie-Viruserkrankungen) bis zu Sepsis sein. ^(61, 62, 63)



Mycophenolat Mofetil

Abbildung 7: Chemische Struktur von Mycophenolat Mofetil

in Anlehnung an Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer KH, Ruth P, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen. 9. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2008. S 974-982

1.5.3 Rejektionstherapie

Die Einleitung einer Rejektionstherapie wird nach Diagnosestellung einer Abstoßungsreaktion durchgeführt.. Neben Kortison wird vor allem eine Antikörpertherapie mit monoklonalen Antikörper wie z. B. Daclizumab bei einer zuvor Optimierung der Basisimmunsuppression vollzogen.

Daclizumab ist ein rekombinanter humanisierter IgG-1-Antikörper gegen die α -Subunit (CD 25) des Il-2 Rezeptors aktivierter T-Zellen. Mit den zuvor gebildeten β - und γ - Ketten die von der T-Zelle exprimiert wurden kommt es durch eine Verbindung dieser beiden Ketten mit der α -Kette zu einer Verhinderung des Andockens von Il-2 an den Il-2 Rezeptor. Es kommt zu einer Hemmung der aktivierten T-Zellen – Proliferation, nicht aber der T-Zellen in Ruhe.

Zu den möglichen Nebenwirkungen zählt man unter anderem Harnwegsinfekte, Obstipationen, Schmerzen, Ödeme und Hypertonie. ^(62, 63)

2 Ziel der Studie

Da bei einer T1DM-Erkrankung eine erhebliche Zahl an Begleit- und Folgeerkrankungen vorliegt, gilt es festzustellen, inwieweit diese durch eine PNTX aufgehalten und / oder rückgängig gemacht werden können.

Im Zusammenhang mit der lebenslang notwendigen Immunsuppression wird der Einfluss des immunsuppressiven Schemas sowohl auf Pancreas- als auch Nierenfunktion nach PNTX evaluiert.

Primäre Ziele der retrospektiven Auswertung waren das subjektive Befinden der Patienten in Bezug auf die Begleit- und Folgeerkrankungen der T1DM – Erkrankung sowie die Lebensqualität vor und nach der PNTX zu erheben.

Die sekundäre Ziele waren eine Gegenüberstellung des subjektiven Befindens der Patienten mit den objektiven Laborparametern, wie Blutbild, Nierenparameter, Pancreas- und Kohlenhydratstoffwechsel sowie das Erfassen der Nebenwirkungen unter der Immunsuppression und der Handhabung der Medikamente für die Patienten.

3 Material und Methoden

3.1 *Patientenkollektiv*

In der Zeit von 15.10.2001 bis 01.07.2009 wurde bei 15 Patienten an der Universitätsklinik für Chirurgie an der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie, Graz, eine PNTX vorgenommen. 8 Patienten wurden in diese Studie inkludiert.

Von den 15 Patienten wollte 1 Patient nicht an dieser Arbeit teilnehmen, bei 2 Patienten musste das Pancreas wieder explantiert werden und 4 Patienten sind verstorben.

Die angeführten Werte in dieser Arbeit beziehen sich auf die acht Patienten, welche an der Studie teilnahmen.

Der Mittelwert des Patientenalters lag bei der Transplantation bei $47,88 \pm 7,47$ Jahren (min. 38; max. 62).

Der Zeitraum der T1DM-Diagnosestellung bei den Patienten bis zur PNTX war im Durchschnitt $28,75 \pm 8,78$ Jahre (min. 17; max. 43).

3.2 *Spenderkollektiv*

Bei den Organspendern handelt es sich um 1 (12,5 %) Frau und 7 (87,5 %) Männer. Das durchschnittliche Alter der Spender betrug $28,13 \pm 10,15$ Jahre (Median 26; min. 17; max. 45).

Bei 50 % (n=4) der Spender erfolgte der Hirntod durch ein Schädel-Hirn-Trauma; bei 12,5 % (n=1) der Spender durch eine intracerebrale Blutung, bei 12,5 % (n=1) der Spender durch eine cerebrale Ischämie, bei 12,5 % (n=1) der Spender durch einen Verkehrsunfall und bei einem weiteren Spender durch eine Kopfverletzung.

Das durchschnittliche Gewicht der Spender betrug $80,63 \pm 15,44$ kg (Median 74,5; min. 69; max. 112) und die mittlere Körpergröße lag bei $178,75 \pm 6,56$ cm (min. 170, max. 189).

Der mittlere BMI der Spender war bei $25,21 \pm 4,31$ (Median 23,89; min. 19,32; max. 33,44).

Pat.Nr.	Geschlecht	Blutgruppe	Alter	Gewicht in kg	Größe in cm	BMI
1	M	0	45,00	79,00	180,00	24,38
2	F	A	17,00	70,00	173,00	23,39
3	M	0	26,00	69,00	189,00	19,32
4	M	0	22,00	112,00	183,00	33,44
5	M	A	26,00	95,00	185,00	27,76
6	M	B	39,00	70,00	175,00	22,86
7	M	A	33,00	70,00	175,00	22,86
8	M	0	17,00	80,00	170,00	27,68

Tabelle 1: Spenderkollektiv

3.3 Operationsverfahren

3.3.1 Spenderorganentnahme

Die Spenderorganentnahme erfolgt über eine mediane Laparotomie. Die entnommenen Organe werden mit einer speziellen Lösung (UW – Lösung, University of Wiskonsin) perfundiert. Eine externe Kühlung erfolgt zur Senkung des Sauerstoffverbrauches und zur maximalen Reduktion des Stoffwechsels.

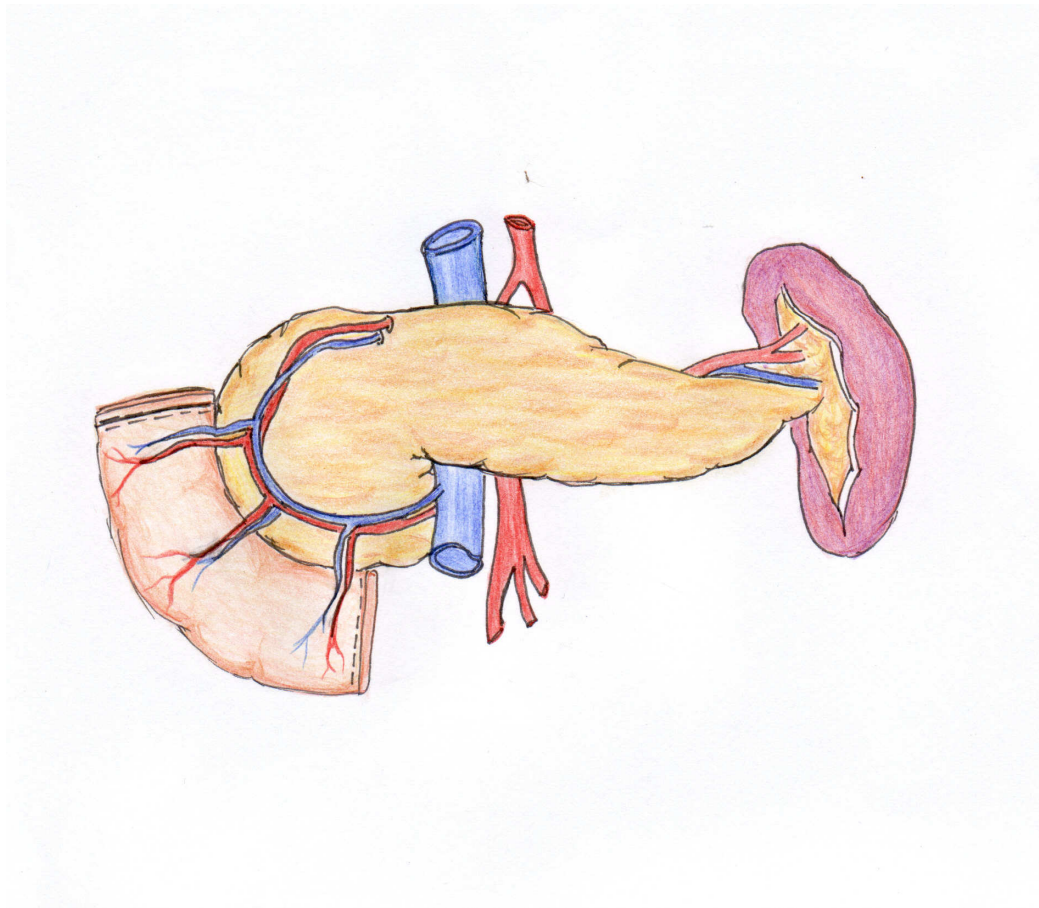


Abbildung 8: Pancreas nach Entnahme

Nach der Organentnahme folgt die back – table Präparation auf Eis. Nach einer Ligatur kommt es zu einer Milz – Entfernung. Der Mesenterialstiel wird präpariert und restliche kleine Gefäße abligiert.

3.3.2 Empfängeroperation

Die Empfängeroperation erfolgt über eine mediane Laparotomie mit einer genauen Darstellung der V. cava und der Iliakalgefäße. Die Implantation des Pancreas erfolgt rechts intraperitoneal. Die Anastomosen von Venen und Arterien sind von dem Zustand der Empfängergefäße sowie von der individuellen Anatomie abhängig.

Die V. portae kann an die V. iliaca externa, an die V. iliaca communis oder an die V. cava unter end/side anastomosiert werden. Truncus coeliacus und A. mesenterica superior

können anastomosiert werden unter end/side an die A. iliaca externa oder an die A. iliaca communis.

Die Drainage des Duodenums wurde bei 100 % (n=8) der Patienten in das Jejunum gelegt.

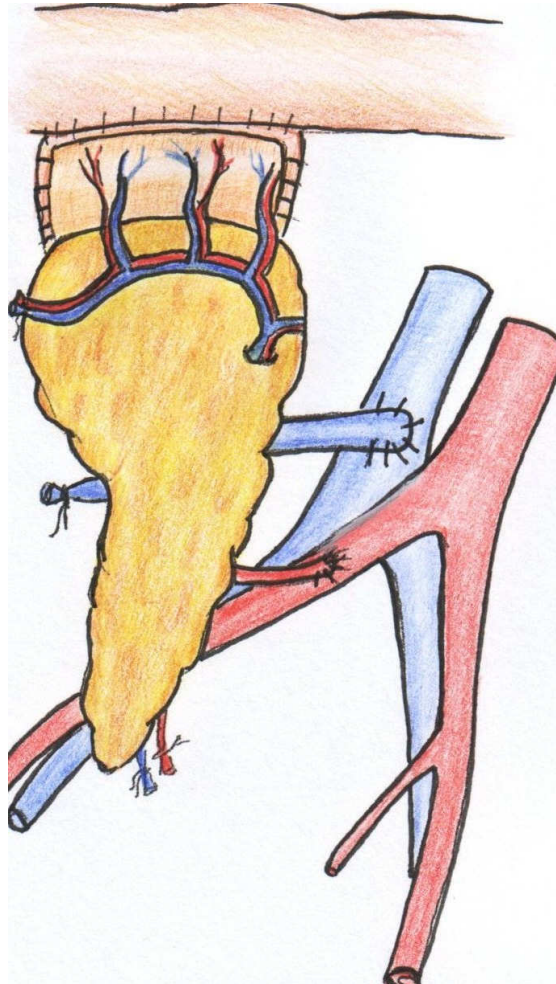


Abbildung 9: Enterale-Drainage

Die Implantation der Niere erfolgt mit Gefäßanastomosen der A. und V. renalis wiederum je nach Zustand der Empfänger – Gefäße und nach individueller Anatomie mit der A. und V. iliaca externa oder A. und V. iliaca communis in end/side. Der Spenderureter wird in die Harnblase implantiert.

3.4 Patientenfragebogen

Es wurde ein Patienten-Fragebogen erstellt, um den Krankheits-, Operations- und Therapieverlauf aus der Sicht des Patienten zu erfassen. Dieser umfasste 29 Fragen zur Person, zur T1DM-Erkrankung vor der PNTX und zu Begleit- und Folgeerkrankungen vor und nach der PNTX. Weiters wurden detaillierte Informationen zur T1DM-Therapie, den HbA_{1c} Werten und der Dialysedauer vor und nach der PNTX erhoben. Weiters wurde versucht das subjektive Befinden, Bedenken und Ängste der Patienten und deren Angehörige vor der PNTX zu dokumentieren und auszuwerten. Wir zeichneten die immunsuppressive Therapie direkt nach PNTX und dzt. (Stichtag 1. Juli 2009) sowie eventuell aufgetretene Nebenwirkungen und auch die Handhabung der Therapeutika für die Patienten auf.

Dieser Fragebogen wurde erstellt um das subjektive Befinden jedes einzelnen Patienten zu erfassen und auch um diese mit den objektiven Laborwerten gegenüberzustellen.

3.5 Datenerfassung

Das Datenmaterial wurde aus den Krankenakten, dem Labordatenmaterial und dem erstellten Patienten – Fragebogen der PNTX-Patienten retrospektiv gewonnen und in die zu diesem Zwecke erstellten Excel – Arbeitsmappen eingegeben. Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden in verschiedenen Tabellen erfasst. In der Tabelle „Patientenkollektiv“ waren die persönlichen Daten wie Alter, Geschlecht, Blutgruppe und andere aufgeführt. Die Laborwerte vor der PNTX sowie die derzeitigen (Stichtag 1. Juli 2009) Werte wurden in einer eigenen Tabelle eingegeben.

Die Eingabe der Fragebogen – Daten sowie der Immunsuppressiva und eventuelle Nebenwirkungen und das subjektive Befinden der Patienten erfolgte in einer eigenen Tabelle.

3.6 Statistik

Die erfassten Daten wurden in das SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), Statistik und Analyseprogramm, für die statistische Auswertung eingegeben.

Es wurde hauptsächlich eine deskriptive Statistik angewandt. Bei der Angabe der Häufigkeiten wurden die absolute oder zum Teil die relative Häufigkeit und der Quotient verwendet.

Das arithmetische Mittel (Mittelwert) wurde bei Ausreißern zwar angegeben, aber nicht mehr angewandt, um keine Verzerrungen zu erzielen, hier wurde dann der Median ermittelt. T-Test und Spearman's Rho wurden zur Berechnung von Stichproben und Korrelationsanalysen angewendet. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

4 Resultate

Die acht Organempfänger setzten sich aus 37,5 % (n=3) Frauen und 62,5 % (n=5) Männer zusammen. Die Blutgruppe A war in 3 (37,5 %) Fällen, die Blutgruppe 0 in 4 (50 %) Fällen und die Blutgruppe B in 1 (12,5 %) Fall unter den Empfängern/Spendern vertreten.

Der Mittelwert des Patientenalters lag bei der Transplantation bei $47,88 \pm 7,47$ Jahren (min. 38; max. 62).

Die Zeit von der TIDM-Erstdiagnose bis zur PNTX lag im Mittel bei $28,75 \pm 8,78$ Jahre (min. 17; max. 43).

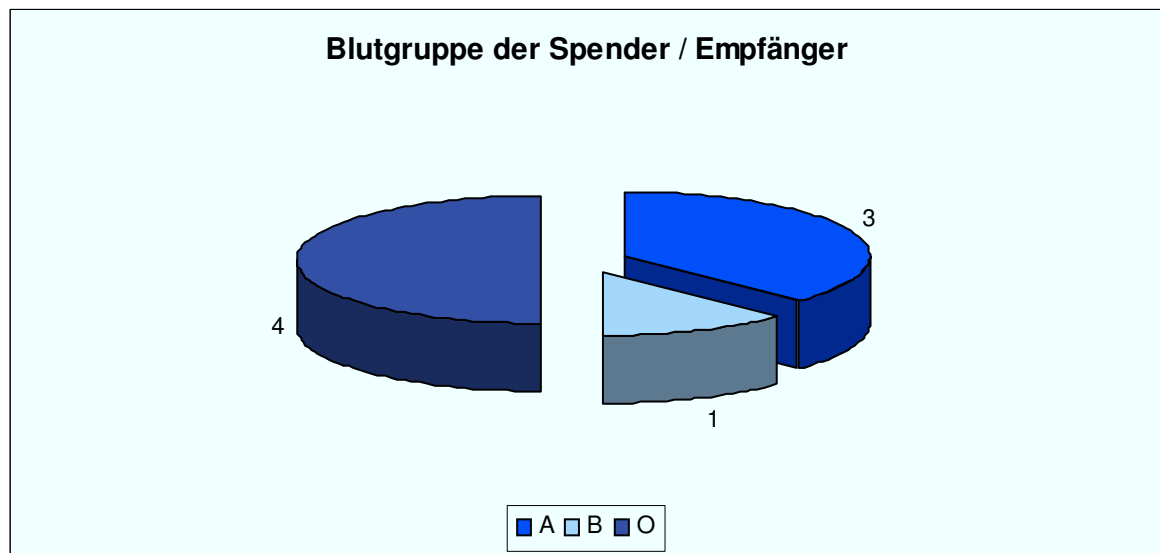


Abbildung 10: Blutgruppe der Empfänger / Spender

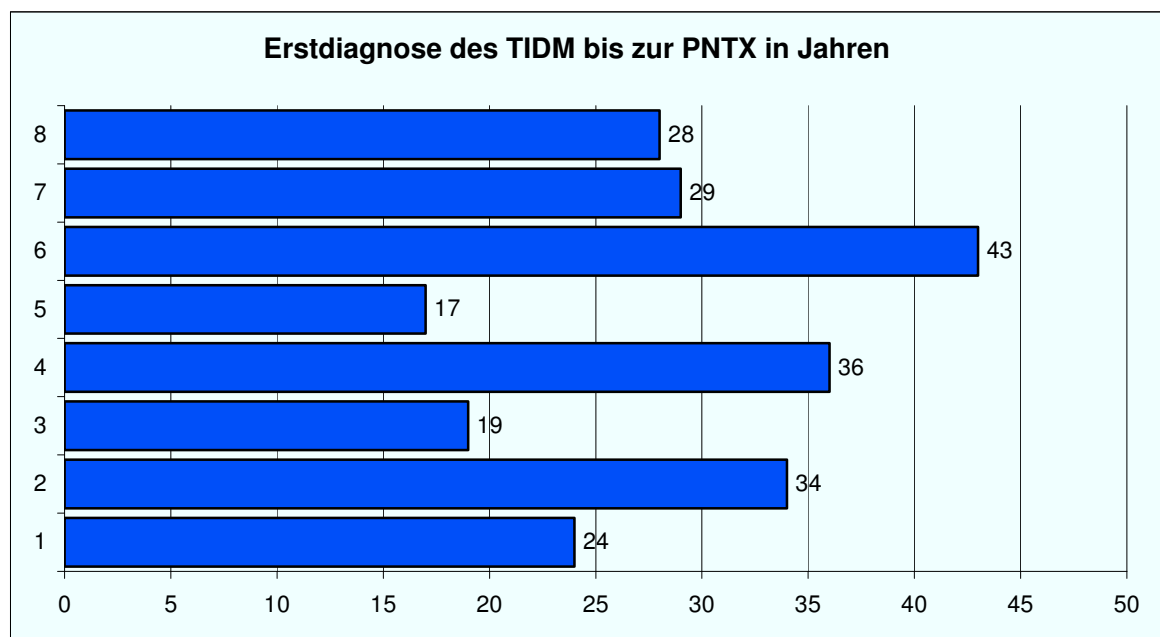


Abbildung 11: Zeit der Erstdiagnose des T1DM bis zur PNTX in Jahren

Des weiteren waren 100 % (n=8) der Organempfänger vor der PNTX auf Insulin eingestellt, davon 87,5 % der Patienten auf langwirksames Insulin, zusätzlich 12,5 % der Patienten auf Intermediär-Insulin und 75 % der Patienten auf kurzwirksames Insulin.

1 Patientin kann sich an die Insulintherapie nicht mehr erinnern.

Aufgrund der diabetischen Nephropathie erhielten alle Patienten vor der PNTX eine Dialyse mit einer durchschnittlichen Dauer von $2,16 \pm 1,35$ Jahren (min. 0,3; max. 4,0). Die Wartezeit lag bei einem Median von 13 Monaten (Mittelwert 23,75; $\pm 29,54$; min. 3,0; max. 98,0).

Pat. Nr.	Geschlecht	Blutgruppe	Alter bei PNTX	Wartezeit in Monaten	Erstdiagnose bis zur PNTX in Jahren	Dialyse vor PNTX in Jahren
1	F	0	38	15	24	2,5
2	M	A	47	17	34	4
3	M	0	51	3	19	0,5
4	F	0	62	98	36	2
5	M	A	39	3	17	0,3
6	M	B	50	11	43	1,5
7	F	A	48	9	29	3
8	M	0	48	34	28	3,5

Tabelle 2: Patientenkollektiv

Wie aus der Tabelle 3 hervorgeht, hatten 25 % (n=2) der Patienten vor der PNTX eine NTX. Die mittlere Zeit bei der zuvor durchgeführten NTX lag die Nieren-Transplantatfunktion bei 6,5 Jahren.

Bei 1 dieser 2 Patienten erfolgte eine Transplantatnephrektomie aufgrund einer Parenchymatrophie bei stenosierender und sklerosierender Transplantatvaskulopathie. Bei dem 2. Patient wurde die Transplantatniere in situ gelassen.

Pat.Nr.	Transplantationen			
	NTX		PNTX	
1	NTX	Juni 1990	PNTX	im Juli 2003
2			PNTX	im März 2004
3			PNTX	im Oktober 2008
4			PNTX	im August 2008
5			PNTX	im Oktober 2001
6			PNTX	im Oktober 2003
7	NTX	Oktober 2000	PNTX	im September 2006
8			PNTX	im Feber 2008

Tabelle 3: Transplantationen der Patienten

Alle transplantierten Organe stammten von Hirntod-Spendern. Bei 100 % (n=8) der an der Arbeit teilnehmenden Patienten wurde eine enterale Drainage des Pancreas durchgeführt. Bei 100 % unserer Patienten war eine exogene Insulingabe nach der PNTX nicht mehr notwendig. 75 % der Patienten benötigten nach der PNTX keine Dialyse mehr. 1 Patientin wurde rund 14 Tage lang nach der TX dialysiert, und bei 1 Patientin wurde nur eine einmalige Dialyse aufgrund von Ödemen veranlasst.

4.1.1 Fall 1

Eine, zur Zeit des Stichtages, 42-jährige Patientin mit einem T1DM der 1979 diagnostiziert wurde. In der Vorgeschichte gestellte Diagnosen umfassen ein Fibroadenom in der Mamma sinistra, eine NTX 6/90, eine Konisation 4/94, ein Anal-Carcinom mit Excision und Radio-Chemotherapie 8/99 und eine NTX – Nephrektomie 4/01, einen Hashimoto, eine primär essentielle Hypertonie, eine terminaler Niereninsuffizienz, eine renale Anämie, eine pAVK und eine KHK.

Die Patientin unterzog sich einer Dialyse seit 1988 bis zur ersten NTX 6/1990 und danach ab 11/2000 bis zu PNTX 7/2003.

Nach der Transplantatnephrektomie 2001 erhielt die Patientin folgende medikamentöse Therapie: Pravastatin 20 mg 1x 1, Ramipril 2,5 mg 2 x 1, Allopurinol 300mg 1x1 und Lercanidipin 1x1. Zusätzlich zur Dialyse erhielt sie vor der PNTX folgende medikamentöse Therapie: Nephrotrans 3x1, Citalopram 20 mg 1x1, Ca-Acetat 12x/die, Alfalcidol 1µg 1x/Woche und im Rahmen der Hämodialyse (3x/Woche) Epoetin alfa 4000 IE.

Die Patientin war bei der zweiten TX 38 Jahre, wog 57 kg bei 165 cm (BMI 20,9) und hatte eine Glucose von 264 mg/dl und einen HbA 1c von 6,5 %.

PNTX Operation: Aufgrund der vorangegangenen NTX und der Radiatio zeigte sich nach medianer Laparotomie eine zum Teil massive Verwachsung der iliacalen Gefäße, sodass das Pancreas venös, mit direkter Naht, an die V. femoralis dextra und der aus A. mesenterica superior und truncus coeliacus bestehende Aortenpach an die Femoralarterie genäht wurde. Das Colon ascendens und transversum konnte in keiner Weise so gelegt werden, dass eine Duodeno jejunale – Anastomose ohne Ileusgefahr zwischen Graft und Empfängerduodenum angelegt werden konnte, sodass durch das Mesocolon ascendens ein kleiner Schlitz gemacht wurde, durch den die entsprechende Jejunumschlinge durchgezogen wurde und eine isoperistaltische side/side-Anastomose zwischen Spenderduodenum und Empfängerduodenum genäht wurde. Das Pancreas liegt retrocolisch rechts in einer cranial am Mesocolon liegenden Anastomose.

Die Nierengefäße wurden an die V. iliaca und A. iliaca anastomosiert. Aufgrund der Länge der Gefäße wurde die Niere cranial so fixiert, dass sie teils extraperitoneal ist und nicht nach caudal rutschen kann. Der Ureter wurde unter Eröffnen der Blase und Tunnelierung nach urologischer Weise implantiert. Die Operation verlief komplikationslos.

Im postoperativen Verlauf, nach 36 Stunden der PNTX, kam es bei der Patientin zu einer Anurie mit dem Verdacht auf Stauungs-Transplantatnieren. Es wurde eine Revision durchgeführt. Der Ureter zeigte sich im distalen Teil gestaut. Die Blasen – Ureter – Anastomose wurde eröffnet und neu angelegt. In weiterer Folge kam es zu einem postoperativen paralytischen Ileus, der konservativ behandelt wurde, die Patientin sich jedoch einer Dialyse unterziehen musste. Die Patientin zeigte sich weitgehend klinisch beschwerdefrei, eine gute Diurese war gegeben und die Patientin war insulinfrei.

Im weiteren Verlauf kam es zur Diagnose einer Harnblasenfistel bei einer Wundheilungsstörung.

Rund 5 Wochen nach PNTX kam es plötzlich zu einem Kreatinin- und Harnstoffanstieg. Darauf folgte eine Nierenbiopsie mit Verdacht auf eine Abstoßreaktion. Aufgrund des Pathologie-Befundes wurde eine sofortige Steroidstoßtherapie mit SoluDecortin® begonnen.

Die Patientin konnte nach siebenwöchigem Krankenhausaufenthalt bei optimalen Nierenretentionsparametern und insulinfrei und bei blauen Wundverhältnissen entlassen werden.

Immunsuppression: Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Sirolimus (Rapamune®).

Immunsuppression - Medikamentenspiegel in der ersten Woche nach der TX:

FK 506 9,5 ng/ml, MPA HPLC 0,96 µg/ml, in der zweiten Woche: FK 506 10,9 ng/ml, MPA HPLC 0,34 µg/ml.

Die Therapie bei der Entlassung setzte sich aus folgenden Medikamenten/Wirkstoffen zusammen: Prograf® 3mg – 0 – 3mg, Rapamune® 0 – 2mg – 0, CellCept® 500mg – 0 – 500mg, Pantoprazol 40mg 1 – 0 – 0, Prednisolon 25 mg 1 – 0 – 0, Furosemid 20 mg 1 – 0 – 0, Levothyrexin 0,16 µg 1 – 0 – 0, Valganciclovir 1 – 0 – 0 und Zoledronsäure 1 Amp. i.v. alle 3 Monate.

Nach der PNTX kam es zu folgenden stationären Aufenthalten der Patientin: im Mai 2004 aufgrund eines Strangileus mit einer Adhäsionslyse als Therapie, im Juni 2006 wegen eines Harnblasentumors mit einer TURB und im Oktober 2006 mit einer 2. TURB.

Bei dem von uns erstellten Fragebogen gab die Patientin eine Lebensqualitätsverbesserung von eingeschränkt vor der PNTX auf sehr gut nach der Transplantation an.

Derzeitige Immunsuppression der Patientin: Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Certican® (Everolimus, Novartis Pharma GmbH, Wien, Österreich) mit dem

Immunsuppression–Medikamentenspiegel: MPA HPLC 1,7 µg/ml und EVER-LCMS 2,8 ng/ml.

Von der Patientin wurden als Nebenwirkungen unter der immunsuppressiven Therapie, direkt nach der Transplantation, eine Wundheilungsstörung sowie ein Harnwegsinfekt angegeben.

Als derzeitige Nebenwirkungen gab die Patientin einen erniedrigten Blutdruck und einen Harnwegsinfekt (rezidivierend) an.

4.1.2 Fall 2

Hier handelt es sich um einen, zur Zeit des Stichtages, 50-jährigen Patienten. Der T1DM wurde 1970 diagnostiziert. In der Vorgeschichte gestellte Diagnosen umfassen eine Refluxösophagitis, einen sekundären Hyperparathyreoidismus, eine arterielle Hypertonie, eine pAVK, eine Retinopathie und eine terminale Niereninsuffizienz infolge des T1DM.

Der Patient erhielt eine Dialyse seit 12/2001 bis zur PNTX und der T1DM wurde mit kurz- und langwirksamen Insulin therapiert.

Der Patient war bei der Transplantation 47 Jahre, wog 68 kg bei 180 cm (BMI 20,9), hatte einen RR von 140/85, Glucose von 113 mg/dl und Cystatin C von 4,34 mg/l.

PNTX Operation: Nach medianer Laparotomie Darstellung der iliacalen Gefäße. Das Pankreas wird venös mit der cranialen Iliaca dextra und der Truncus-coeliacus–mesenterica-superior–Patch an die A. iliaca communis anastomosiert.

Danach wurde eine Donor-Duodeno Rezipient-Jejunale side/side Anastomose händisch mit innerer Mikulicz – Naht genäht.

Die Nierengefäße wurden an die iliacalen Gefäße end/side anastomosiert. Die uretero-vesikale Anastomose wurde in typischer Weise durchgeführt. Die Operation verlief komplikationslos.

Im postoperativen Verlauf zeigte sich sofortige Insulinfreiheit. Am 11. postoperativen Verlaufstag kam es aufgrund eines liegenden Dauerkatheters zu einem Harnwegsinfekt, welcher mit einer antibiotischen Therapie erfolgreich behandelt wurde.

Immunsuppression: Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Sirolimus (Rapamune®).

Immunsuppression - Medikamentenspiegel in der ersten Woche nach der TX:

FK 506 96,2 ng/ml, MPA HPLC 1,41µg/ml, in der zweiten Woche: FK 506 14,1 ng/ml, MPA HPLC 2,31µg/ml.

Die Therapie bei der Entlassung setzte sich aus folgenden Medikamenten/Wirkstoffen zusammen: Prograf® 4 mg – 0 – 4 mg, Rapamune® 0 – 2 mg – 0, Prednisolon 25 mg 1/2 – 0 – 0, Acetylsalicylsäure 100 mg 0 – 1 – 0, Metoprololsuccinat 95 mg ½ - 0 – 0, Pantoprazol 40mg 1 – 0 – 0.

Stationäre Aufenthalte hatte der Patient nach der PNTX im Mai 2005 mit Verdacht auf Subileus mit einer konservativen Therapie und im August 2005 aufgrund eines Oberschenkelhalsbruches medial dextra. Der Oberschenkelhalsbruch wurde auf der Unfallchirurgie mit einer belastungsstabilen Operation versorgt.

Bei dem von uns erstellten Fragebogen gab der Patient eine Lebensqualitätsverbesserung von stark eingeschränkt vor der PNTX auf sehr gut nach der Transplantation an.

Derzeitige Immunsuppression des Patienten: Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Sirolimus (Rapamune®) mit dem Immunsuppression–Medikamentenspiegel: FK 506-LCMS 6,2 ng/ml, MPA HPLC 1,2 µg/ml, SIR-LCMS 6,8 ng/ml.

Der Patient hat keine Nebenwirkungen unter der immunsuppressiven Therapie angegeben.

4.1.3 Fall 3

Der Patient war am Stichtag 51 Jahre alt. Der T1DM wurde 1989 diagnostiziert. In der Vorgeschichte gestellte Diagnosen sind eine KHK II, eine arterielle Hypertonie, eine renale Anämie, eine diabetische Polyneuropathie und eine dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz infolge des T1DM.

Der Patient erhielt eine Dialyse seit 6/2008 bis zur PNTX, der T1DM wurde mit kurz- und langwirksamen Insulin therapiert.

Der Patient war bei der Transplantation 51 Jahre, wog 78 kg bei 170cm (BMI 26,9) und hatte einen Glucosewert von 176 mg/dl.

PNTX Operation: Nach medianer Laparotomie Darstellung der iliacalen Gefäße. Die Niere wird venös mit der V. iliaca communis und arteriell an die A. iliaca externa end/side anastomosiert. Der Harnleiter wird mit Antirefluxplastik implantiert.

Das Pankreas wird venös an die V. cava in end/side und der Truncus-coeliacus – mesenterica- superior – Patch an die A. iliaca communis anastomosiert.

Danach wird eine Donor-Duodeno Rezipient-Jejunale side/side Anastomose in typischerweise genäht. Die Operation verlief komplikationslos.

Im postoperativen Verlauf zeigte sich ein komplikationsloser Heilungsverlauf im Bereich der Operationswunde. Im Rahmen des Intensivaufenthaltes erlitt der Patient eine Pneumonie, die jedoch durch antibiotische i.v. Therapie beherrscht wurde. In der ersten postoperativen Woche zeigte die Niere eine gute Funktion, auch kein Insulinbedarf war notwendig.

Immunsuppression: Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Sirolimus (Rapamune®).

Immunsuppression - Medikamentenspiegel in der ersten Woche nach der TX:

FK 506 19,0 ng/ml, MPA HPLC 10,5 µg/ml, SIR 5,5 ng/ml.

Die Therapie bei der Entlassung setzte sich aus folgenden Medikamenten/Wirkstoffen zusammen: Prograf® 1 mg – 0 – 1 mg, Rapamune® 0 – 1 mg – 0, Cellcept® 500mg – 0 – 500mg, Pantoprazol 40mg 0 – 0 – 1, Acetylsalicylsäure 100 mg 0 – 1 – 0, Simvastatin 40 mg 0 – 0 – 1, Metoprololsuccinat 95 mg ½ - 0 – ½, Amlodipin 10 mg ½ - 0 – ½.

Der Patient hatte nach der PNTX im Dezember 2008 wegen eines Hämogloinabfalls einen stationären Aufenthalt, welcher mit 3 Erythrozytenkonzentrate therapiert wurde.

Bei dem von uns erstellten Fragebogen gab der Patient eine Lebensqualitätsverbesserung von eingeschränkt vor der PNTX auf gut nach der Transplantation an.

Derzeitige Immunsuppression des Patienten: Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Sirolimus (Rapamune®) mit den Immunsuppression-Medikamentenspiegel: FK 506-LCMS 10,0 ng/ml, MPA HPLC 4,5 µg/ml, SIR-LCMS 67,1 ng/ml.

Vom Patienten angeführte Nebenwirkungen unter der immunsuppressiven Therapie direkt nach der Transplantation sind Kopfschmerz und Blutbildveränderungen (Anämie).

Zur Zeit des Stichtages (1. Juli 2009) gibt der Patient an frei von Nebenwirkungen zu sein.

4.1.4 Fall 4

Diese Patientin war am Stichtag 62 Jahre alt. Der T1DM wurde bei ihr 1972 diagnostiziert. In der Vorgeschichte gestellte Diagnosen umfassen eine Arteriosklerose, einen sekundären Hyperparathyreoidismus, eine Hypertonie, eine Struma nodosa und eine terminale Niereninsuffizienz infolge des T1DM.

Die Patientin erhielt eine Dialyse seit 8/2006 bis zur PNTX und der T1DM wurde mit kurz- und langwirksamen Insulin therapiert.

Die Patientin war bei der Transplantation 62 Jahre, wog 86 kg bei 172 cm (BMI 29,1) und hatte einen HbA 1c von 6,5 %.

PNTX Operation: Nach medianer Laparotomie Darstellung der iliacaalen Gefäße. Die Niere wird venös mit der V. iliaca communis und arteriell an die A. iliaca externa end/side anastomosiert. Der Harnleiter wird mit Antirefluxplastik implantiert.

Das Pancreas wird venös an die V. iliaca communis sinistra end/side und der Truncus-coeliacus – mesenterica- superior – Patch an die A. iliaca communis anastomosiert.

Danach wird eine side/side duodeno-duodenalis Anastomose genäht. Die Operation verlief komplikationslos.

Im postoperativen Verlauf kam es zu einer delayed graft function der Niere und es wurden darauf mehrmals Hämodialysen durchgeführt. Am 10. postoperativen Tag kam es zu einer Notfallendoskopie bei Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung mit dem Befund einer postpylorischen Sickerblutung im Anastomosenbereich. Im weiteren Verlauf kam es zu einem anämischen Zustandsbild, welches mit Erythrozytenkonzentraten therapiert wurde. Des weiteren wurde die Patientin antibiotisch therapiert, da sich in einer Harnkultur e.coli Keime zeigten.

Die Patientin wurde nach einem 4-wöchigen Krankenhausaufenthalt mit blanden Wundverhältnissen, dialyse- und insulinfrei entlassen.

Immunsuppression: Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Sirolimus (Rapamune®).

Immunsuppression-Medikamentenspiegel in der ersten Woche nach der TX:

FK 506 5,2 ng/ml, MPA HPLC 4,2 µg/ml, und in der zweiten Woche: FK 506 15,7 ng/ml, MPA HPLC 1,3 µg/ml Sirolimus <3,0 ng/ml.

Die Therapie bei der Entlassung setzte sich aus folgenden Medikamenten/Wirkstoffen zusammen: Advagraf® 1 mg – 0 – 1 mg, Rapamune® 0 – 0,5 mg – 0, Cellcept® 250 mg –

0 – 250 mg, Pantoprazol 40mg 1 – 0 – 1, Acetylsalicylsäure 100 mg 0 – 1 – 0, Moxonidin 0,40 mg 1 – 0 – 0, Amlodipin 5 mg 1 – 0 – 1, Levothyrexin 150 µg 1 – 0 – 0, Metoclopramid 20 Tpf. 1 – 1 – 1, Furosemid 40 mg 1 – 0 – 0, Allopurinol 100 mg 0 – 1 – 0, Kalioral 1 – 0 – 0, Darbepoetin alpha 20 µg 1 / Woche.

Nach der PNTX kam es im Oktober 2008 zu einem stationären Aufenthalt der Patientin aufgrund eines fieberhaften Zustandsbildes mit Hämoglobinabfall, welcher mit Erythrozytenkonzentrate, Ciproxin® therapiert wurde. Des weiteren folgte eine Reduktion der Calcineurin Antagonisten auf 50% und Umstellung der Immunsuppression dominierend auf Prograf®. Ein HWI wurde mit Augmentin® behandelt.

Im November 2008 kam es erneut zu einem Hämoglobinabfall, der wiederum mit Erythrozytenkonzentraten therapiert wurde. Eine erneute Umstellung der Immunsuppression auf Advagraf® wurde vollzogen.

Im Januar 2009 erlitt die Patientin einen HWI, der mit einem Antibiotika, Augmentin®, behandelt wurde. Eine Immunsuppressionumstellung erfolgte auf Rapamune® – Pause, Advagraf 3 mg und CellCept® 500 mg.

Im Mai 2009 hatte die Patientin einen weiteren stationären Aufenthalt aufgrund einer Katarakt Operation.

Bei dem von uns erstellten Fragebogen gab die Patientin eine Lebensqualitätsverbesserung von eingeschränkt vor der PNTX auf gut nach der Transplantation an.

Derzeitige Immunsuppression des Patienten: Tacrolimus (Advagraf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Sirolimus (Rapamune®) mit dem Immunsuppression–Medikamentenspiegel: FK 506-LCMS 3,1 ng/ml, MPA HPLC 0,8 µg/ml, SIR-LCMS < 2,0 ng/ml.

Die Patientin gab eine Blutbildveränderung (Anämie) und einen HWI als Nebenwirkungen unter der immunsuppressiven Therapie an.

4.1.5 Fall 5

Hier handelt es sich um einen, zur Zeit des Stichtages, 48-jährigen Patienten. Der TIDM wurde 1984 diagnostiziert. In der Vorgeschichte gestellte Diagnosen umfassen eine

arterielle Hypertonie, eine Polyneuropathie, eine Osteopenie, eine renale Anämie und eine terminale Niereninsuffizienz infolge des T1DM.

Der Patient erhielt eine Dialyse seit 5/2001 bis zur PNTX, der T1DM wurde mit kurz- und langwirksamen Insulin therapiert.

Der Patient war bei der Transplantation 39 Jahre, wog 86 kg bei 186cm (BMI 24,9), hatte einen RR von 170/120, Glucose von 343 mg/dl und HbA_{1c} von 10 %.

PNTX Operation: Nach medianer Laparotomie vom Xyphoid bis zur Symphyse Darstellung der V. cava und der iliacalen Gefäße. Das Pankreas wird venös mit der V. cava und der Truncus-coeliacus und die A. mesenterica- superior wird jeweils an die A. iliaca communis anastomosiert.

Danach wird eine Darmanastomose in side/side zwischen Donor-Duodenum und dem Empfänger Dünndarm, circa 50 cm nach dem Treitz'schen Band genäht.

Nach einer Nierenvenenplastik zur Verlängerung der kurzen Nierenvene des Grafts werden die Nierengefäße an die V. iliaca externa und A. iliaca externa in end/side anastomosiert. Der Ureter wurde mit Anlegen einer Refluxplastik in die Blase eingebracht. Die Operation verlief komplikationslos.

Im postoperativen Verlauf wurde eine Revision aufgrund eines dilatierten Ureters vorgenommen. Es zeigten sich einwandfreie Organfunktionen, sowohl des Pankreas als auch der Niere. Drei Wochen nach der PNTX wurde eine Wundrevision bei Wunddehiszenz vorgenommen.

Der Patient war nach der TX sowohl dialyse- als auch insulinfrei.

Immunsuppression: Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Prednisolon.

Immunsuppression - Medikamentenspiegel in der ersten Woche nach der TX:

FK 506 14,0 ng/ml, MPA HPLC 0,25 µg/ml, in der zweiten Woche: FK 506-LCMS 6,8 ng/ml, MPA HPLC 1,96µg/ml.

Die Therapie bei der Entlassung setzte sich aus folgenden Medikamenten/Wirkstoffen zusammen: Prograf® 4 mg – 0 – 4 mg, Cellcept® 750 mg – 0 – 750 mg, Prednisolon 25 mg 1 – 1 – 1 - 1, Pantoprazol 40mg 1 – 0 – 0, Acetylsalicylsäure 100 mg 0 – 1 – 0, Ranitidin 300 mg 0 - 0 – 1, Metoprololsuccinat 47,5 mg ½ – 0 – 0, Ganciclovir 500 mg 1 – 0 – 0, Citalopram 20 mg 1 – 0 – 0, Simeticon 10 Tpf. bei Bedarf, Bromazepam 3 mg bei Bedarf.

Zu stationären Aufenthalten des Patienten kam es nach der PNTX im März 2003 zur geplanten Vitrektomie und im März 2006 aufgrund einer erosiven Gastritis. Im Juli 2007 kam es im Rahmen einer Transplantatabstoßung zu einem weiteren stationären Aufenthalt, welche mit Urbason® 3 x 1000 mg für 3 Tage, Cortisonstoßtherapie, Zenapax® i.v. therapiert wurde. Im August desselben Jahres erfolgte eine stationäre Aufnahme bei Zustand nach Gastroenteritis und Verdacht auf eine Lebensmittelvergiftung. Im Oktober 2007 kam es zur Diagnose einer akalkulösen Cholezystitis, welche durch eine Cholezystektomie therapiert wurde. Ein weiterer stationärer Aufenthalt fand im Jahr 2007 aufgrund eines grippalen Infektes statt.

Im Juni 2008 kam es bei diesem Patienten zu einem Aszites und er wurde zur Pigtail-Katheter Anlage, um eine Aszitesdrainage durchzuführen, stationär aufgenommen.

Im November desselben Jahres wurde eine Nierenbiopsie, bei rezidivierenden erhöhten Nierenretentionsparametern, geplant, um differenzialdiagnostisch eine chronische Abstoßung bzw. eine beginnende Niereninsuffizienz auszuschließen. Hier wurde eine chronischen Transplantatglomerulopathie diagnostiziert.

Im Januar 2009 kam es erneut zu einem Aszites. Der Patient wurde stationär aufgenommen und erneut eine Drainage (Pigtail-Drain) angelegt. Eine Dauertherapie mit Ciproxin® 250 mg 1x täglich wurde eingeleitet.

Bei dem von uns erstellten Fragebogen gab der Patient eine Lebensqualitätsverbesserung von stark eingeschränkt vor der PNTX auf gut nach der Transplantation an.

Derzeitige Immunsuppression des Patienten: Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Sirolimus (Rapamune®) mit dem Immunsuppression-Medikamentenspiegel: FK 506-LCMS 12,4 ng/ml, MPA HPLC 2,1 µg/ml, SIR-LCMS 8,5 ng/ml.

Der Patienten gab an, keine Nebenwirkungen unter der immunsuppressiven Therapie zu haben.

4.1.6 Fall 6

Der Patient ist am Stichtag 55 Jahre alt. Der T1DM wurde 1960 diagnostiziert. In der Vorgeschichte gestellte Diagnosen sind eine KHK III mit St.p. Bypass - Operation (2002), ein hämorrhagischer Insult mit Hemiparese links (1997), ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, eine arterielle Hypertonie, eine Retinopathie, eine renale Anämie, eine Osteoporose und eine terminale Niereninsuffizienz infolge des T1DM bei einer Nierenarterienstenose von 80 %, links.

Der Patient erhielt eine Dialyse seit 9/2001 bis zur PNTX und der T1DM wurde mit kurz- und langwirksamen Insulin therapiert.

Der Patient war bei der TX 50 Jahre, wog 63 kg bei 163 cm (BMI 23,7), hatte einen RR von 140/80, Glucose von 229 mg/dl und einen HbA 1c von 8,5 %.

PNTX Operation: Nach medianer Laparotomie Darstellung der iliacalen Gefäße. Das Pankreas wird venös mit der V. Iliaca und der Truncus-coeliacus – mesenterica- superior – Patch an die A. femoralis communis anastomosiert.

Danach wird eine Donor-Duodeno Rezipient-Jejunale side/side Anastomose in genäht.

Die Nierengefäße wurden an die iliacalen Gefäße end/side anastomosiert. Der Ureter wird in die Blase implantiert.

Die Operation verlief komplikationslos und ebenso war der postoperative Verlauf auf der Intensivstation. Beide Organe zeigten von Beginn an eine gute Funktion. Es kam zu einer blanden Wundheilung. Im weiteren Verlauf kam es zu rezidivierenden Fieberschüben und der Patient erhielt Augmentin® 625 mg über 4 Tage und Optinem® über 10 Tage. Zur Stabilisierung des roten Blutbildes wurde Epoetin beta 5000 sub cutan über 7 Tage infundiert.

Immunsuppression: Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®).

Immunsuppression - Medikamentenspiegel in der ersten Woche nach der TX:

FK 506 12,2 ng/ml, MPA HPLC 12,69µg/ml, in der zweiten Woche: FK 506 11,7 ng/ml, MPA HPLC <0,20 µg/ml.

Die Therapie bei der Entlassung setzte sich aus folgenden Medikamenten/Wirkstoffen zusammen: Prograf ® 1,5 mg – 0 – 2 mg, Cellcept® 500 mg – 500 mg – 500 mg, Prednisolon 5 mg 2 – 0 – 0, Pantoprazol 40mg 1 –0 –0, Acetylsalicylsäure 100 mg 0 – 1 – 0, Metoprololsuccinat 47,5 mg ½ - 0 – 0.

Zu stationären Aufenthalten des Patienten nach der PNTX kam es im September 2003 aufgrund einer akuten CMV Infektion und im April 2007 bei Herpes Zoster L2-L3 dextra mit einer Therapie von Zovirax® i. v. 3 x 500 mg über 7 Tage. Im April 2007 wurde eine geplante Glaukom Operation durchgeführt.

Bei dem von uns erstellten Fragebogen gab der Patient eine Lebensqualitätsverbesserung von eingeschränkt vor der PNTX auf sehr gut nach der Transplantation an.

Derzeitige Immunsuppression des Patienten: Tacrolimus (Advagraf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®) mit dem Immunsuppression-Medikamentenspiegel: FK 506-LCMS 9,6 ng/ml, MPA HPLC 1,1 µg/ml.

Unter der immunsuppressiven Therapie direkt nach PNTX und derzeit gab der Patient keine Nebenwirkungen an.

4.1.7 Fall 7

Eine am Stichtag 51-jährige Patientin, mit einem T1DM der 1977 diagnostiziert wurde. In der Vorgeschichte gestellten Diagnosen umfassen eine NTX 10/2000, eine renale Hypertonie, eine terminale Niereninsuffizienz, ein Glaukom rechts, eine Großzehen-Amputation beidseits, eine diabetische Polyneuropathie, eine diabetische Retinopathie, eine latente Hypothyreose, eine pAVK und eine Osteopenie.

Die Patientin unterzog sich einer Dialyse nach der ersten NTX ab 2003. Der Typ I Diabetes Mellitus wurde mit kurz- und langwirksamen Insulin therapiert.

Weitere Medikamente der Patientin vor der Transplantation: Rapamune® 0 – 0,5 mg – 0, CellCept® 250 mg – 0 – 250 mg, Levothyrexin 0,1 µg 1/2 – 0 – 0, Spironolacton 50 mg/Furosemid 20 mg 2 – 0 – 0, Acetylsalicylsäure 100 mg 0 – 1 – 0, Allopurinol 300 mg 0 – ½ – 0, Pantoprazol 40 mg 1 – 0 – 0, Atorvastatin 10 mg 0 – 0 – 1, Xipamid 0 – 1 – 0, Sertralin 40 mg 1 – 0 – 0.

Die Patientin war bei der zweiten TX 48 Jahre, wog 81 kg bei 176 cm (BMI 26,1), hatte einen RR von 140/81 und einer Glucose von 148 mg/dl.

PNTX Operation: Aufgrund der vorangegangenen NTX und der Lage der Niere in der Fossa iliaca dextra wurde eine retroperitoneale Pancreas-TX versucht. Das Pancreas wurde

venös an die V. cava und der aus A. mesenterica superior und truncus coeliacus bestehende Aortenpach an die Aorta genäht.

In typischer Weise wird eine duodeno-jejunale Anastomose angelegt.

Die Nierengefäße wurden an die iliacalen Gefäße anastomosiert. Die Niere wurde in der fossa iliaca mit zwei Situationsnähten am perihiliären Fettgewebe adaptiert.

Danach wurde der Ureter in einer modifizierten Version nach Grégoire in die Harnblase implantiert. Die Patientin ist nach Freigabe des Blutstroms durch das Pancreas insulinfrei. Die Operation verlief komplikationslos.

Im postoperativen Verlauf, zirka am 12. postoperativen Tag, kam es bei der Patientin zu einem Harnwegsinfekt, welcher mit einer i.v. antibiotischen Therapie, Ciproxin®, behandelt wurde.

Drei Wochen nach der PNTX wurde eine Harnstauung bei der Transplantatniere festgestellt. Am selben Tag folgte eine percutane Ableitung der Transplantatniere.

Im weiteren Verlauf kam es zu Fieberschüben und einem Hämoglobinabfall. Somit wurde eine Laparotomie mit der Diagnose retroperitoneales Hämatom durchgeführt. Da es auch zu einem Harnrückstau kam, wurde die alte Wunde eröffnet und zuerst das Hämatom digital ausgeräumt, danach erfolgte eine Neuanlage der uretervesikalen Anastomose mit Antirefluxplastik. Im späteren Verlauf zeigte sich eine Wundheilungsstörung, welche mit entsprechender antibiotischer und antimykotischer Behandlung sowie unter Anlage eines VAC-Systems therapiert wurde.

Immunsuppression: Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Sirolimus (Rapamune®).

Immunsuppression - Medikamentenspiegel in der ersten Woche nach der TX:

FK 506 5,6 ng/ml, MPA HPLC 1,3 µg/ml, Sirolimus 3,2 ng/ml und in der zweiten Woche: FK 506 14,0 ng/ml, MPA HPLC 1,2 µg/ml und Sirolimus 3,3 ng/ml.

Die Therapie bei der Entlassung setzte sich aus folgenden Medikamenten/Wirkstoffen zusammen: Prograf® 0,5 mg – 0 – 0,5 mg, Rapamune® 0 – 0,5 mg – 0, Cellcept® 500 mg – 0 – 500mg, Pantoprazol 40 mg 1 – 0 – 0, Prednisolon 5 mg 1/2 – 0 – 0, Acetylsalicylsäure 100 mg 0 – 1 – 0, Bisoprolol 5 mg ½ - 0 – 0, Gladem 50 mg 1 – 0 – 0, Furosemid 30 mg 1 – 0 – 0, Levothyrexin 0,1 mg 1/2 – 0 – 0, Valganciclovir 450 mg 0 – 1 – 0, Magnesium 1 Beutel täglich.

Nach der PNTX kam es im Januar 2008 aufgrund einer Osteomyelitis des Vorfußes sinistra zu einem stationären Aufenthalt der Patientin. Als Therapie wurde der Mittelfuß sinistra amputiert. Im Februar 2008 wurde die Patientin wegen eines Harnwegsinfektes,

welcher mit Zienam® 500 mg 3 x täglich für 10 Tage therapiert wurde, nochmals stationär aufgenommen.

Bei dem von uns erstellten Fragebogen gab die Patientin eine Lebensqualitätsverbesserung von stark eingeschränkt vor der PNTX auf sehr gut nach der TX an.

Derzeitige Immunsuppression der Patientin: Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Sirolimus (Rapamune®) mit dem Immunsuppression-Medikamentenspiegel: FK-LCMS 506 4,8 ng/ml, MPA HPLC 0,8 µg/ml.

Von der Patientin angegebene Nebenwirkungen unter der immunsuppressiven Therapie direkt nach der TX waren Gewichtszunahme, Gelenks- und Muskelschmerzen und Harnwegsinfekt. Derzeit gibt die Patientin Gelenks- und Muskelschmerzen unter der immunsuppressiven Therapie an.

4.1.8 Fall 8

In diesem Fall handelt es sich um einen, am Stichtag, 49-jährigen Patienten. Der TIDM wurde 1980 diagnostiziert. In der Vorgeschichte gestellte Diagnosen sind eine Retinopathie, eine arterielle Hypertonie und eine dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz infolge des TIDM.

Der Patient erhielt eine Dialyse seit 2004 bis zur PNTX und der TIDM wurde mit kurz- und intermediär Insulin therapiert.

Der Patient war bei der Transplantation 48 Jahre, wog 71 kg bei 178 cm (BMI 22,4), hatte einen RR von 160/95, Glucose von 376 mg/dl und einen HbA 1c von 8,9 %.

PNTX Operation: Nach medianer Laparotomie Darstellung der iliacalen Gefäße. Die Nierengefäße wurden venös an die V. iliaca externa und an die A. iliaca externa end/side anastomosiert. Der spatulierte Ureter wird in die Blase implantiert. Das Pancreas wird venös mit der V. cava und der Truncus-coeliacus und A. mesenterica- superior werden getrennt an die Aorta anastomosiert. Danach wird eine Donor-Duodeno Rezipient-Jejunale side/side Anastomose genäht. Nach Inspektion der Organe konnte ein beginnender gestauter Ureter festgestellt werden. Der Ureter wurde aus der Harnblase gelöst, das Ostium erweitert und der Ureter neu implantiert.

Immunsuppression: Mycophenolat Mofetil (CellCept®), Sirolimus (Rapamune®) und Ciclosporin (Sandimmun®).

Immunsuppression - Medikamentenspiegel in der ersten Woche nach der TX:

CYA-LCMS 35 ng/ml, MPA HPLC 0,5 µg/ml, SIR-LCMS < 3,0 ng/ml in der zweiten Woche: CYA-LCMS 2,0 ng/ml, MPA HPLC 2,0 µg/ml; SIR-LCMS 2,0 ng/ml.

Die Therapie bei der Entlassung setzte sich aus folgenden Medikamenten/Wirkstoffen zusammen: Sandimmun® 174 mg – 0 – 175 mg, Cellcept® 1000 mg – 0 – 1000 mg, Rapamune® 0 – 1 mg – 0, Pantoprazol 20 mg 0 – 0 – 1, Acetylsalicylsäure 100 mg 0 – 1 – 0, Bisoprolol 5 mg 0 – 1 – 1, Amlodipin 5 mg 0 – 1 – 1, Urapidil 90 mg 1 – 1 – 1, Nifedipin Spray bei Bedarf.

Zu einem stationären Aufenthalt des Patienten kam es nach der PNTX im Juni 2008 aufgrund einer bimalleoläre Fraktur sinistra. Diese Fraktur wurde zur Stabilisierung temporär verspickt und darauf folgend mit einer unfallchirurgischen Operation versorgt.

Bei dem von uns erstellten Fragebogen gab der Patient eine Lebensqualitätsverbesserung von eingeschränkt vor der PNTX auf gut nach der Transplantation an.

Derzeitige Immunsuppression des Patienten: Ciclosporin (Sandimmun®), Mycophenolat Mofetil (CellCept®), Sirolimus (Rapamune®) mit dem Immunsuppression – Medikamentenspiegel: CYA-LCMS 35ng/ml, MPA HPLC 2,8 µg/ml, SIR-LCMS 5,7 ng/ml.

Als Nebenwirkungen unter der immunsuppressiven Therapie direkt nach TX gab der Patient einen erniedrigten Blutdruck und eine Gewichtszunahme an.

Derzeit ist der Patient frei von Nebenwirkungen.

	Pat. Nr.							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Zeit nach PNTX in Monaten	71	63	8	10	92	71	34	16
Ery T/l	4,19	6,11	4,72	3,14	5,31	5,17	4,39	5,9
Hb g/dl	13,3	17,7	12,2	8,0	13	16,10	12,9	14,8
Hkt %	40,3	52,5	37,7	25,3	39,30	44,2	41,3	44,6
MCV fl	82,1	85,9	79,9	80,6	74	85,5	83,8	75,6
Epo mU/ml	11,6	24,4	35,7	103,8	16,7	24,3	31,2	16,8
HbA 1c %	5	5,3	5,6	4,5	5,3	5,1	5,2	5,1
P-Amylase U/l	54	28	76	44	17	39	17	22
Lipase U/l	35	31	98	50	45	49	21	26
Glucose mg/dl	67	101	88	104	81	98	81	77
C-Peptid ng/ml	3,9	9,5	4,6	8,8	3,7	7,4	7,2	5,6
Kreatinin mg/dl	1,13	1,26	0,92	1,52	2,64	0,98	1,18	1,32
Harnstoff mg/dl	62	41	27	46	114	36	44	35
Harnsäure mg/dl	6,2	7,4	4,6	6,7	5,6	5,6	5,7	5,2
Cystatin C mg/dl	1,26	1,17	1,01	1,31	2,12	0,74	1,19	0,98

Tabelle 4: aktuelle Laborwerte der Patienten (Stichtag 1. Juli 2009)

4.2 Outcome des subjektiven Befinden der Patienten (Fragebogen-Auswertung)

Der von uns erstellte Fragebogen zielt eigens auf das subjektive Befinden des Patienten ab. Es wurde versucht die Krankheit, die Operation sowie die Anschauung und Empfindung der darauf folgende immunsuppressive Therapie aus der Sicht des Patienten zu erfassen. Die Fragen richteten sich auf die Grunderkrankung, die Therapie und die Lebensqualität vor und nach der PNTX, die Wartezeit, das Empfinden und die eventuellen ethischen Bedenken und Ängste der Patienten und deren Angehöriger sowie allgemeine Verbesserungen und/oder Veränderungen nach der PNTX. Vom Transplantationstag bis zum Stichtag, 1. Juli 2009, betrug der Zeitraum im Mittel $45,63 \pm 32,59$ Monate (Median 48,50; min. 8,0; max. 92,0).

Die T1DM-Erkrankung wurde durch s.c. Insulintherapie behandelt, keiner dieser Patienten hatte eine Insulinpumpe. Des weiteren waren alle Patienten vor der PNTX dialysepflichtig. 75 % (n=6) der Patienten waren auf kurzwirksames Insulin in der Kombination mit langwirksamen Insulin eingestellt, 12,5 % (n=1) der Patienten mit der Kombination eines kurzwirksamen Insulins mit intermittierenden Insulin. 12,5 % (n=1) der Patienten gaben an, sich an die Insulintherapie sowie an die Anzahl seiner Hypoglykämien unter Insulintherapie nicht mehr erinnern zu können.

Unter der von den Patienten angegebenen Insulintherapie lag der HbA 1c Mittelwert bei $8,36 \pm 1,97$ % (Median 8,7; min. 5,5; max. 10,5). 87,5 % (n=7) Patienten hatten unter ihrer Insulintherapie in Summe gesamt 310 Hypoglykämien. Hier liegt der Median bei 25 (min. 5; max. 100).

Pat.Nr.	kurzwirksam	intermittierend	langwirksam	HbA1c vor PNTX	Anzahl der Hypoglykämien unter Insulintherapie
1	weiß Patient nicht mehr			6,5	keine Angabe
2	x		x	10,5	25
3	x		x	5,5	15
4	x		x	6,5	5
5	x		x	10	10
6	x		x	8,5	100
7	x		x	10,5	75
8	x	x		8,9	80

Tabelle 5: Art der Insulintherapie, HbA1c Wert und Hypoglykämien unter exogener Insulingabe vor PNTX (Patienten-Angabe)

100% (n=8) der Patienten, welche an der Arbeit teilnahmen, waren vor der PNTX dialysepflichtig. Der durchschnittliche Zeitraum der Dialysedauer lag bei $2,16 \pm 1,35$ Jahren (min. 0,3; max. 4,0).

Bei der Frage nach der Beurteilung der Lebensqualität vor der PNTX gaben 62,5 % an, eine eingeschränkte Lebensqualität und 37,5 % eine stark eingeschränkte Lebensqualität zu haben.

0 % von den Patienten beurteilten vor der PNTX ihre Lebensqualität als gut oder sehr gut.

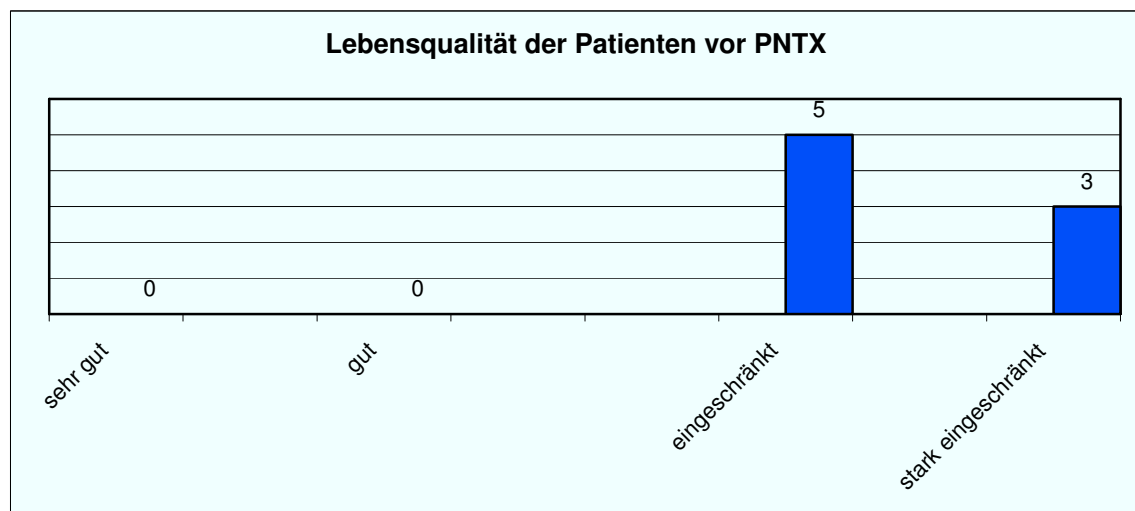


Abbildung 12: Lebensqualität der Patienten vor PNTX (Patienten-Angaben)

Um die Sicht der Patienten auf die Wartezeit bezogen fest zu stellen wurden Fragen zur Wartezeit-Dauer, die Gefühle der Patienten in der Wartezeit und eventuell neu aufgetretene Fragen, Bedenken und Ängste in dieser Zeit formuliert.

Der Median der Wartezeit auf die PNTX der acht Patienten lag bei 13 Monaten (Mittelwert 23,75; $\pm$ 31,58; min. 3; max. 98).

Davon gaben 25 % (n=2) der Patienten, jene mit 98 Monaten und 34 Monaten Wartezeit, eine zu lange Wartezeit an. Bei 12,5 % (n=1) dieser 25 % (n=2) Patienten sind in der Wartezeit Zweifel aufgetreten und Angst keine „passende Organe“ zu bekommen.

Der Patient mit der Wartezeit von 3 Monaten gab an, eine zu kurze Wartezeit, kaum Zeit gehabt zu haben, um sich auf die Transplantation vorzubereiten und dass in der Wartezeit viele neue Fragen aufgetreten seien.

75 % (n=6) der Patienten hatten genügend Zeit sich auf die Operation einzustellen.

Bei der Frage zu den Bedenken bezüglich der PNTX hatten 100 % (n=8) der Patienten angegeben, keine ethischen Bedenken wegen einer Leichenspende und/oder psychologischer Aspekte als Empfänger von Organen eines anderen Menschen in sich zu tragen, angeführt.

100% der Patienten hatten weder Angst noch Bedenken wegen einer Übertragung von Krankheiten. Des weiteren hatten 100 % der Patienten keine Bedenken wegen der lebenslangen Immunsuppression oder den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen.

25 % der Patienten mit einer Wartezeit von 11 und 15 Monaten hatten Angst vor dem operativen Eingriff.

100 % der Patienten gaben an, dass ihre Angehörige die PNTX als zweite Chance für den Patienten sahen. Auch bei 100 % der Angehörigen der Patienten traten weder ethische Bedenken noch andere Ängste oder jegliche psychologische Aspekte auf.

Um die Situation der Patienten nach der PNTX fest zu stellen, wurden Fragen zu Verbesserungen in Hinsicht auf die Lebensqualität nach der PNTX gestellt. 50 % (n=4) der Patienten sehen ihre Lebensqualität nach der TX als gut und 50 % (n=4) als sehr gut.

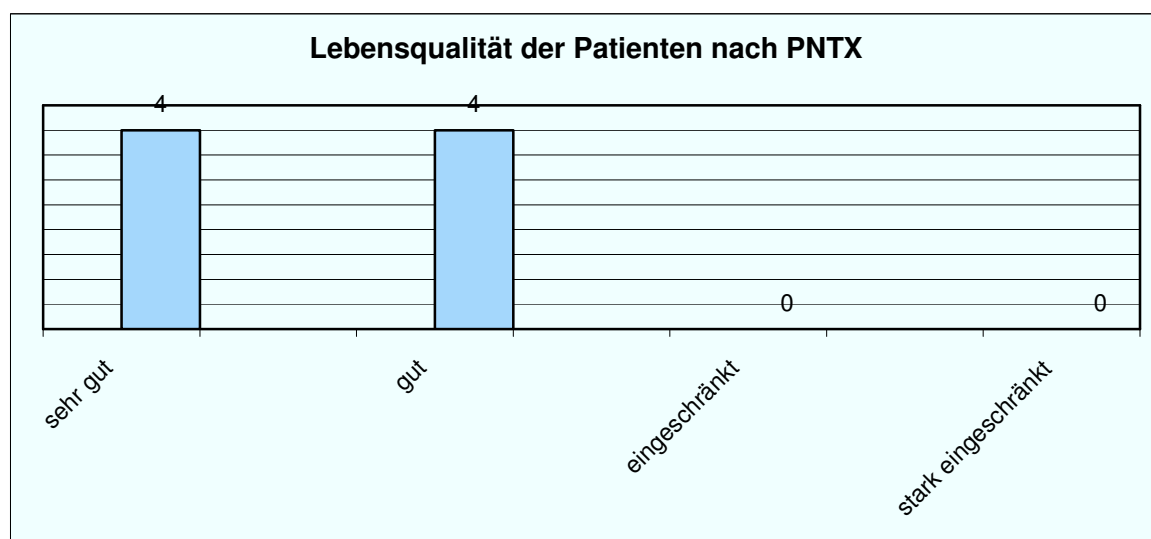


Abbildung 13: Lebensqualität der Patienten nach PNTX (Patienten – Angaben)

Als Hauptgründe für diese Lebensqualitätverbesserung gaben 100 % (n=8) der Patienten die Insulinunabhängigkeit, davon 87,5 % die Dialyse – Freiheit und 75 % kein ständiges Blutzuckermessen an.

Pat.Nr.	keine Dialyse mehr notwendig	kein ständiges Blutzucker- messen	keine Insulingabe mehr notwendig	andere
1		x	x	
2	x	x	x	keine Diät
3	x		x	keine Diät, vitaler
4	x		x	keine Diät
5	x	x	x	keine Diät, vitaler, allgem. Lebensqualitätsverbesserung
6	x	x	x	keine Diät, vitaler
7	x	x	x	keine Diät, vitaler
8	x	x	x	keine Diät

Tabelle 6: Hauptgründe für die Lebensqualitätverbesserung (Patienten – Angaben)

In einem eigenen Feld des Patienten-Fragebogens, für andere Gründe der Lebensqualitätsverbesserung nach der PNTX, gaben 87,5 % der Patienten an, dass sie keine Diät mehr halten müssen. 50 % der Patienten fühlen sich allgemein vitaler und 12,5 % der Patienten gaben eine allgemeine Lebensqualitätsverbesserung an.

4.3 Outcome der TIDM Begleit –und Folgeerkrankungen vor der PNTX versus nach der PNTX

Um eine Gegenüberstellung der Begleit- und Folgeerkrankungen vor und nach der PNTX vollziehen zu können, wurden im Patienten-Fragebogen die unter TIDM häufig vorkommenden Begleit- und Folgeerkrankungen angegeben.

Diese setzten sich aus Allgemeinsymptomen, Hauterscheinungen und Makro-/ Mikroangiopathien zusammen. Eine diabetische Nephropathie wurde nicht angeführt, da darunter 100 % (n=8) der Patienten litten.

Begleit- und Folgeerkrankungen	vor der PNTX			Verbesserung nach der PNTX		
	Anzahl	%	Quotient	Anzahl	%	Quotient
Müdigkeit	8	100	1	6	75	8/10
Leistungsminderung	6	75	8/10	5	63	6/10
Heißhunger	5	63	6/10	5	63	6/10
Schwitzen	6	75	8/10	5	63	6/10
Kopfschmerz	3	38	4/10	1	13	1/10
Polyurie	4	50	5/10	3	38	4/10
Durst	7	88	9/10	6	75	8/10
nächtliche Wadenkrämpfe	4	50	5/10	3	38	4/10
Pruritus	4	50	5/10	4	50	5/10
bakt. / myk. Hautinfektionen	4	50	5/10	3	38	4/10

necrobiosis Liodica	3	38	4/10	3	38	4/10
KHK	2	25	3/10	0	0	0
pAVK	4	50	5/10	2	25	3/10
diab. Retinopathie	4	50	5/10	2	25	3/10
diab. Fussyndrom	1	13	1/10	1	13	1/10
Polyneuropathie	3	38	4/10	2	25	3/10

Tabelle 7: Gegenüberstellung der T1DM- Begleit- und Folgeerkrankungen bei den Patienten vor der PNTX und Verbesserung nach der PNTX (Patienten – Angaben; Stichtag 1. Juli 2009)

Aus der Gegenüberstellung der Tabelle 7 kann man entnehmen, dass der Heißhunger bei 100 % der Patienten nach der PNTX nicht mehr auftrat. Wobei bei den sonstigen typischen T1DM-Allgemeinsymptomen wie Durst, Polyurie und nächtliche Wadenkrämpfe in 75 % (n=6) von 87,5 % (n=7), 37,5 % (n=3) von 50 % (n=4) und 37,5 % (n=3) von 50 % (n=4) Fällen eine Verbesserung auftrat.

Eine allgemeine Leistungsminderung und das vermehrte Schwitzen besserte sich jeweils in 62,5 % (n=5) von 75 % (n=6) Fällen. Im Bereich der Hauterscheinungen kam im Fall des Pruritus und necrobiosis Liodica zu 100% zu einer Verbesserung. Die bakteriellen und/oder mykotischen Hautinfektionen besserten sich in 37,5 % (n=3) von 50 % (n=4) Fällen. Bei den Makro-/Mikroangiopathien gaben 25 % (n=2) Patienten vor der PNTX an, an einer KHK zu leiden (bei einem davon bekannte 3-fach Bypass - Operation). Bei beiden kam es nach der PNTX zu keiner subjektiven Verbesserung der KHK. Bei 25 % (n=2) von 50 % (n=4) Patienten erfolgte nach der PNTX eine Verbesserung der pAVK im Vergleich zu vor der PNTX. Die diabetische Retinopathie konnte in 25 % (n=2) von 50 % (n=4) Fällen verbessert bzw. aufgehalten werden und auch der Patient mit der Angabe eines diabetischen Fußsyndroms, gab eine Verbesserung in diesem Bereich an. Eine Polyneuropathie – Verbesserung nach der PNTX war in 67 % gegeben.

Allgemeinsymptome	
Müdigkeit	75
Leistungsminderung	83
Heißhunger	100
Schwitzen	83
Kopfschmerz	33
Polyurie	75
Durst	86
nächtliche Wadenkrämpfe	75
Hauterscheinungen	
Pruritus	100
bakt. / myk. Hautinfektionen	75
necrobiosis Lioidica	100
Makro-/Mikroangiopathien	
KHK	0
pAVK	50
diab. Retinopathie	50
diab. Fussyndrom	100
Polyneuropathie	67

Tabelle 8: Verbesserung der T1DM-Begleit- und Folgeerkrankungen nach der PNTX zu den vor der PNTX aufgetretenen (in Prozent)

4.4 Outcome von Laborwerten vor der PNTX versus nach der PNTX

4.4.1 Blutbild

87,5 % (n=7) der Patienten hatten vor der PNTX eine verminderte Erythrozyten (Ery) -anzahl; 62,5 % (n=5) davon in Kombination mit einem verminderten Hämoglobin (Hb) und einem verminderten Hämatokrit (Hkt). Die Leukozyten (Leuko) waren bei einem Normal-Wert von 4,4-11,3 G/l bei allen Patienten vor der TX im Normalbereich. Nach der PNTX kam es bei 25 % (n=2) der Patienten zu einem Hb-Abfall, eventuell unter der

Immunsuppression. Bei den derzeitigen (Stichtag 1. Juli 2009) Laborwerten des Blutbildes haben 25 % (n=2) der Patienten eine verminderte Erys (Normal-Wert 4,50 – 5,90 T/l); beide in Verbindung mit einem verminderten Hb (Normal-Wert 13,9 – 17,5 g/dl) und 12,5 % (n=1) der Patienten davon mit einem erniedrigten Hkt (Normal-Wert 40,00 – 50,00 %). Die Leuko sind derzeit bei 100 % der Patienten im Normalbereich (4,4-11,3 G/l).

		Werte vor der TX	Werte derzeit
Leuko G/l	Median	6,38	6,41
	±	2,24	1,48
	min	4,03	4,61
	max	11,10	8,70
Ery T/l	Mittel	4,12	4,96
	±	0,40	0,93
	min	3,54	3,14
	max	4,89	6,11
Hb g/dl	Mittel	12,89	13,50
	±	1,14	2,89
	min	11,10	8,00
	max	14,40	17,70
Hkt %	Median	37,95	40,80
	±	2,79	7,70
	min	35,00	25,30
	max	42,70	52,50

Tabelle 9: Gegenüberstellung: Blutbild vor PNTX versus nach PNTX (Stichtag 1. Juli 2009)

Bei einer Gegenüberstellung der Mittelwerte von Erys, Hb, Hkt und der Leukos vor der PNTX und derzeit in Tabelle 9 ist eine allgemeine Verbesserung der Werte des roten Blutbildes (Ery, Hb, Hkt) und ein im Normal-Wert-Bereich liegender Leuko – Median abzulesen.

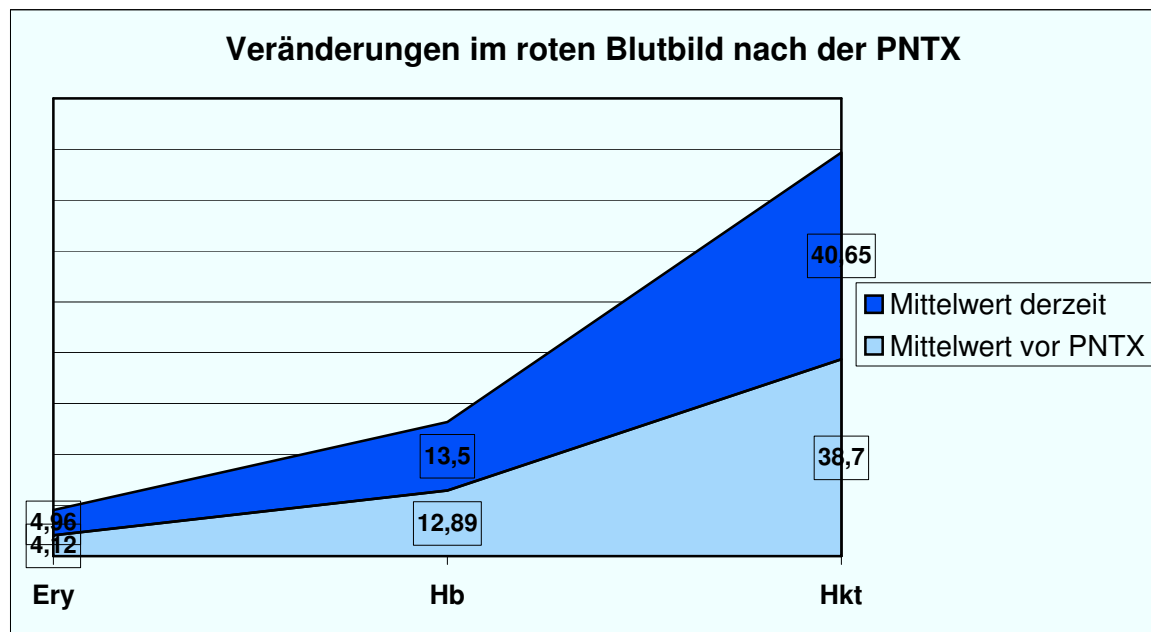


Abbildung 14: Veränderungen im roten Blutbild vor der PNTX im Vergleich zu nach der PNTX (Stichtag 1. Juli 2009)

4.4.2 Nierenparameter

Vor der PNTX waren 0 % der Patienten vom Kreatinin- und Harnstoffwert im Normalbereich (0,6 – 1,3 mg/dl und 10,00 - 45,00 mg/dl). Beim Kreatinin betrug der Mittelwert vor der TX 6,0 mg/dl mit einer Standardabweichung von 2,18, Median von 6,27, einem Minimum von 1,37 und einem Maximum von 8,40 mg/dl.

Der Harnstoff zeigte ein Mittel von $99,25 \pm 32,39$ mg/dl (Median 92,5; min 63; max 154). Bei den derzeitigen (Stichtag 1. Juli 2009) Laborwerten sind 37,5 % (n=3) der Patienten mit dem Kreatinin- und dem Harnstoffwert nicht im Normalbereich.

Bei 25 % (n=2) von diesen 37,5 % Patienten ist das Kreatinin mit 1,32 und 1,52 mg/dl jedoch nur leicht erhöht. Bei dem dritten Patienten mit erhöhtem Kreatinin ist der Wert bei 2,64 mg/dl. Der Harnstoffwert ist derzeit bei 50 % (n=4) Patienten erhöht; mit den Werten 35, 46, 62 und 114 mg/dl.

Der derzeitige Mittelwert vom Kreatinin und Harnstoff liegt bei $1,37 \pm 0,55$ mg/dl (Median 1,22; min 0,92; max. 2,64), $50,63 \pm 27,57$ mg/dl (Median 42,5; min 27,00 und max. 114,00)

	Niere vor PNTX			Niere derzeit		
Pat. Nr.	Kreatinin mg/dl	Harnstoff mg/dl	Harnsäure mg/dl	Kreatinin mg/dl	Harnstoff mg/dl	Harnsäure mg/dl
1	8,40	154,00	4,90	1,13	62,00	6,20
2	7,70	85,00	5,80	1,26	41,00	7,40
3	5,77	63,00	3,80	0,92	27,00	4,60
4	5,53	100,00	6,20	1,52	46,00	6,70
5	5,20	136,00	5,00	2,64	114,00	5,60
6	7,30	109,00	5,60	0,98	36,00	5,60
7	1,37	68,00	5,30	1,18	44,00	5,70
8	6,76	79,00	4,70	1,32	35,00	5,20

Tabelle 10: Nierenwerte vor und nach der PNTX (Stichtag 1. Juli 2009)

Der Cystatin C liegt mit einem Mittelwert von $1,22 \pm 0,41$ mg/l (Median 1,18; min. 0,74; max. 2,12) über dem Normal-Wert (0,53-0,95 mg/l). Das Cystatin C ist von Muskelmasse, Nahrungsaufnahme unabhängig und vom Geschlecht weniger abhängig. Der Cystatin C Wert steigt umgekehrt proportional zur glomerulären Filtrationsrate (GFR).

Der Median der GFR liegt bei den aktuellen Laborwerten des Patientenkollektivs bei 56,47 ml/min (Mittelwert 58,28; $\pm 21,71$; min. 27,76; max. 92,06). Natrium - und Kalium Mittelwerte sind mit $142,63 \pm 1,92$ mmol/l und $4,11 \pm 0,39$ mmol/l im Normal-Bereich.

Die Verbesserung vom Kreatinin vor der PNTX zu nach der PNTX ist mit einem Mittelwert von 6,0 mg/dl zu 1,37 mg/dl signifikant ($p=0,001$).

Eine signifikante Verbesserung zeigte sich auch beim Harnstoff – Mittelwert von 99,25 mg/dl vor der PNTX zu 50,63 mg/dl nach der PNTX, $p=0,001$.

4.4.3 Pancreas- und Kohlenhydratstoffwechsel

100 % (n=8) der Patienten waren direkt nach der PNTX vom exogenen Insulin unabhängig.

Der durchschnittliche Wert der Glucose vor der PNTX war $206,88 \pm 102,03$ mg/dl (Median 170; Spannweite 270). Der Mittelwert der Glucose 1 Woche nach der PNTX lag nur noch bei $106 \pm 9,44$ mg/dl (min. 92 und max. 123). Der derzeitige (Stichtag 1. Juli 2009) Glucose Mittelwert ist bei 87, 13 bei einem Median von 84,5 mg/dl.

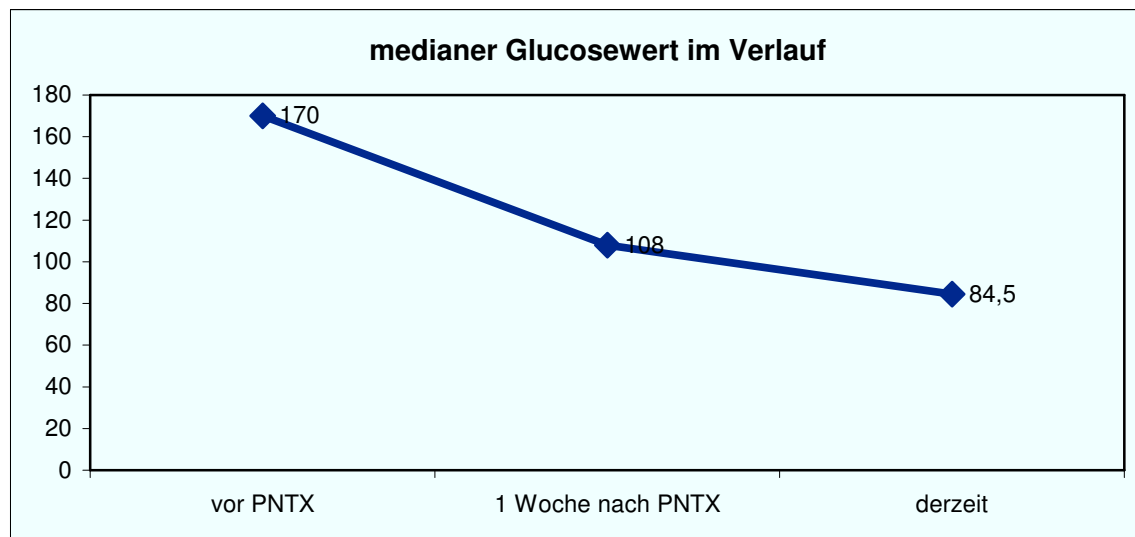


Abbildung 15: medianer Glucosewert im Verlauf

Die Glucose Mittelwert-Verbesserung vor der PNTX zu nach der PNTX ist mit $p=0,017$ signifikant.

Pat. Nr.	vor PNTX		nach PNTX	
	HbA 1c %	Glucose mg/dl	HbA 1c %	Glucose mg/dl
1	6,5	164	5,00	67,00
2	10,5	113	5,30	101,00
3	5,5	176	5,60	88,00
4	6,5	106	4,50	104,00
5	10	343	5,30	81,00
6	8,5	229	5,10	98,00
7	10,5	148	5,20	81,00
8	8,9	376	5,10	77,00

Tabelle 11: Glucose- und HbA 1c – Werte vor der PNTX und derzeit (Stichtag 1. Juli 2009)

Unter der Insulintherapie vor der PNTX lag der HbA 1c Mittelwert bei $8,36 \pm 1,97$ % (Median 8,7; min. 5,5; max. 10,5). Der aktuelle mittlere HbA 1c Wert ist $5,13 \pm 0,32$ % (min. 4,5; max. 5,6), bei einem Mittelwert von $45,63 \pm 32,59$ Monaten (Median 48,50; min. 8,0; max. 92,0) nach PNTX.

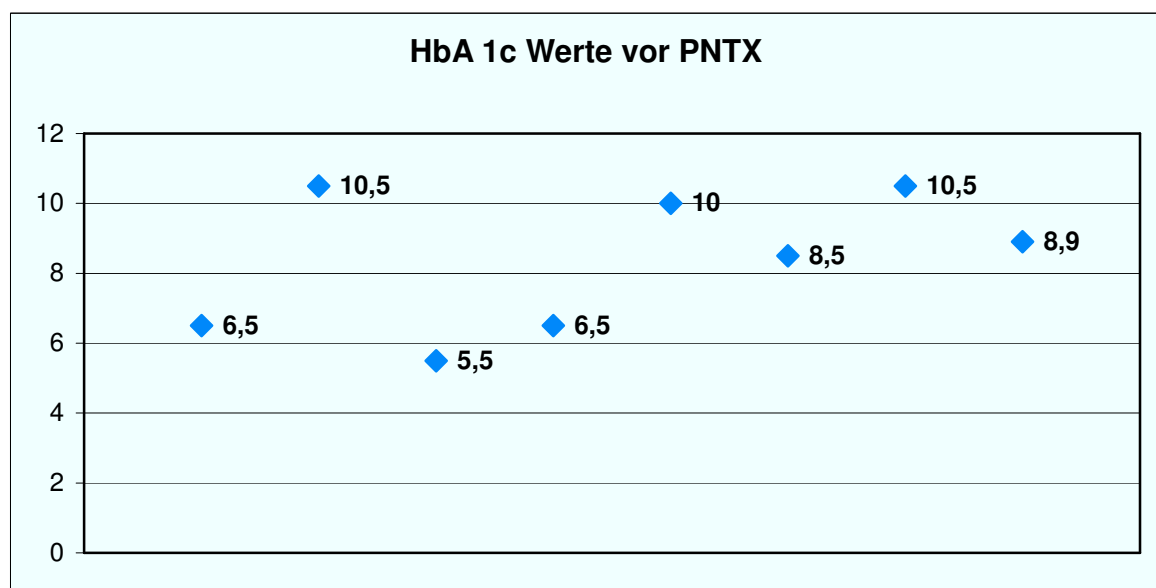


Abbildung 16: HbA 1c-Wert vor der PNTX

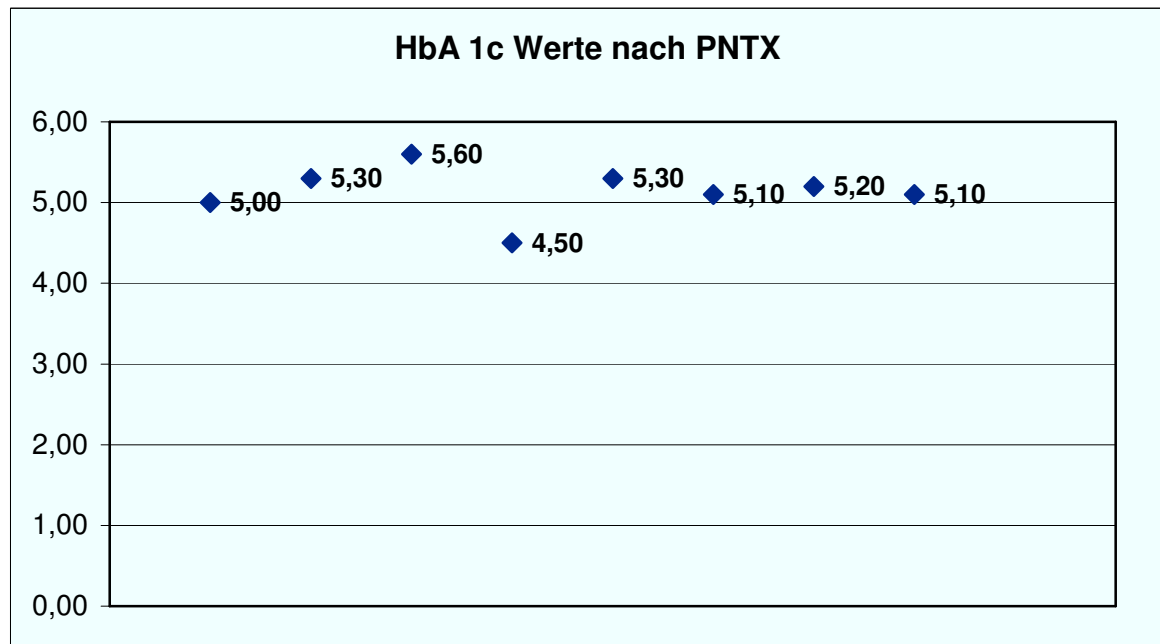


Abbildung 17: HbA 1c-Wert nach PNTX (Stichtag 1. Juli 2009)

Die derzeitigen Pancreas–Werte, wie P-Amylase, Lipase, Insulin und C-Peptid, mit einer mittleren Zeit von der PNTX bis zum Stichtag von $45,63 \pm 32,60$ Monaten (Median 48,5; min. 8; max. 92) sind für das Insulin im Mittelwert $19,83 \pm 6,67$ μ U/ml (Median 20,20; min. 9,20; max. 30,20) und für das C-Peptid im Durchschnitt $6,35 \pm 2,21$ ng/ml (Median 6,45; min. 3,70; max. 9,50).

Der P–Amylase Mittelwert lag vor der PNTX bei $25,13 \pm 17,49$ U/l (Median 23,00; min. 4,00; max. 59,00) zu derzeit $37,13 \pm 20,59$ U/l (Median 33,5; min. 17,00; max. 76,00) und ist bei 25 % (n=2) der Patienten über dem Normal – Wert (13,00 – 53,00 U/l). Von diesen 2 (25 %) Patienten sind die P–Amylase–Werte 54,00 U/l und 76,00 U/l. Die Lipase war im Mittel vor der PNTX bei $50,75 \pm 4,97$ U/l (Median 39,00; min. 12,00 und max 144,00) und liegt im Vergleich zu derzeit bei $44,37 \pm 24,14$ U/l (Median 40,00; min. 21,00; max. 98,00).

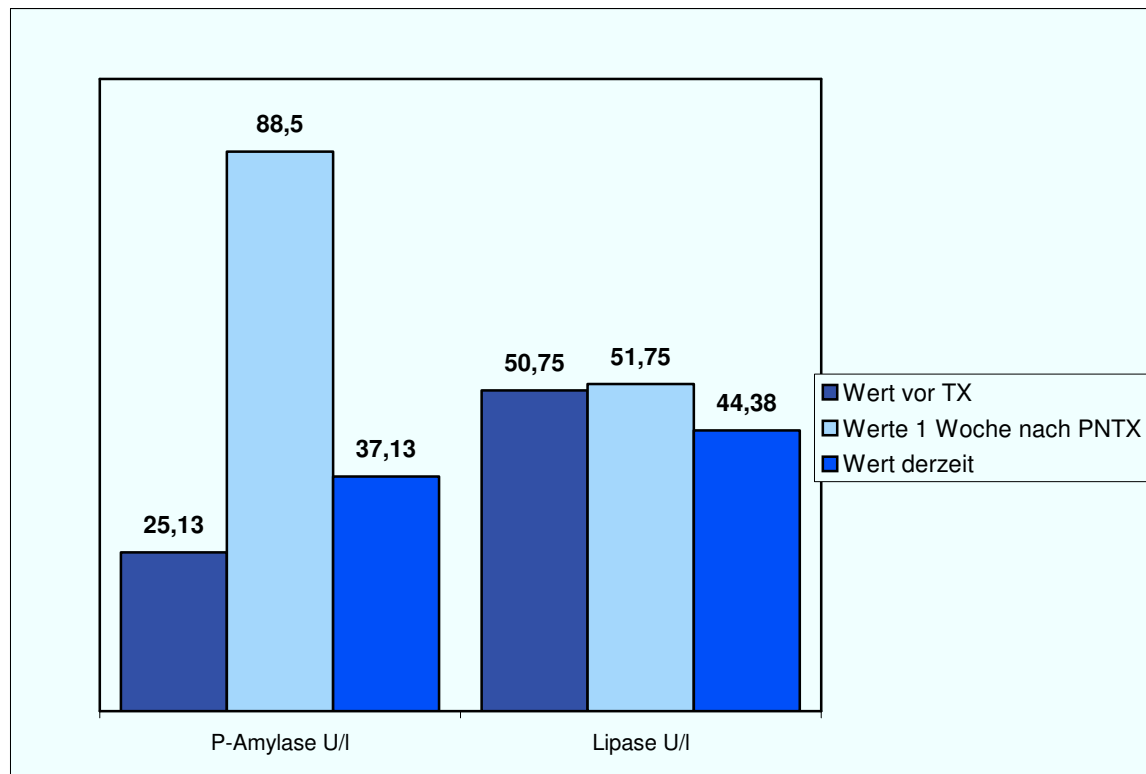


Abbildung 18: Pancreasparameter

4.5 *Subjektives Befinden der Patienten mit einer Gegenüberstellung zu objektiven Laborwerten nach der PNTX*

4.5.1 **Pancreas- und Kohlenhydratstoffwechsel–Werte im Vergleich zum subjektiven Befinden der Patienten**

Bei der Gruppenstatistik–Auswertung von den Patienten–Angaben bezüglich subjektives Befinden nach PNTX mit sehr gut, Gruppe 1 (n=4) und gut, Gruppe 2 (n=4), stellten wir die Mittelwerte vom Stichtag 1. Juli 2009 gegenüber.

Der derzeitige Insulin Mittelwert der Patienten der Gruppe 1 (n=4) liegt bei $22,65 \pm 6,74$ $\mu\text{U/ml}$, bei den Patienten der Gruppe 2 (n=4) bei $17,00 \pm 6,09$ $\mu\text{U/ml}$. Das aktuelle C-

Peptid bei der Gruppe 1 (n=4) ist $7,00 \pm 2,13$ ng/ml und bei den Patienten der Gruppe 2 (n=4) bei $5,7 \pm 2,22$ ng/ml.

Die P-Amylase der Gruppe 1 (n=4) $34,5 \pm 15,80$ U/l und der Gruppe 2 (n=4) bei $39,75 \pm 26,86$ U/l.

Die aktuellen Werte der Lipase im Mittel sind von der Gruppe 1 (n=4) bei $34,00 \pm 11,60$ U/l und bei der Gruppe 2 (n=4) bei $54,75 \pm 30,63$ U/l.

Der derzeitige Mittelwert der Glucose und des HbA 1c liegt bei der Gruppe 1 (n=4) $86,75 \pm 15,84$ mg/dl und $5,15 \pm 0,12$ %, bei der Gruppe 2 (n=4) $87,5 \pm 11,90$ mg/dl und $5,13 \pm 0,46$ % .

subjektives Befinden nach PNTX			Insulin μ U/ml	C-Peptid ng/ml	P-Amylase U/l	Lipase U/l	Glucose mg/dl	HbA 1c %
Pat.Nr.	sehr gut (Gruppe 1)	gut (Gruppe 2)						
1	x		21,80	3,9	54,00	35,00	67,00	5,00
2	x		24,60	9,50	28,00	31,00	101,00	5,30
3		x	16,30	4,60	76,00	98,00	88,00	5,60
4		x	23,90	8,80	44,00	50,00	104,00	4,50
5		x	9,20	3,70	17,00	45,00	81,00	5,30
6	x		14,00	7,40	39,00	49,00	98,00	5,10
7	x		30,20	7,20	17,00	21,00	81,00	5,20
8		x	18,60	5,70	22,00	26,00	77,00	5,10

Tabelle 12: subjektives Befinden der Patienten nach PNTX (Patienten – Angaben) zu den aktuellen (Stichtag 1. Juli 2009) objektiven Pancreas- und Kohlenhydratstoffwechsel-Werten

4.5.2 Objektive Nieren–Werte im Vergleich zum angegebenen subjektiven Befinden

Wie bei den objektiven Pancreas-und Kohlenhydratstoffwechsel-Werten im Vergleich zum derzeitigen subjektiven Befinden der Patienten wurden auch die objektiven Nieren–Werte, wie Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, GFR und Cystatin C, dem subjektiven Befinden gegenübergestellt.

Wiederum wurden bei der Gruppenstatistik-Auswertung von den Patienten–Angaben bezüglich subjektivem Befinden mit sehr gut (Gruppe 1, n=4) und gut (Gruppe 2, n=4) die Mittelwerte gegenübergestellt.

Der Mittelwert des Kreatinins der Gruppe 1 (n=4) liegt bei $1,14 \pm 0,12$ mg/dl und der Gruppe 2 (n=4) bei $1,6 \pm 0,74$ mg/dl, des Harnstoffes der Gruppe 1 bei $45,75 \pm 11,32$ mg/dl und der Gruppe 2 mit $55,50 \pm 39,77$ mg/dl und mit aktuellen Harnsäure Werten im Mittel der Gruppe 1 von $6,23 \pm 0,83$ mg/dl und der Gruppe 2 von $5,53 \pm 0,88$ mg/dl.

Mit den Normal-Werten von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure mit 0,6 – 1,3 mg/dl, 10,00 – 45,00 mg/dl und 3,4 – 7 mg/dl.

subjektives Befinden nach PNTX			Kreatinin mg/dl	Harnstoff mg/dl	Harnsäure mg/dl	GFR n. MDRD ml/min	Cystatin C mg/l
Pat.Nr.	sehr gut (Gruppe 1)	gut (Gruppe 2)					
1	x		1,13	62,00	6,20	52,55	1,26
2	x		1,26	41,00	7,40	60,39	1,17
3		x	0,92	27,00	4,60	92,06	1,01
4		x	1,52	46,00	6,70	36,78	1,31
5		x	2,64	114,00	5,60	27,76	2,12
6	x		0,98	36,00	5,60	84,20	0,74
7	x		1,18	44,00	5,70	51,35	1,19
8		x	1,32	35,00	5,20	61,13	0,98

Tabelle 13: subjektives Befinden der Patienten nach PNTX (Patienten – Angaben) zu den aktuellen (Stichtag 1. Juli 2009) objektiven Nieren-Laborwerten

Die GFR der Gruppe 1 (n=4) ist aktuell bei $62,12 \pm 15,25$ ml /min und der Gruppe 2 (n=4) bei $54,43 \pm 28,77$ ml/min. Das derzeitige Cystatin C beider Gruppen liegt bei der Gruppe 1 bei $1,09 \pm 0,39$ mg/l und bei der Gruppe 2 bei $1,36 \pm 0,53$ mg/l.

4.5.3 Objektive Werte der Antikörper/Autoantikörper im Vergleich zum subjektiven Befinden

Viele Studien haben bereits bewiesen, dass es trotz Organtransplantation oder auch bei Inselzell-TX und unter Immunsuppression es zu einem Wiederkehren und/oder Bestehenbleiben der Autoantikörper, GAD-65 AK, Insulin AK, Inselzell AK und ICA-512/IA-2-AK kommt. (8, 68, 69)

Ein Wert von 0,0 bis 9,5 U/l wird beim GAD 65-AK als normal angesehen. Bei unserem Patientenkollektiv liegt der Median bei 18,2 U/l (Mittelwert 29,08; $\pm 28,88$; min. 1,10 und max. 77,60).

25 % (n=2) der Patienten sind im Normal-Wert-Bereich. Aufgegliedert auf die Gruppe 1 (n=4), mit dem subjektiven Befinden sehr gut, ist der Mittelwert $41,07 \pm 28,75$ U/l und bei der Gruppe 2 (n=4), mit dem subjektiven Befinden gut, bei $17,08 \pm 21,79$ U/l.

Der Insulin-AK wird im Bereich von 0,0 – 0,4 U/l als normal angesehen.

Der Insulin-AK-Wert der an der Arbeit teilnehmenden Patienten (n=8) liegen 50 % über dem Normal-Wert-Bereich. 12,5 % mit 0,50 U/l, 25 % mit 0,60 U/l und 12,5 % der Patienten mit 1,40 U/l. 50 % unter 0,1 U/l. Gegliedert in die Gruppe 1 (n=4) sind davon 75 % der Patienten im Normal-Bereich und 1 Patient mit 0,50 U/l über dem Normal-Bereich.

In der Gruppe 2 (n=4) ist 1 (25 %) Patient mit einem Normal-Wert und 75 % (n= 3) davon mit den Werten 0,60 U/l, 0,60 U/l und 1,40 U/l über dem Normal-Wert-Bereich.

Der ICA-512/IA2-AK hat einen Normal-Wert von 0,0 bis 0,75 U/l.

Hier liegen 87,5 % (n=7) der Patienten in der Norm. Der Median der Gesamtheit liegt bei 0,4 U/l (Mittelwert 4,03; $\pm 10,36$; min. 0,20; max. 29,70).

Bei der Aufgliederung der Patienten in die Gruppen nach subjektivem Befinden, hat die Gruppe 1 einen Mittelwert von $7,77 \pm 14,62$ U/l und die Gruppe 2 von $0,3 \pm 0,08$ U/l.

subjektives Befinden nach PNTX			GAD 65 - AK U/l	Insulin - AK U/l	ICA-512/ IA2 - AK U/l	anti GAD U/l
Pat.Nr.	sehr gut (Gruppe 1)	gut Gruppe 2)				
1	x		77,60	<0,1	0,50	3,30
2	x		15,50	<0,1	29,70	<0,1
3		x	1,10	0,60	0,20	<0,1
4		x	49,20	1,40	0,40	1,30
5		x	7,20	0,60	0,30	<0,1
6	x		20,90	0,50	0,40	<0,1
7	x		50,30	<0,1	0,50	1,20
8		x	10,80	<0,1	0,30	<0,1

Tabelle 14: subjektives Befinden der Patienten nach PNTX (Patienten – Angaben) zu den aktuellen (Stichtag 1. Juli 2009) objektiven Antikörper/Autoantikörper Laborwerten

Der anti - GAD Normal–Wert liegt bei 0,0 bis 0,9 U/l.

62, 5 % (n=5) des Patientenkollektivs haben einen Wert kleiner 0,1. 37,5 % (n=3) Patienten sind über dem Normal–Wert mit 1,20 U/l, 1,30 U/l und 3,30 U/l, wobei 25 % (n=2) dieser Patienten der Gruppe 1 (subjektives Befinden – sehr gut; n=4) und 1 (12,5 %) Patient der Gruppe 2 (subjektives Befinden – gut; n=4) angehören.

4.5.4 Immunologie/Zytokine/Liganden im Vergleich zum angegebenen subjektiven Befinden

Das Il-2 hat einen Normal–Wert-Bereich von 0,0 bis 10,0 pg/ml. Bei unserem Patientenkollektiv sind 25 % (n=2) der Patienten mit 15,0 und 20,0 pg/ml über dem Normal–Wert des Il-2.

Der Interleukin-2 Rezeptor (Il-2 R) hat einen Normal–Wert–Bereich von 223 bis 710 pg/ml. Der Mittelwert des gesamten Patientenkollektivs liegt bei 1544,13 pg/ml $\pm$ 1870,26 (Median 796; min. 585; max. 6096).

75 % (n=6) der Patienten sind über dem Normal-Wert-Bereich. Die Gruppe 1 (n=4) hat einen Mittelwert von $705,25 \pm 107,97$ pg/ml und die Gruppe 2 (n=4) von $2383 \pm 2504,67$ pg/ml .

subjektives Befinden nach PNTX			II - 2 pg/ml	sII - 2R pg/ml	sCD 30 U/ml	sCD 40 Ligand pg/ml	RANTES (CCL5) ng/ml	TNF - beta pg/ml
Pat.Nr.	sehr gut (Gruppe 1)	gut (Gruppe 2)						
1	x		<10,0	784,00	18,40	11.120,00	83,50	<10,0
2	x		<10,0	585,00	14,40	11.800,00	55,60	<10,0
3		x	20,0	6096,00	18,80	1.275,00	34,60	< 10,0
4		x	<1,00	1.672,00	54,00	8.045,00	61,50	13,5
5		x	<1,00	776,00	38,80	6.425,00	49,90	<10,0
6	x		6,0	644,00	27,60	8.470,00	56,80	<10,0
7	x		15,0	808,00	27,60	12.480,00	74,40	<10,0
8		x	<1,00	988,00	24,80	12.170,00	55,50	<10,0

Tabelle 15: subjektives Befinden der Patienten nach PNTX (Patienten – Angaben) zu den aktuellen (Stichtag 1. Juli 2009) objektiven Laborwerten der Immunologie

CD30 gehört als ein Protein zur Familie der TNF – Rezeptoren (auch TNFRSF8).

Hier liegt der Normal-Wert-Bereich bei 18 – 130 U/ml. 100 % der Patienten liegen im Wert normal. Mit einem Mittel von $28,05 \pm 12,9$ U/ml (Median 26,2; min. 14,4 und max. von 54).

Mit einem aufgegliederten Mittelwert in der Gruppe 1 (n=4) und der Gruppe 2 (n=4) ist dieser $22,0 \pm 6,67$ U/ml und $34,1 \pm 15,69$ U/ml.

Beim CD40 Ligand (CD40 L, auch CD 154) liegen wiederum 100 % (n=8) der an der Arbeit teilnehmenden Patienten im Normal-Wert-Bereich (675 – 38370 pg/ml). Der Mittelwert ist $8973,13 \pm 3817,01$ pg/ml (min. 1275; max. 12480).

Bei der Gruppe 1 (n=4), mit dem subjektiven Befinden sehr gut, liegt der mittlere Wert bei $10967,5 \pm 1755,13$ pg/ml und bei der Gruppe 2 (n=4), mit dem subjektiven Befinden gut, bei $6978,75 \pm 4506,49$ pg/ml.

Regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES) ist ein Chemokin, ein Cytokin, welches mit der Chemotaxis von Monozyten in Zusammenhang gebracht wird und von aktivierten T-Zellen kommt. Der Normal-Wert liegt zwischen 23,1 und 77,4 ng/ml.

Der Mittelwert liegt bei $58,97 \pm 14,88$ ng/ml (Median 56,2; min. 34,60; max. 83,50). Hier liegen 25 % (n=1) der Patienten aus der Gruppe 1 (n=4) unseres Kollektivs über dem Normal-Wert mit 83,50 ng/ml.

Der RANTES-Mittelwert der Gruppe 1 (n=4) ist $67,57 \pm 13,66$ ng/ml und der Gruppe 2 (n=4) bei $50,38 \pm 11,53$ ng/ml.

Der Tumornekrosefaktor – β (TNF – β , Lymphotoxin) Normal-Wert liegt hier bei 0,0 bis 150,0 pg/ml. 100 % (n=8), der an der Arbeit teilnehmenden Patienten liegen im Normal-Wert-Bereich, mit einem Mittelwert von $13,5 \pm 14,88$ pg/ml (min. 34,60; max. 83,50).

4.5.5 Oxidativer Stress-Parameter im Vergleich zum subjektiven Befinden

Der Kupfer – Zink – Superoxid – Dismutase (Cu/ZnSOD) Normal-Wert liegt zwischen 23 bis 103 ng/ml. Der mittlere Wert liegt bei 8 Patienten (100%) bei $82,5 \pm 27,12$ ng/ml (Median 90,0; min. 40,0; max. 120,0). 25 % der Patienten aus der Gruppe 1 (n=4) liegen mit 120 ng/ml über dem Normal-Wert. Der Mittelwert des Cu/ZnSOD in Gruppe 1 (n=4) liegt bei $95,0 \pm 25,17$ ng/ml und der Gruppe 2 (n=4) bei $70,0 \pm 25,82$ ng/ml.

Das Isoprostan weist im gesamten Patientenkollektiv (n=8) einen Mittelwert von $14635,5 \pm 7478,08$ pg/ml (Median 12906; min. 4992,0 und max. 25216,0) auf.

Bei der Gliederung in die beiden Gruppe hat die Gruppe 1 (n=4) einen mittleres Isoprostan von $12146 \pm 9070,95$ pg/ml und die Gruppe 2 (n=4) $17125,0 \pm 5628,05$ pg/ml.

Der POX/TOC Normal-Wert liegt zwischen 0,0 und 350 $\mu\text{mol/l}$ 100 % (n=8) der Patienten aus dem Kollektiv liegen im Normal-Bereich. Der Mittelwert wurde aus 7 (87,5 %) der 8 Patienten berechnet und hat den Mittelwert von $209,14 \pm 64,11$ $\mu\text{mol/l}$ (Median 200,0; min. 100,0; max. 300,0).

subjektives Befinden nach PNTX			Cu/ZnSOD ng/ml	Isoprostan pg/ml	POX/TOC $\mu\text{mol/l}$
Pat.Nr.	sehr gut (Gruppe 1)	gut (Gruppe 2)			
1	X		120,00	11104,00	272,00
2	X		100,00	7272,00	192,00
3		x	100,00	24538,00	200,00
4		x	40,00	11598,00	300,00
5		x	80,00	14214,00	100,00
6	X		100,00	4992,00	<100
7	X		60,00	25216,00	200,00
8		x	60,00	18150,00	200,00

Tabelle 16: subjektives Befinden der Patienten nach PNTX (Patienten – Angaben) zu den aktuellen (Stichtag 1. Juli 2009) objektiven Parametern des oxidativen Stress

4.6 Outcome nach PNTX in Bezug auf Nebenwirkungen aufgrund der Immunsuppression

4.6.1 Immunsuppression der Patienten

In der Tabelle 17 sind die Immunsuppressiva der Patienten direkt nach der PNTX aufgestellt.

CellCept® wurde bei 100 % (n=8), Prograf® bei 87,5 %, Rapamune® bei 75 % und Sandimmun® bei 12,5 % der Patienten verabreicht.

Pat.Nr.	Immunsuppression direkt nach PNTX		
1	Prograf®	CellCept®	Rapamune®
2	Prograf®	CellCept®	Rapamune®
3	Prograf®	CellCept®	Rapamune®
4	Prograf®	CellCept®	Rapamune®
5	Prograf®	CellCept®	
6	Prograf®	CellCept®	
7	Prograf®	CellCept®	Rapamune®
8	Sandimmun®	CellCept®	Rapamune®

Tabelle 17: Immunsuppression direkt nach PNTX

100 % (n=8) der Patienten gaben insgesamt 10 Nebenwirkungen an, wobei diese nicht auf das gesamte Patientenkollektiv, sondern bei 62,5 % der Patienten auftraten. Die 62,5 % der Patienten mit Nebenwirkungen unter der Immunsuppression nach der PNTX nahmen Prograf®, CellCept® und Rapamune®.

Bei einer Korrelationsanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen den eingenommenen Immunsuppressiva und den Nebenwirkungen aufgezeigt werden.

60 % von diesen 5 (100 %) der Patienten gaben derzeit noch Nebenwirkungen unter Immunsuppression an. Diese 60 % (n=3) der Patienten haben insgesamt vier Nebenwirkungen.

Die 25 % der Patienten, welche direkt nach der PNTX keine Nebenwirkungen hatten, sind auch derzeit frei von Nebenwirkungen.

Pat.Nr.	Nebenwirkungen direkt nach PNTX unter Immunsuppression
1	Wundheilungsstörung, Harnwegsinfekt (HWI)
2	Keine
3	Kopfschmerz, Blutbildveränderungen (Anämie)
4	Blutbildveränderungen (Anämie)
5	Keine
6	Keine
7	Gewichtszunahme, HWI, Gelenks- und Muskelschmerzen
8	erniedrigter Blutdruck, Gewichtszunahme

Tabelle 18: Nebenwirkungen unter Immunsuppression direkt nach PNTX (Patienten-Angaben)

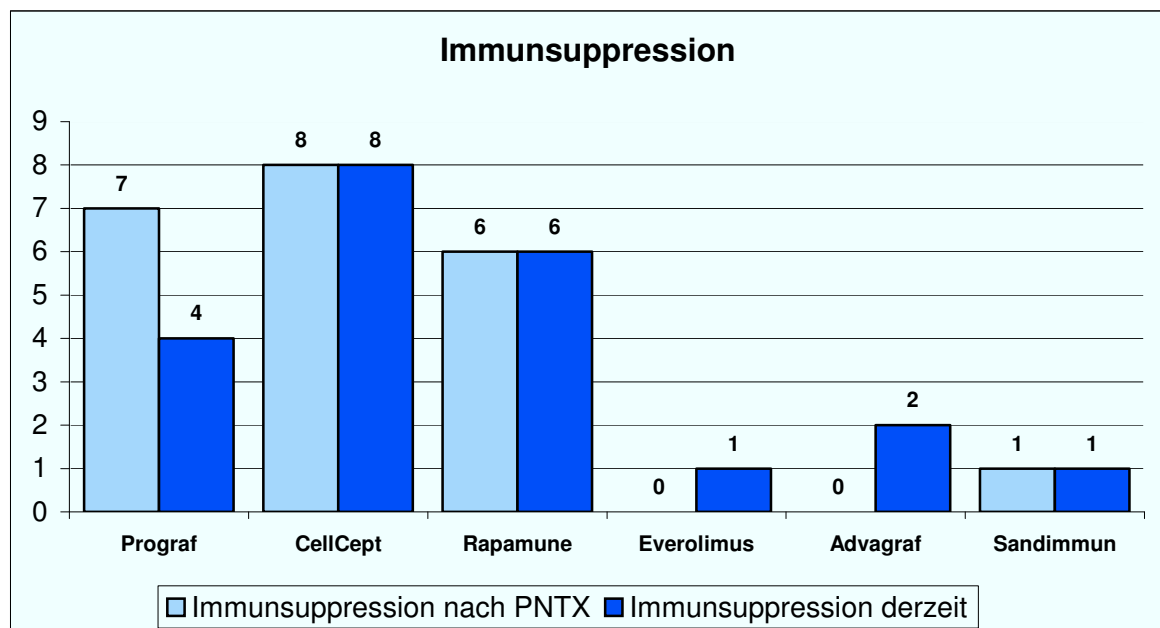


Abbildung 19: Immunsuppressiva der Patienten direkt nach PNTX und derzeit (Stichtag 1. Juli 2009)

Die derzeitige Kombination der Immunsuppression des Patientenkollektivs (n=8) ist CellCept® bei 100 % Rapamune® bei 75 %, Prograf® bei 50 %, Advagraf® bei 25 % und Sandimmun® und Everolimus® bei 12,5 % der Patienten.

Unter der aktuellen Immunsuppression gaben 37,5 % (n=3) der Patienten an, unter Nebenwirkungen zu leiden.

Die derzeitigen Nebenwirkungen sind in Tabelle 19 aufgelistet. Ein Harnwegsinfekt kommt in 2 Fällen, erniedrigter Blutdruck und Gelenks – und Muskelschmerzen in je einem Fall vor, wobei bei 1 (12,5 %) Patient ein Harnwegsinfekt und erniedrigter Blutdruck kombiniert auftritt.

Diese geringe Anzahl an Nebenwirkungen weist auf eine optimale Immunsuppression – Einstellung des Patientenkollektivs hin.

Pat. Nr.	Nebenwirkungen unter derzeitiger Immunsuppression
1	erniedrigter Blutdruck, Harnwegsinfekt (rezidivierend)
2	Keine
3	Keine
4	Harnwegsinfekt
5	Keine
6	Keine
7	Gelenks- und Muskelschmerzen
8	Keine

Tabelle 19: derzeitige Nebenwirkungen der Patienten unter Immunsuppression (Patienten-Angaben)

4.6.2 Korrelationsanalyse

Wir versuchten eventuelle Zusammenhänge, vor allem zwischen der Dialysedauer, der T1DM-Erkrankungsdauer, der Hypoglykämien unter Insulintherapie, den Laborparametern (Glucose, HbA 1c, P-Amylase, Lipase und Kreatinin) vor der PNTX und dem Geschlecht sowie der Blutgruppe und den aktuellen (Stichtag 1. Juli 2009) Laborparametern (Insulin, C-Peptid, Lipase, P-Amylase, Cystatin C, RANTES, GAD 65 AK, sIL 2R , sCD40 L, Intrinsic AK, Isoprostan) im Mittel $45,63 \pm 32,59$ Monaten (Median 48,50) nach der PNTX zu entdecken.

Die Dialysedauer in Jahren vor der PNTX ($2,16 \pm 1,35$ Jahre) zeigt eine signifikante Korrelation zum derzeitigen Insulin ($p=0,028$), zur aktuellen Lipase ($p=0,037$) und zum sCD40 L ($p=0,007$) auf.

Die T1DM-Erkrankungsdauer vor der PNTX ($28,75 \pm 8,78$ Jahre) hat eine signifikante Korrelation zum derzeitigen C-Peptid Wert der Patienten ($p=0,004$).

Die Anzahl der Hypoglykämien unter Insulintherapie vor der PNTX ($87,5\%$ ($n=7$) in Summe 310) weist eine signifikante Korrelation ($p=0,023$) zum derzeitigen Cystatin C auf. Die Glucose-Werte vor der PNTX ($206,88 \pm 102,03$ mg/dl; Median 170mg/dl) ergaben eine signifikante Korrelation mit $p=0,028$ zum derzeitigen Insulin.

Der HbA 1c-Wert vor der PNTX ($8,36 \pm 1,97\%$) hat eine signifikante Korrelation mit $p=0,004$ und $p=0,022$ zur aktuellen P-Amylase und Lipase.

Die P-Amylase-Werte vor der PNTX ($25,13 \pm 17,49$ U/l) zeigten eine signifikante Korrelation zum derzeitigen IntrinsikF AK-Wert ($p=0,022$), und zum aktuellen Isoprostan ($p=0,002$). Zum aktuellen Isoprostan-Wert zeigt sich auch eine Korrelation mit $p=0,012$ zum Lipase Wert vor der PNTX ($50,75 \pm 40,97$ U/l; Median 39,00 U/l) und zum Kreatinin-Wert vor der PNTX ($6,0 \pm 2,18$ mg/dl) mit $p=0,047$.

Das Geschlecht der Empfänger hat eine signifikante Korrelation jeweils mit $p=0,008$ zum derzeitigen RANTES und GAD 65 AK-Wert.

Die Blutgruppe hat eine signifikante Korrelation zum aktuellen sIL 2R ($p=0,026$).

aktueller Wert	Korrelation	p
Insulin	Dialyse in Jahren	0,028*
Insulin	Glucose vor PNTX	0,028*
C-Peptid	T1DM Erkrankungsdauer	0,004*
Lipase	Dialyse in Jahren	0,037*
Lipase	HbA 1c vor PNTX	0,022*
P-Amylase	HbA 1c vor PNTX	0,004*
Cystatin C	Hypoglykämien unter Insulintherapie	0,023*

Tabelle 20: Korrelationen zu den aktuellen (Stichtag 1. Juli 2009) Pancreas-und Kohlenhydratstoffwechsel-Werten

* = signifikant

aktuelle Werte	Korrelation	p
RANTES	Geschlecht Empfänger	0,008*
GAD 65 AK	Geschlecht Empfänger	0,008*
sIL 2R	Blutgruppe	0,026*
sCD40 L	Dialyse in Jahren	0,007*
IntrinsikF AK	P-Amylase vor PNTX	0,022*
Isoprostan	P-Amylase vor PNTX	0,002*
Isoprostan	Lipase vor PNTX	0,010*
Isoprostan	Kreatinin vor PNTX	0,047*

Tabelle 21: Korrelationen zu den aktuellen (Stichtag 1. Juli 2009) Werten (Antikörper/Autoantikörper, Immunologie und oxidativer Stress)

* = signifikant

Die Korrelationsanalysen dieser Arbeit sind durch die Anzahl der Patienten (n=8) limitiert. Um diese Aussagen zu überprüfen und/oder zu festigen und/oder zu widerlegen müsste eine Arbeit mit einem größeren Patientenkollektiv gemacht werden.

5 Diskussion

Diese retrospektive Studie hat sich mit der PNTX, der Immunsuppression von PNTX – Patienten, eventuellen Nebenwirkungen unter der immunsuppressiven Therapie, vor allem aber mit dem subjektiven Befinden der Patienten vor sowie auch nach der PNTX beschäftigt.

Die PNTX gilt als Therapie der Wahl bei Patienten mit T1DM, die zusätzlich an einer (prä-) terminalen Niereninsuffizienz leiden. Diese Patienten können dadurch vom ständigen Blutzuckermessen und den täglichen multiplen Insulininjektionen befreit werden sowie auf die Dialysetherapie verzichten, zusätzlich kommt es zu einer eminenten Steigerung der Lebensqualität. ^(3, 4, 5, 6, 7)

Der T1DM gehört zu einer Gruppe von metabolischen Erkrankungen, die mit einer Hyperglykämie einhergeht. Bei diesem Diabetes Typus kommt es aufgrund der Zerstörung der Beta-Zellen des Pankreas zu einem absoluten Insulinmangel. Bei der Entstehung dieses Krankheitsbildes wird unter anderem eine immunologische (1a) und eine idiopathische (1b) Form unterschieden. ^(15, 16, 17, 18)

In der Klinik manifestiert sich der T1DM zum Teil mit unspezifischen Allgemeinsymptomen, Störungen im Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt und im Verlauf mit vaskulären und nicht vaskulären Spätfolgen. ⁽¹⁾

Man kann die vaskulären Folgeerkrankungen in Mikro- und Makroangiopathien gliedern. Hierzu kommt es durch die nicht enzymatische Glycosylierung zellulärer Proteine mit einhergehender Verdickung der kapillären Basalmembran, ⁽²⁵⁾ wobei diese Folgeschädigung mit der Dauer des T1DM korreliert. ⁽²⁴⁾

Zu den vaskulären zählt man die Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, KHK, pAVK und zerebrovaskuläre Insuffizienz. Zu den Hauterscheinungen zählt man wie z.B. Pruritus, bakterielle/mykotische Hautinfektionen und Necrobiosis lipoidica.

Beim T1DM kommt es zu einem absoluten endogenen Insulinmangel und somit gilt die exogene Gabe von Insulin nach Diagnose-Stellung als Grundlage der Therapie. Als Therapie-Ziel wird die Hyperglykämie und die assoziierten Symptome und Spätfolgen unter Kontrolle zu bringen verfolgt. ^(17, 24)

Eine Einteilung von exogenen Insulinpräparaten kann nach Wirkungseintritt und Wirkungsdauer gestellt werden, wie z.B. Normal-Insuline, Depot-Insuline, Intermediär-Insuline und Langzeit-Insuline.⁽³³⁾

Derzeit wird die Insulintherapie meist in zwei verschiedenen Therapieformen, konventionelle oder intensivierte, verabreicht.⁽¹⁷⁾ Alternativ wird zu den multiple tägliche Insulin-Injektionen (MID) eine Insulinpumpentherapie, mit einer kontinuierlichen Basalrate meist mit Normal-Insulin und einen individuellen Bolus zu den Mahlzeiten, angeboten. Eine solche Therapie ahmt durch Basalrate und dem individuellen Bolus die physiologische Tätigkeit des Pankreas nach.⁽¹⁶⁾ Jedoch besteht bei allen exogen verabreichten Insulinen ein physiologischer – pharmakologischer Unterschied zwischen exogen zugeführtem und endogen freigesetztem Insulin. Somit gilt die MID-Substitutionstherapie nicht als identisch mit der endokrinen Insulinproduktion.

Des Weiteren ist die exogene Insulinzufuhr für die Kontrolle bzw. Einstellung des Blutzuckers oft nicht perfekt, da es häufig zu gefährlichen Hypoglykämien und letztendlich zu den durch T1DM verursachten Spätkomplikationen kommt.⁽³⁾

Zu den Alternativen einer exogenen Zufuhr von Insulin zählen die Inselzell-TX, die PTX und die PNTX. Die Inselzell-TX ist eine Behandlungsmethode die erste Erfolge nach der Einführung des Edmonton Protokolls erreichen konnte.⁽³⁷⁾ Sie gilt als eine Therapie mit einem relativ geringen invasiven Eingriff und mit physiologischer Nachahmung des Pankreas, wie es ansonsten nur bei einer PTX oder PNTX der Fall ist.⁽³⁸⁾ Jedoch ist die Inselzell-TX durch die Verfügbarkeit von Spenderorganen, den Schwierigkeiten bei der Isolation der Zellen und der Empfindlichkeit der bearbeiteten Beta-Zellen sowie der Alloimmunität limitiert.⁽²³⁾

Zu den PTX-Arten zählt man die isolierte PTX, eine sequenzielle PTX (PTX nach erfolgreicher NTX) und die PNTX.

Zu einer PNTX kann es aufgrund einer T1DM-Erkrankung in Kombination bzw. mit der T1DM-Folgeerkrankung einer (prä-) terminalen Niereninsuffizienz kommen. Nach einer erfolgreichen PNTX kann es zu einer dauerhaften Normoglykämie, zu einem physiologischen Glucosemetabolismus ohne exogene Insulinzufuhr und ohne Hypoglykämien kommen. Weitere positive Ergebnisse der PNTX kann eine Dialysefreiheit, ein Aufhalten und eine Verbesserung der Begleit- und Folgeerkrankungen und eine enorme Verbesserung der Lebensqualität sein.^(2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 34, 38, 42, 43)

Bei jeder Art der TX sind die immunologischen Aspekte des HLA -Systems (auch MHC – Systems) zu beachten. Die Aufgabe des HLA-Systems ist das Erkennen von körperfremd und körpereigen sowie die Antigenpräsentation an T-Zellen. ^(45, 46, 47, 48, 49, 50, 51)

Eine Transplantatabstoßung tritt vor allem durch die genetische Disparität zwischen dem Spender und Empfänger auf und prägt auch die Geschwindigkeit und Stärke der Abstoßung. Eine Abstoßreaktion kann sich in akuter, chronischer oder hyperakuter Form manifestieren. Die akute Abstoßung wird durch Stimulation der CD-4 positiven T-Zellen des Empfängers aufgrund der HLA-Antigene des Transplantates ausgelöst. ^(47, 48, 49, 53, 54)

Eine Abstoßreaktion, die über Monate oder Jahre hinweg geht, bezeichnet man als chronisch. Diese Art der Abstoßreaktion gilt als einer der wesentlichsten Gründe für die Limitierung der Lebensdauer des Transplantats. ⁽⁵⁵⁾

Aufrechterhalten bzw. Unterhalten wird die chronische Abstoßreaktion aufgrund einer Interaktion zwischen Spender-Antigen und T-Zellen im Empfängersystem.

Eine hyperakute Reaktion kann hervorgerufen werden, wenn der Empfänger vor der TX bereits mit HLA-Antigen, z. B. bei Bluttransfusionen oder einer früheren TX, in Kontakt gekommen ist. ^(51, 55)

In wie weit ein HLA-matching bei einer PNTX eine Rolle spielt ist nicht gut definiert. ⁽⁵⁷⁾

In einer Studie bezüglich des Überlebens der Spender-Niere bei T1DM Patienten mit PNTX und Nicht-Diabetes Patienten mit NTX stellte man fest, dass das Spender- und Empfängeralter sowie die Kalte-Ischämie-Zeit eine größere Wirkung auf das frühe outcome und auf die postoperativen Komplikationen bei renaler TX haben als das HLA-matching. ⁽⁵⁸⁾

Aufgrund der Möglichkeit einer Transplantatabstoßung bei einer TX gilt die immunsuppressive Therapie als der wichtigste Bestandteil der medikamentösen Therapie bei Patienten nach einer Organtransplantation, um eine akute als auch chronische Abstoßreaktion zu verhindern.

Eine Therapie mit immunsuppressiven Therapeutika wird in Induktions-, Erhaltungs- und Rejektionstherapie eingeteilt. Die Induktionstherapie beginnt meist bei der TX selbst und wird 1 Woche aufrechterhalten. Sie besteht auf der Universitätsklinik für Chirurgie an der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie, Graz, aus Antilymphozytenglobulin und Methylprednisolon. Im Anschluss darauf wird die Erhaltunstherapie eingeleitet. Diese ist meist eine Triple- oder Quadrupeltherapie und kann sich auf der Universitätsklinik für Chirurgie an der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie, Graz, in

unterschiedlichen Kombinationen aus Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Mycophenolat Mofetil und Prednisolon zusammen setzen.

Eine Rejektionstherapie wird im Falle einer diagnostizierten Abstoßreaktion eingeleitet. Diese kann auf der Universitätsklinik für Chirurgie an der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie, Graz, aus Kortison und Antikörpern bestehen.

Die primären Ziele dieser retrospektiven Studie waren vor allem das subjektive Befinden der Patienten im Bezug auf die Begleit- und Folgeerkrankungen der T1DM-Erkrankung sowie die Lebensqualität vor und nach der PNTX zu erheben. Als sekundäre Ziele setzten wir eine Gegenüberstellung des subjektiven Befindens der Patienten mit den objektiven Laborparametern sowie das Erfassen eventueller Nebenwirkungen unter der immunsuppressiven Therapie und die Handhabung der Medikamente für die Patienten.

An dieser Studie nahmen acht Patienten teil. Hier lag das durchschnittliche Patientenalter bei der PNTX bei $47,88 \pm 7,47$ Jahren (min. 38; max. 62). Die Mittlere-DM-Erkrankungsdauer (ab Diagnosestellung) der Patienten vor der PNTX betrug $28,75 \pm 8,78$ Jahren (min. 17; max. 43). Der Median der Wartezeit bis zur PNTX lag bei 13 Monaten (Mittelwert $23,75$; $\pm 29,54$).

Die Zeit von der PNTX bis zum Stichtag (1. Juli 2009) war bei den acht Patienten im Durchschnitt $45,63 \pm 32,59$ Monate (Median 32,6).

Bei den Spendern handelt es sich um 1 (12,5 %) Frau und 7 (87,5 %) Männer. Das durchschnittliche Alter der Spender betrug $28,13 \pm 10,15$ Jahre (Median 26; min. 17; max. 45). Das mittlere Gewicht und die Körpergröße der Spender lag bei $80,63 \pm 15,44$ kg (Median 74,5; min. 69; max. 112) und $178,75 \pm 6,56$ cm (min. 170; max. 189) und der durchschnittliche BMI betrug $25,21 \pm 4,32$ (Median 23,89; min. 19,32; max. 33,44).

Die Spenderorganentnahme erfolgte über eine mediane Laparotomie. Die entnommenen Organe wurden mit einer speziellen Lösung (UW-Lösung) perfundiert. Eine externe Kühlung erfolgte zur Senkung des Sauerstoffverbrauches und zur maximalen Reduktion des Stoffwechsels. Nach der Organentnahme fand die back-table Präparation statt.

Die Empfängeroperation erfolgte über mediane Laparotomie mit Darstellung der Iliakalgefäße und Implantation des Pankreas mit Gefäßanastomosen je nach Anatomie und Zustand der Gefäße des Empfängers. Die Drainage des Duodenums erfolgte bei 100 % der Patienten in das Jejunum. Danach wurde die Niere implantiert, mit Gefäßanastomosen

wiederum je nach Anatomie und Zustand der Gefäße des Empfängers. Darauf hin wurde der Spenderureter in die Harnblase implantiert.

Die Enteral-Drainage hat den Vorteil, dass sie physiologischer ist. Ihre Nachteile sind frühpostoperative Dünndarmdysfunktionen, Bridenileus und Anastomoseninsuffizienz.

Der Vorteil der Blasen - Drainage ist die Möglichkeit eines Abstoßungsmonitorings über den Harn (Amylase, Lipase). Die Nachteile sind Harnwegsinfekte, Dysurie, Hämaturie und metabolische Azidose.⁽²⁾

In einer Studie bei PNTX Patienten mit den verschiedenen operativen Techniken konnte ein positiver Effekt auf das Patientenüberleben unter Verwendung einer Enteral-Drainage Gruppe gegenüber der Blasen-Drainage Gruppe gezeigt werden. Die Blasen-Drainage Gruppe zeigte in Kurz- und Langzeit urologische Komplikationen.⁽⁴⁴⁾

In einer anderen Studie zeigten alle Patienten mit Blasen-Drainage Infektionen, aber hingegen Patienten mit Enteral-Drainage nur in 44%.⁽⁶⁶⁾

Um den Krankheits-, Operations- und Therapieverlauf aus der Sicht der Patienten zu erfassen, wurde ein Patienten-Fragebogen mit 29 Fragen zur Person, zur Krankheit und zu den TIDM-Begleit- und Folgeerkrankungen vor und nach der PNTX, zur Therapie und dem Befinden vor und nach der PNTX erstellt.

Aus den Krankenakten, dem Labordatenmaterial und dem erstellten Patienten-Fragebogen der PNTX-Patienten wurde das Datenmaterial retrospektiv gewonnen und die Daten wurden darauf hin in verschiedene Tabellen erfasst.

Bei unserem Patientenkollektiv gaben 37,5 % (n=3) der Patienten ihre Lebensqualität vor der Transplantation als stark eingeschränkt und 62,5 % (n=5) der Patienten als eingeschränkt an. Nach der PNTX gaben 50 % (n=4) ihre Lebensqualität als sehr gut und 50 % (n=4) als gut an.

Als Hauptgründe der Lebensqualitätsverbesserung gaben 100 % (n=8) der Patienten die Insulinunabhängigkeit, davon 87,5 % (n=7) der Patienten die Dialyse – Freiheit und davon 75 % (n=6) der Patienten kein ständiges Blutzuckermessen an.

Eine signifikante Lebensverbesserung der Patienten wird auch von Cohen 2007 erwähnt.⁽⁶⁾

Hopt gab eine einstimmige enorme Lebensqualitätsverbesserung bei allen Patienten 2000 an.⁽³⁴⁾

In einer anderen Studie von Michalak gaben nur 50 % der Patienten eine Lebensqualitätsverbesserung nach der PNTX an, aber auch hier lagen die Hauptgründe dafür in der Dialyse- und Insulinfreiheit.⁽²⁶⁾

Sureshkumar et al veröffentlichte 2005 in einer Arbeit, dass eine Lebensqualitätsverbesserung nach der PNTX einen signifikanten positiven Effekt auf die Lebensqualität in Bezug auf Diabetes zeigte, aber es schwer war eine allgemeine Verbesserung der Lebensqualität aufzuzeigen.⁽⁶⁷⁾

Bei den Begleit- und Folgeerkrankungen des T1DM haben sich vor allem die Allgemeinsymptome des T1DM, wie Heißhunger zu 100 % (n=5), Durst zu 86 % (n=6), Polyurie zu 75 % (n=3) und nächtlichen Wadenkrämpfen zu 75 % (n=3) bei den Patienten nach der PNTX zu den zuvor der TX aufgetretenen verbessert. Auch die Hauterscheinungen, wie Pruritus und necrobiosis Lioidica zeigten gute Ergebnisse mit einer Verbesserung zu 100 % (n=4, n=3) nach der PNTX. Bakterielle und/oder mykotische Hautinfektionen verbesserten sich in 75 % (n=3) der vor der PNTX aufgetretenen Fälle. Die Erfolge bei den Makro-/Mikroangiopathien zeigten sich mit einer 50 % (n=2, n=2) Verbesserung bei der pAVK und der diabetischen Retinopathie. Das diabetische Fußsyndrom zeigte eine 100 % (n=1) Verbesserung und bei der Polyneuropathie konnte eine Verbesserung in 67 % (n=2) der Fälle erreicht werden.

In Bezug auf die diabetische Retinopathie mit einer eventuellen Verbesserung oder verzögten Progression nach der PNTX werden widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur angeführt.^(68, 69)

In einer weiteren Veröffentlichung wird ein positiver Effekt nach der PNTX auf die diabetische Retinopathie und ein reduziertes Risiko für die Entwicklung von Makroangiopathien, aber kein Anhalten der Progression von Makroangiopathien erwähnt.⁽⁹⁾

Bei der Gegenüberstellung einiger Laborparameter, wie Erys, Hb und Hkt sowie Nierenparameter, wie Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und Cystatin C und Pancreas- und Kohlenhydratstoffwechselfparameter, wie Glucose, HbA 1c, Insulin, C-Peptid, P-Amylase und Lipase, vor der PNTX versus nach der PNTX eine starke Verbesserung.

Die meisten immunsuppressiven Therapeutika gehen mit einer Veränderung und zum Teil mit einer Verschlechterung des Blutbildes einher.^(60, 61, 62, 63) Die an der Arbeit teilnehmenden Patienten, hatten vor der PNTX 87,5 % (n=7) eine verminderte Ery-Anzahl, derzeit haben 25 % (n=2) der Patienten verminderte Erys. Der Mittelwert der Erys des Patientenkollektivs (n=8) vor der PNTX betrug 4,12 T/l zu nach der PNTX 4,96 T/l. Der Mittelwert des Hb und der Median des Hkt vor der PNTX war vom gesamten Patientenkollektiv 12,89 g/dl und 37,95 % zu 13,50 g/dl und 40,80 % nach der PNTX.

Des weiteren liegt beim gesamten Patientenkollektiv (n=8) im Mittelwert weder eine Thrombozytopenie noch eine Leukopenie (Median 6,41 G/l) vor.

Die Nierenparameter, wie Kreatinin, Mittelwert vor der PNTX 6,0 mg/dl zu 1,37 mg/dl nach der PNTX, und Harnstoff, Mittelwert vor der PNTX 99,25 mg/dl zu 50,63 mg/dl nach PNTX zeigten eine signifikante Verbesserung mit $p=0,001$.

Pancreas- und Kohlenhydratstoffwechselparameter wie Glucose, Median vor der PNTX 170 mg/dl (Mittelwert $206,88 \pm 102,3$, Spannweite 270) zu einem derzeitigen Glucose Median mit 87,13 mg/dl (Mittelwert $87,13 \pm 12,98$; min. 67; max. 104) zeigt eine Verbesserung mit einer Signifikanz von $p=0,017$.

Der HbA 1c Wert verbesserte sich von $8,36 \pm 1,97 \%$ vor der PNTX zu $5,13 \pm 0,32 \%$ derzeit.

Die Insulin- und C-Peptid-Werte von der PNTX bis zum Stichtag (1. Juli 2009) dieser Arbeit ($45,63 \pm 32,60$ Monate; min. 8; max 92) zeigen einen derzeitigen Mittelwert mit $19,83 \pm 6,67 \mu\text{U/ml}$ und mit $6,35 \pm 2,21 \text{ ng/ml}$.

In einer retrospektiven Arbeit von Stahlschmidt von 2009 zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Mit einem Glucose-Wert 48 Monate nach der PNTX mit 103 mg/dl (nach 72 Monate mit 84 mg/dl) und einem HbA 1c-Wert nach 48 Monaten mit 6,3 % (nach 72 Monaten mit 6 %). Auch das Kreatinin lag nach der PNTX in diesem Zeitraum bei $1,7 \pm 0,7 \text{ mg/dl}$ (nach 72 Monate $2,32 \pm 0,8 \text{ mg/dl}$). ⁽⁷⁰⁾

Einige Autoren erwähnen, dass eine PNTX nicht nur die optimale, sondern auch die einzige kausale Therapie für Patienten mit T1DM und terminaler Niereninsuffizienz ist. ^(5, 34)

Die Ergebnisse von der Gegenüberstellung der Patienten-Angaben bezüglich ihres subjektiven Befindens versus den objektiven Laborparametern (Tabelle 12-16), wie Insulin, C-Peptid, P-Amylase, Lipase, Glucose, HbA 1c, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, GFR, Cystatin C, Gad 65 AK, Insulin AK, IA2-AK, anti GAD, IL-2, IL-2 R, sCD 30, CD40 L, RANTES, TNF β , Cu/ZnSOD, Isoprostan und POX/TOC zeigten, dass beinahe alle Laborparameter in der Gruppe 1 (Patienten, die ihr subjektives Befinden mit sehr gut angaben; 50 % (n=4)) besser als in der Gruppe 2 (Patienten, die ihr subjektives Befinden mit gut angaben; 50 % (n=4)) sind.

Bessere Mittelwerte zeigten sich in der Gruppe 2 (n=4) beim HbA 1c Wert mit $5,13 \pm 0,46 \%$ zu $86,75 \pm 15,84 \%$ in Gruppe 1 (n=4), beim GAD 65 AK Wert von $17,08 \pm 21,79 \text{ U/l}$

zu $41,07 \pm 28,75$ U/l in Gruppe 1, bei IA2-AK Wert mit $0,3 \pm 0,08$ U/l zu $7,77 \pm 14,62$ U/l in Gruppe 1, beim anti GAD Wert, beim CD40 L Wert mit $6978,75 \pm 4506,49$ pg/ml zu $10967,5 \pm 1755,13$ pg/ml in Gruppe 1, beim RANTES Wert $50,38 \pm 11,53$ ng/ml zu $67,58 \pm 13,66$ ng/ml in Gruppe 1 und beim Cu/ZnSOD mit $70,0 \pm 25,82$ ng/ml zu $95,0 \pm 25,17$ ng/ml in Gruppe 1.

Inwieweit die vorhandenen oder wiederkehrenden Autoantikörper mit einem Langzeit-Graft-Überleben zusammenhängen kann noch nicht gesagt werden. ⁽⁸⁾

Die Immunsuppression wurde in verschiedenen Kombinationen (Tabelle 17) verabreicht und setzte sich aus folgenden Medikamenten zusammen: CellCept® bei 100 % (n=8), Prograf® bei 87,5 %, Rapamune® bei 75 % und Sandimmun® bei 12,5 % der Patienten.

Die Handhabung der Medikamente, d.h. die richtige Dosierung zur richtigen Uhrzeit, stellt für 100 % (n=8) der Patienten kein Problem dar.

Von unserem Patientekollektiv wiesen 62,5 % der Patienten insgesamt 10 Nebenwirkungen direkt nach der PNTX auf. Diese Patienten nahmen Prograf®, Rapamune® und CellCept®. Bei einer Korrelationsanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen den verabreichten Immunsuppressiva und den Nebenwirkungen gezeigt werden. Derzeit haben 37,5 % (n=3) der Patienten vier Nebenwirkungen (Hypotonie, Harnwegsinfekte, Gelenks- und Muskelschmerz) unter der immunsuppressiven Therapie, das für eine sehr gute Einstellung der Immunsuppressiva spricht.

In vielen Studien wird versucht, eine optimale Immunsuppression für PNTX – Patienten festzustellen, d.h. eine sichere Immunsuppression mit geringen Dosen der Wirkstoffe und Anzahl der Medikamente in Verbindung mit einer Reduzierung der Nebenwirkungen der Wirkstoffe. Die aktuellen Studien arbeiten v.a. an einer immunsuppressiven Therapie ohne Induktionstherapie und/oder auch einer immunsuppressiven Therapie ohne Steroide. ^(71, 72, 73, 74, 75)

In einer Vergleichsstudie mit einer Gruppe ohne Induktionstherapie und einer zweiten Gruppe mit Anti Il-2 R Induktionstherapie bei Patienten mit einer PNTX war die Inzidenz der akuten Rejektionen in beiden Gruppen auf ein Jahr gesehen gleich. Die Erhaltungstherapie setzte sich in der Studie aus Tacrolimus (Tac), Mycophenolat Mofetil (MMF) und Prednisolon zusammen. Nieren und Pankreas Allotransplantat – Überleben war in der NICHT – Induktionstherapie Gruppe 78,6 % und 76,2 %, und in der Anti Il-2 R Induktionstherapie Gruppe, 81 % und 71,4 %.

Auch das Patienten-Überleben war ähnlich, mit 83,3 % in der NICHT-Induktionsgruppe versus 85,7 % in der Anti II – 2 R Induktionstherapie Gruppe.

Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung eines NICHT – Induktionstherapie Protokolls in der PNTX eine sichere und effektive Immunsuppression darstellt, die zusätzlich die Kosten der Transplantation senkt. ⁽⁷¹⁾

Eine weitere Studie ohne Induktionstherapie mit einer Immunsuppression-Wirkstoff - Zusammensetzung aus Tac, MMF, intraoperativen Methylprednisolon und dann Prednisolontaper, zeigte ebenso eine sichere Immunsuppression ohne Induktionstherapie. ⁽⁷²⁾

Über einen Vergleich zwischen einer Induktionstherapie mit ATG – Fresenius® versus Thymoglobulin® bei PNTX Patienten befasste sich Schulz et al. Eine Erhaltungstherapie mit Tac, MMF und Prednisolon wurde verabreicht. Eine Gruppe erhielt single-shot ATG – Fresenius® vor der Reperfusion; in der zweiten Gruppe wurde Thymoglobulin zweimalig gegeben: preoperativ und intraoperativ. Die Initial-Pancreasfunktion war 96,6 % in der ATG – Fresenius Gruppe und 100 % in der Thymoglobulin Gruppe. 34,5 % akute Rejektionen wurden bei 30 % der Patienten der ATG – Fresenius Gruppe beobachtet; in der Thymoglobulingruppe kam es zu 31,9 % akuten Rejektionen bei 25,5 % der Patienten dieser Gruppe. Zu einem Unterschied in der Anzahl von Infektionen kam es in beiden Gruppen nicht. Mit diesen Daten konnte gezeigt werden, dass eine niedrige Inzidenz von akuten Rejektionen unter einer Prednisolon-, MMF- und Tac- basierenden Immunsuppression mit single-shot ATG Induktionstherapie entweder mit ATG-Fresenius® oder Thymoglobulin® erreicht werden konnte.

ATG und Prednisolon sollte vor der Reperfusion verabreicht werden. Nicht nur eine geringe Anzahl an akuten Rejektionen, sondern auch eine niedrige Inzidenz an Steroid – resistenten akuten Rejektionen konnte verzeichnet werden. ⁽⁷⁶⁾

Eine Vergleichsstudie von Julio et al, 2009, stellte mit einer Erhaltungstherapie aus Tac, MMF und Prednisolon, eine Gegenüberstellung von Alemtuzumab und Basiliximab als Induktionstherapie dar. Mit dem Ergebnis, dass Nieren Antikörper- vermittelte - Rejektionen (AMR) häufiger als akut – zelluläre - Rejektionen (ACR) bei PNTX – Empfängern unter einer Alemtuzumab Induktionstherapie war. ACR wurde unter Alemtuzumab besser verhindert als unter Basiliximab. Relevante Unterschiede in der Prevention von AMR wurden nicht festgestellt. ⁽⁷⁷⁾

Knight führte 2005 eine Pilot-Studie mit einer Minimierung der Immunsuppression nach einer Thymoglobulin Induktionstherapie und Sirolimus als Erhaltungstherapie durch. Hier

zeigte sich die Möglichkeit über eine Immunsuppression Minimierung bei ausgewählten Pancreas-Transplantat-Empfängern auf. Die Patienten erhielten Thymoglobulin als Induktionstherapie, Sirolimus (SRL), low dose Ciclosporin und dessen späterer Wechsel auf MMF und am Transplantationstag Methylprednisolon welches dann mit Prednisolon bis zum 5. postoperativen Tag auf 25 mg stufenweise reduziert wurde. Kein Patient erlitt eine akute Rejektion.⁽⁷⁸⁾

Da es unter einer Langzeit-Steroid-Therapie zu einer Vielzahl von Nebenwirkungen kommt, wurden in diesen Bereich zahlreiche Studien, von einer raschen Reduzierung bis hin zum Verzicht von Steroiden in der Immunsuppressiva-Therapie, vorgenommen.

In einer retrospektiven Studie von Gallon et al wurde auf einer Tac-basierenden und Prednisolon-freien Erhaltungstherapie kombiniert mit MMF oder SRL ein Vergleich der Nierenfunktion und dem Nieren-Graft-Überleben gestellt. Als Induktionstherapie erhielten die Patienten Thymoglobulin, perioperativ und am 1. und 2. postoperativen Tag Methylprednisolon; als Erhaltungstherapie Tac/MMF oder Tac/SRL. Das Patienten-Überleben zeigte 6 Jahre nach der Transplantation keine Unterschiede in beiden Gruppen. Die Rate der ACR war gleich, das Nieren – Überleben, auch wenn nicht statistisch signifikant, war in der Tac/MMF – Patientengruppe besser als in der Tac/SLR Gruppe, mit 90,7 % versus 70,7 %, $P = 0.09$. Das Pankreas-Überleben war 6 Jahre nach der Transplantation in beiden Gruppen mit 100 % gleich.⁽⁷³⁾

Eine prospektive Studie wurde von Malheiro mit einer Immunsuppressiva-Therapie mit MMF/Tac oder in der zweiten Gruppe mit MMF/Cylosporin Mikroemulsion (CsA-ME) und einem Corticosteroid-Ausschleichen bis zum 90. postoperativen Tag im Vergleich zu einer Gruppe mit beständiger Corticosteroid-Gabe durchgeführt. Die in-Studie Patienten erhielten am Transplantationstag und am 1. postoperativen Tag Methylprednisolon, gefolgt von Prednisolon mit im Verlauf reduzierten Mengen (bis 5mg) bis zum 90. Tag. Die an der Studie teilnehmenden Patienten zeigten geringere Pancreas- oder Nieren-Graft – Verluste sowie ein geringeres Auftreten von akuten Rejektionen verglichen mit den Patienten, welche eine ständige Corticosteroid-Therapie erhielten. Ein Corticosteroid withdrawal war zum Großteil bei den in-Studie-Patienten erfolgreich. 66% MMF/Tac und 73% in der MMF/CsA-ME Gruppe. Langzeit-Überblick von Corticosteroid withdrawal bei PNTX mit multifaktoriellen Analysen wird noch notwendig sein, um diese frühen Ergebnisse zu evaluieren.⁽⁷⁹⁾ In einer ähnlichen Studie von 2009, einem 7-Jahres-Report, mit einer Induktionstherapie mit ATG – Fresenius, einer Erhaltungstherapie mit Tac und MMF und einer Methylprednisolon Gabe für 4 Tage und eine Weiterführung mit Prednisolon ab dem

5. Tag bis zum Ende des 3. Monats nach TX. Mit dem Ergebnis eines 1 Jahres-Patienten-, Nieren- und Pancreasüberleben mit 93 %, 91 % und 86 %. 11 Patienten erlitten eine akute Rejektion in einer mittleren follow – up Zeit von $1155,5 \pm 776,1$ Tage. Die Patienten haben eine geringere Prävalenz von Hypertension, Hyperlipidämie und Adipositas. Das Ausschleichen der Steroide war in der Mehrheit der Patienten der Studie erfolgreich und sicher und ohne eine Erhöhung von immunologischen Events. ⁽⁸⁰⁾

2008 beschäftigte sich Tancoanco mit einer Vergleichsstudie mit einer Gruppe von Patienten mit einer steroid-freien Therapie gegenüber einer Gruppe mit einer steroid-basierenden Therapie. Hier wurde eine Induktionstherapie mit Hasen – Antithymocyte Globulin, eine Erhaltungstherapie mit Tac und MMF verabreicht. Methylprednisolon wurde vom Tag der Transplantation bis zum 6. Tag danach gegeben. In der steroid-freien Gruppe wurde es dann eingestellt; in der steroid-basierenden Gruppe wurde danach auf Prednisolon umgestellt und bis zum Ende des 3. Monats nach der TX ausgeschlichen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Einsetzung von einer steroid-freien Therapie bei PNTX nicht zu einer Erhöhung von Rejektionen oder zu Graft-Versagen führt, auch nicht zu mehr Infektionen. Zudem konnte ein vielversprechender Trend zu einer besseren Prävention der Nieren-Funktion und ein reduziertes Auftreten von Cytomegalievirus (CMV) Virämie unter Vermeidung von Steroiden aufgezeigt werden. ⁽⁷⁴⁾

Gruessner et al versuchte 2004 eine Studie mit einer Calcineurin Inhibitor (CNI)- und steroid-freien immunsuppressiven Therapie bei PNTX und PTX Patienten. Die Patienten erhielten Alemtuzumab (Campath, Genzyme; 4 Dosen zur Induktionstherapie und weitere 12 Dosen im 1. Jahr) und MMF für Induktions – und Erhaltungstherapie sowie eine Dosis Thymoglobulin am 4. postoperativen Tag. Diese Gruppe wurde mit einer Kontrollgruppe mit einer Gabe von Thymoglobulin als Induktionstherapie und Tac als Erhaltungstherapie verglichen. Unterschiede in der Patienten- und Graft-Überlebensrate zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe waren statistisch nicht signifikant. Die Inzidenz von einer ersten reversiblen Rejektions Episode war in der Studiengruppe für PNTX Empfänger signifikant höher als in der Kontrollgruppe. ⁽⁷⁵⁾

Eine weitere Studie mit einem Wechsel der Immunsuppressiventherapie von CNI und MMF auf Sirolimus wurde 2008 von Matias durchgeführt. Der Grund der Umstellung war die Nephrotoxizität von CNI, starke Neurotoxizität aufgrund von CNI, starke oder wiederkehrende akute Rejektionen, gastrointestinale Nebenwirkungen von MMF und Hyperglykämie. In der Studie konnte gezeigt werden, dass ein Wechsel auf eine SIR-basierende Immunsuppression bei PNTX und PTX Patienten sicher ist. Mit einer Langzeit

Stabilisation der renalen Funktion, guter Pancreasfunktion und ohne erhöhten Risiko an akuter Rejektion oder anderen ernsthaften nachteiligen Events. Eine Umstellung auf SIR von CNI kann als eine wichtige therapeutische Alternative für PTX angesehen werden.⁽⁸¹⁾

Bei der Korrelationsanalyse versuchten wir eventuelle Zusammenhänge, vor allem zwischen der Dialysedauer, der T1DM-Erkrankungsdauer, der Hypoglykämien unter Insulintherapie, den Laborparametern (Glucose, HbA 1c, P-Amylase, Lipase und Kreatinin) vor der PNTX und dem Geschlecht sowie der Blutgruppe und den aktuellen (Stichtag 1.Juli 2009) Laborparametern (Insulin, C-Peptid, Lipase, P-Amylase, Cystatin C, RANTES, GAD 65 AK, sIL 2R , sCD40 L, IntrinsikF AK, Isoprostan) im Mittel $45,63 \pm 32,59$ Monaten (Median 48,50) nach der PNTX aufzuzeigen.

Die Dialysedauer in Jahren vor der PNTX ($2,16 \pm 1,35$ Jahre) zeigt eine signifikante Korrelation zum derzeitigen Insulin ($p= 0,028$), zur aktuellen Lipase ($p= 0,037$) und zum sCD40 L ($p= 0,007$). Die T1DM-Erkrankungsdauer der Patienten vor der PNTX ($28,75 \pm 8,78$ Jahre) hat eine signifikante Korrelation zum derzeitigen C-Peptid Wert der Patienten ($p= 0,004$). Die Anzahl der Hypoglykämien unter Insulintherapie vor der PNTX (87,5 % ($n=7$) in Summe 310) weisen eine signifikante Korrelation ($p= 0,023$) zum derzeitigen Cystatin C auf. Die Glucose-Werte vor der PNTX ($206,88 \pm 102,03$ mg/dl; Median 170mg/dl) ergaben eine signifikante Korrelation mit $p=0,028$ zum derzeitigen Insulin und der HbA 1c-Wert vor der PNTX ($8,36 \pm 1,97$ %) mit $p=0,004$ und $p=0,022$ signifikant zur aktuellen P-Amylase und Lipase.

Die P-Amylase-Werte vor der PNTX ($25,13 \pm 17,49$ U/l) zeigten eine signifikante Korrelation zum derzeitigen IntrinsikF AK-Wert ($p=0,022$) und zum aktuellen Isoprostan ($p=0,002$). Zum aktuellen Isoprostan-Wert zeigt sich auch eine Korrelation mit $p= 0,012$ zum Lipase Wert vor der PNTX ($50,75 \pm 40,97$ U/l; Median 39,00 U/l) und zum Kreatinin-Wert vor der PNTX ($6,0 \pm 2,18$ mg/dl) mit $p=0,047$.

Auch zeigte das Geschlecht der Empfänger eine signifikante Korrelation jeweils mit $p=0,008$ zum derzeitigen RANTES und GAD 65 AK-Wert sowie die Blutgruppe signifikant mit $p=0,026$ zum aktuellen sIL 2R.

Die Korrelationsanalysen sind durch die Anzahl der Patienten ($n=8$) limitiert.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Kerner W. Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus. Deutsches Ärzteblatt 95; 94: A-3144-3148
- 2 Ming CS, Chen ZHK. Progress in pancreas transplantation and combined pancreas-kidney transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2007; 6 (1): 17-23
- 3 Lerner SM. Kidney and Pankreas Transplantation in Typ 1 Diabetes Mellitus. Mount Sinai Journal of Medicine. 2008; 75: 372-384
- 4 De Fijter JW. Diabetic nephropathy and beta-cell replacement therapy. The Netherlands Journal of Medicine. 2004; 62 (3): 71-75
- 5 Secchi A, Malaise J, Caldara R, Euro-SPK Study Group. Metabolic results 3 Years after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Nephrology Dialysis Transplantation. 2005; 20 (suppl 2): ii18-ii24
- 6 Cohen DJ, Sung RS. Simultaneous kidney-pancreas transplantation. Minerva Urol Nephrol. 2007; 59: 79-93
- 7 Schenker P, Viebahn R. Pankreas-und Inseltransplantation. Der Chirurg. 2009; 80: 422-429
- 8 Martins L, Malheiro J, Henriques AC, Dias L, Dorés J, Oliveira F, et al. Pancreas-Kidney Transplantation and the Evolution of Pancreatic Autoantibodies. Transplantation Proceedings. 2009; 41:913-915
- 9 Biesenbach G, Margreiter R, Königsrainer A, Bösmüller C, Janko O, Brücke P et al. Comparison of progression of macrovascular diseases after kidney or pancreas and kidney transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. Diabetologia. 2000; 43: 231-234
- 10 Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK et al. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery. 1967; 61: 827-837
- 11 Lillehei RC, Idezuki Y, Felmster IA et al. Transplantation of stomach, intestine and pancreas: Experimental and clinical observations. Surgery. 1967; 62: 721-741
- 12 Freise CE, Narumi S, Stock P, Melzer JS. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: an overview of Indications, Complications, and Outcomes. West J Med. 1999; 70: 11-18
- 13 Howson JMM, Walker NM, Clayton D, Todd JA, Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Confirmation of HLA class II independent type 1 diabetes associations

-
- in the major histocompatibility complex including HLA-B and HLA-A. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2009; 11 (Suppl.1): 31-45
- 14 Baschal EE, Aly TA, Jasinski JM, Steck AK, Johnson KN, Noble JA et al. The frequent and conserved DR3-B8-A1 extended haplotype confers less diabetes risk than other DR3 haplotypes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2009; 11 (Suppl. 1): 25-30
 - 15 Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of Typ 1A Diabetes. New England Journal of Medicine. 2009; 360: 1646-1654
 - 16 Daneman D. Type 1 diabetes. Lancet. 2006; 376 : 847-858
 - 17 Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet. 2001; 358: 221-229
 - 18 Concannon P, Rich SS, Nepon GT. Genetics of type 1 A Diabetes. New England Journal of Medicine. 2009; 360: 1646-1654
 - 19 Helmke K, Seitz M, Brockhaus R, Weimer R, Otten A, Federlin K. Autoimmunphänomene bei Diabetes mellitus. Immun. Infekt. 1983; 11: 199-208
 - 20 Eizirik DL, Colli ML, Ortis F. The role of inflammation in insulitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. Nat. Rew. Endocrinol. 2009; 5: 219-226
 - 21 Andrali SS, Sampley ML, Vanderford NL, Ozcan S. Glucose regulation of insulin gene expression in pancreatic beta-cells. Biochem J. 2008; 415(1): 1-10
 - 22 Dahlquist G, Ivarrson S, Lindberg B, Forsgren M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood. Diabetes. 1995; 44: 408-413
 - 23 Reimann M, Bonifacio E, Solimena M, Schwarz PEH, Ludwig B, Hanefeld M, et al. An update on preventive and regenerative therapies in diabetes mellitus. Pharmacology & Therapeutics. 2009; 121: 317-331
 - 24 Harrison. Innere Medizin. Dietel N, Suttorp N, Zeitz M. 17. Auflage. Berlin: ABW-Wissenschaftsverlag Berlin; 2009. S 2808-2851
 - 25 Katakami N, Natsuhisa M, Kaneto H, Matsuoka TA, Sakamoto K, Yasuda T et al. Endogenous secretory RAGE but not soluble RAGE is associated with carotid atherosclerosis in type 1 diabetes patients. Diabetes Vasc Dis Rev. 2008 ; 190-197
 - 26 Michalak G, Kwiatkowski A, Czerwinski J, Chmura A, Wszola M, Nosek R et al. Surgical Complications of Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: A 16-Year-Experience at One Center. Transplantation Proceedings. 2005; 37: 3555-3557
 - 27 Creutzfeld W, Ebert R. New developments in the incretin concept. Diabetologia. 1985; 28: 565-573
 - 28 Hills CE, Brunskill NJ. Cellular and physiological effects of C - peptide. Clinical Science. 2009; 116: 565-574
-

-
- 29 Bruhn HD, Fölsch UR, Schäfer H. LaborMedizin. 2.Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer GmbH Stuttgart; 2008. S 229-230
 - 30 Edelmann S, Maier H, Wilhelm K. Pramlintide (synth. amylin) in the treatment of diabetes mellitus. *BioDrugs*. 2008; 22(6): 375-386
 - 31 Hoogwerf BJ, Doshi KB, Diab D. Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk. *Vascular Health and Risk Management*. 2008; 4(2): 355-362
 - 32 Clement S, Dandona P, Still JG, Kosutic G. Oral Modified Insulin (HIM2) in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: Results From a Phase I/II Clinical Trial. *Metabolism*. 2004; 53: 54-58
 - 33 Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. *Arzneimittelwirkungen*. 9. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2008. S 974-982
 - 34 Hopt UT, Drogitz O. Pancreas organ transplantation. *Langenbeck's Arch Surg*. 2000; 385: 379-389
 - 35 Karagianni P, Sampanis Ch, Katsoulis C, Miserlis Gr, Polyzos S, Zografou I et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection. *Hippokratia*. 2009; 13,2: 93-96
 - 36 Emilien G, Maloteaux JM, Ponchon M. Pharmacological Management of Diabetes: Recent Progress and Future Perspective in Daily Drug Treatment. *Pharmacol. Ther.* 1999; 81: 37-51
 - 37 Shapiro AM, Lakey JRT, Ryan EA et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid – free immunosuppressive regimen. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343: 230-238
 - 38 Casanova D. Pancreatic islets transplantation in the treatment of diabetes mellitus: present and future. *CIR ESP*. 2009; 85(2): 76-83
 - 39 Fiorina P, Venturini M, Folli F, Losio C, Maffi P, Placidi C et al. Natural History of Kidney Graft Survival, Hypertrophy, and Vascular Function in End-Stage Renal Disease Type 1 Diabetic Kidney-Transplanted Patients. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1303-1310
 - 40 Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, Zellig R, Pfammatter T, Wüthrich R et al. Simultaneous islet-kidney versus pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: a 5 year single centre follow-up. *Diabetologia*. 2008; 51: 110-119
 - 41 Couri CEB, Voltarelli JC. Stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus: a review of recent clinical trials. *Diabetology & Metabolic Syndrom*. 2009; 1: 19
-

-
- 42 Orsenigo E, Socci C, Fiorina P, Cristallo M, Castoldi R, Gavazzi F et al. Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: Short- and Long-Term Results. *Transplantation Proceedings*. 2004; 36: 586-588
 - 43 Orsenigo E, Fiorina P, Cristallo M, Socci C, La Rocca E, Maffi P et al. Long-Term Survival After Kidney-Pancreas Transplantation in Diabetic Patients. *Transplantation Proceedings*. 2004; 36: 1072-1075
 - 44 Orsenigo E, Fiorina P, Cristallo M, Socci C, La Rocca E, Invernizzi L et al. Outcome of Simultaneous Kidney Pancreas Transplantation: A single Center Analysis. *Transplantation Proceedings*. 2004; 36: 1519-1523
 - 45 Pozsonyi E, György B, Berki T, Bánlaki Z, Buzás E, Rajczy K et al. HLA-association of serum levels of natural antibodies. *Molekular Immunology*. 2009; 46: 1416-1423
 - 46 Murken J, Cleve H. *Humangenetik*. 6. Auflage. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag Stuttgart; 199. S 115-118
 - 47 Trivedi VB, Dave AP, Dave JM, Patel BC. Human Leukocyte Antigen and Its Role in Transplantation Biology. *Transplantation Proceedings*. 2007; 39: 688-693
 - 48 Raghavan M, Del Cid N, Rizvi SM, Peters LR. MHC class I assembly: out and about. *CellPress*. 2008; 29: 436-443
 - 49 Trivedi VB. Immunobiology of Rejection and Adaptation. *Transplantation Proceedings*. 2007; 39: 647-652
 - 50 Benacerraf B, McDevitt HO. Histocompatibility-linked immune response genes. *Science*. 1972; 174: 273-279
 - 51 Sitkovsky MV. T regulatory cells: hypoxia-adenosinergic suppression and re-direction of the immune response. *CellPress*. 2009; 30: 102-108
 - 52 Heinemann FM, Roth I, Rebmann V, Arnold ML, Spriewald BM, Grosse-Wilde H. Characterization of Anti-HLA Antibodies Eluted from Explanted Renal Allografts. *Clinical Transplants*. 2006; 27: 371-378
 - 53 Fooksman DR, Grönvall GK, Tang Q, Edidin M. Clustering Class I MHC Modulates Sensitivity of T Cell Recognition. *The Journal of Immunology*. 2006; 6673-6680
 - 54 Wang E, Worschech A, Marincola FM. The immunologic constant of rejection. *CellPress*. 2008; 29: 256-262
 - 55 Vanikar AV, Trivedi HL. Chronic Rejection: An Enduring Enigma of Transplantation Biology. *Transplantation Proceedings*. 2007; 39: 773-778
-

-
- 56 Heilman RL, Chakkera H, Mazur M, Petrides S, Moss A, Merkel K et al. Outcomes of simultaneous kidney-pancreas transplantation with positive cross-match. *Transplantation Proceedings*. 2009; 41(1): 303-306
- 57 Lo A, Stratter RJ, Alloway RR, Hodge EE for the PIVOT Study Group. A Multicenter Analysis of the Significance of HLA MATCHing on Outcomes After Kidney-Pancreas Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37: 1289-1290
- 58 Hörstrup JH, Fritsche L, Neuhaus P, Frei U, Kahl A. Comparable Kidney Graft Survival of Type 1 Diabetics Treated With Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation and Nondiabetic Patients Treated With Cadaveric Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37: 1285-1286
- 59 Schütz M, Liefeldt L, Diekmann F, Giessing M, Glander P, Neumayer HH et al. Aktuelle Aspekte der Immunsuppression nach Nierentransplantation. *Nieren-und Hochdruckkrankheiten*. 2009; 37: 602-613
- 60 Thymoglobuline. Fachinformation gencyme. 2008
- 61 Rubin RH, Ikonen T, Gummert JF, Morris RE. The therapeutic prescription for the organ transplant recipient: the linkage of immunosuppression and antimicrobial strategies. *Transpl Infect Dis*. 1999; 1: 29-39
- 62 Gerber DA, Bonham CA, Thomson AW. Immunosuppressive Agents: Recent Developments in Molecular Action and Clinical Application. *Transplantation Proceedings*. 1998; 30: 1573-1579
- 63 Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer Immunosuppressive Drugs: A Review. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 1366-1380
- 64 Esmatjes E et al. Recurrence of immunological markers for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in immunosuppressed patients after pancreas transplantation. *Transplantation*. 1998; 66 (1): 128-131
- 65 Jaeger C, Hering BJ, Hatziaelaki E, Federlin K, Bretzel RG. Glutamic acid decarboxylase antibodies are more frequent than islet cell antibodies in islet transplanted IDDM patients and persist or occur despite immunosuppression. *J Mol Med*. 1999; 77: 45-48
- 66 Linhares MM, Gonzalez AM, Trivino T, Barbosa MMLS, Schraibman V, Melaragno C et al. Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: infectious Complications and Microbiological Aspects. *Transplantation Proceedings*. 2004; 36: 980-981
- 67 Sureshkumer KK, Patel BM, Markatos A et al. Quality of life after organ transplantation in type 1 diabetes with end-stage renal disease. *Clin Transplant*. 2006; 20: 19-25
-

-
- 68 Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas trabsplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1988; 318 (4): 208-214
- 69 Chow VC, Pai RP, Chapman JR et al. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 1999; 13 (4): 356-362
- 70 Stahlschmidt A, Suzigan BH, Martins CC, Swarowski F, Seelig DC, Bianco PA et al. Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation : Evaluation of Graft Function, Cholesterol, Triglycerides, and Immunosuppressive Regimens. *Transplantation Proceedings*. 2009; 41: 916-918
- 71 Becker LE, Nogueira VA, Abensur H, Miranda MP, Genzini T, Romao JE Jr et al. No Induction Versus Anti-IL2R Induction Therapyin Simultaneous Kidney Pancreas Tranplantation: A Comparative Analysis. *Transplantation Proceedings*. 2006; 38: 1933-1936
- 72 Nicoluzzi J. Successful Pancreas-Renal Transplantation Without Induction Therapy. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37: 4438-4439
- 73 Gallon LG, Winoto J, Chhabra D, Parker MA, Leventhal JR, Kaufman D. Long-Term Renal Transplant Function in Recipient of Simultaneous Kidney and Pancreas Transplant Maintained With Two Prednisolon-Free Maintenance Immunsuppressive Combinations: Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil Versus Tacrolimus/Sirolimus. *Transplantation*. 2007; 83(10): 1324-1329
- 74 Tanchanco R, Krishnamurthi V, Winans C, Wee A, Duclos A, Nurko S et al. Bebeficial Outcomes of a Steroid-Free Regima With Thymoglobulin Induction in Pancreas-kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2008; 40: 1551-1554
- 75 Gruessner RWG, Kandaswamy R, Humar A, Gruessner AC. Calcineurin Inhibitor- and Steroid- Free Immunsuppression in Pancreas-Kidney and Solitary Pancreas Transplantation. *Transplantation*. 2005; 79(9): 1184-1189
- 76 Schulz T, Papapostolou G; Schenker P, Kapischke M. Single-Shot Antithymocyte Globulin (ATG) Induction for Pancreas/Kidney Transplantation: ATG-Fresenius Versus Thymoglobulin. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37: 1301-1304
- 77 Julio P, Pirsch JD, Odorico JS, Torrealba JR, Djamali A, Becker YT et al. Alemtuzumab Induction and Antibody-Mediated Kidney Rejection After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2009; 87(1): 125-132
- 78 Knight RJ, Kerman RH, McKissick E, Lawless A, Podder H, Katz S et al. A Pilot Study of Immunsuppression Minimization After Pancreas-Kidney Transplantation Utilizing Thymoglobin Induction and Sirolimus Maintenance Therapy. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37: 3538-3541
-

-
- 79 Malaise J, Nakache R, Kahl A, Bechstein W, Langrehr J, Uhl I et al. Corticosteroid Withdrawal in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: A 3-Year Report. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37: 2853-2855
 - 80 Malheiro J, Martins L, Fonseca I, Gomes AM, Santos J, Dias L et al. Steroid Withdrawal in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: A 7-Year Report. *Transplantation Proceedings*. 2009; 41: 909-912
 - 81 Matias P, Araujo MR, Romao JE Jr, Abensur H, Noronha IL. Conversion to Sirolimus in Kidney-Pancreas and Pancreas Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2008; 40: 3601-3605

Anhang – Fragebogen

Fragebogen kombinierte Pancreas-Nierentransplantation

Geschlecht:

- ☐ weiblich
- ☐ männlich

Alter: _____ Jahre

Welche Therapie hatten Sie vor Transplantation :

Diabetestherapie:

- ☐ **kurzwirksame Insuline**
- ☐ tierische Insuline (Insulin)
- ☐ Human-Insulin (Actrapid, Berlinsulin, H-Insulin, H-Tronin, Humalog)
- ☐ Insulin lispro (Humalog)
- ☐ Insulin aspart (Novo Repiol)
- ☐ **intermediär wirksame Insuline**
- ☐ tierische Insuline (Depot-Insulin, Insulin-Insulatard, Insulin-Mixtard, B-Insulin, Insulin semilente, Komb-Insulin, L-Insulin SNC)
- ☐ Human-Insulin (Basal-H-Insulin, Berlinsulin, Depot H 15- Insulin, Huminsulin, Insulin Actraphane, Insulin Insulatard, Insulin Mixtard, Insulin Monotard, Insulin Protaphan, Komb H- Insulin)
- ☐ **langwirksame Insuline**
- ☐ tierische Insuline (Insulin lente)
- ☐ Human-Insulin (Huminsulin Ultralong, Insulin Ultratard)
- ☐ Insulin glargin (Lantus)
- ☐ **andere:** _____

Dialyse vor Transplantation:

- ☐ ja
- ☐ nein

- ☐ wenn ja, wie lange vor Transplantation:
_____Jahre_____Monate

Wie waren Ihre Blutzuckerwerte vor Transplantation?

gut eingestellt ?

- ☐ ja
- ☐ nein

Wie hoch war Ihr HbA 1c ?

- ☐ 5
- ☐ 5,5
- ☐ 6
- ☐ 6,5
- ☐ 7
- ☐ 7,5
- ☐ 8
- ☐ 8,5
- ☐ anderer Wert: _____

Hatten Sie eine Hypoglykämie unter Diabetestherapie vor der Transplantation?

- ☐ ja
- ☐ nein

- ☐ wenn ja, wie häufig : _____

Hatten Sie Symptome, Begleiterkrankungen bzw Folgeerkrankungen durch Diabetes mellitus?

(Mehrfachantwort möglich)

- **Allgemeinsymptome:**
 - Müdigkeit
 - Leistungsminderung
 - Heißhunger
 - Schwitzen
 - Kopfschmerzen
 - Polyurie
 - Durst
 - nächtliche Wadenkrämpfe
- **Hauterscheinungen:**
 - Pruritus
 - bakterielle/mycotische Hautinfektionen
 - Rubeosis diabetica (diabetische Gesichtsröte)
 - Necrobiosis lipoidica
- **Makro-/Mikroangiopathie**
 - Koronare Herzkrankheit
 - periphere arterielle Verschlusskrankheit
 - arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien und Hirninfarkt
 - diabetische Nephropathie
 - diabetische Retinopathie
 - diabetische Neuropathie
 - diabetischen Fussyndrom
 - Polyneuropathie
- **Leberkrankheit**
- **Lungenkrankheit**
- **Herzkrankheit**
- **andere:** _____

Wie würden Sie Ihre Lebensqualität vor der Transplantation beschreiben ?

- ☐ sehr gut
- ☐ gut
- ☐ eingeschränkt
- ☐ stark eingeschränkt

Was waren Ihre größten Bedenken bezüglich der Transplantation?

- ☐ Ethische Bedenken, da es sich um eine Leichenspende handelt
- ☐ Übertragung von Krankheiten
- ☐ Angst vor der Operation
- ☐ Psychologische Aspekte, da man als Empfänger das Organ eines anderen Menschen in sich tragen wird
- ☐ Die Gewissheit, dass man sein Leben lang Medikamente einnehmen muss, und sich regelmäßig Kontrolluntersuchungen unterziehen muss
- ☐ andere: _____

Welche Meinung hatten Ihre Angehörigen bzgl der Transplantation?

- ☐ sahen die Transplantation als eine Chance
- ☐ waren gegen eine Transplantation weil:
 - ☐ Ethische Bedenken, da es sich um eine Leichenspende handelt
 - ☐ Übertragung von Krankheiten
 - ☐ Angst vor der Operation
 - ☐ Psychologische Aspekte, da man als Empfänger das Organ eines anderen Menschen in sich tragen wird

- Die Gewissheit, dass man sein Leben lang Medikamente einnehmen muss, und sich regelmäßige Kontrolluntersuchungen unterziehen muss
- andere: _____

Wie war für Sie die Wartezeit ?

- zu lange
- zu kurz
- es sind viele neue Fragen aufgetaucht
- durch die Wartezeit sind Zweifel aufgetreten
- ich hatte genügend Zeit um mich auf die Situation vorzubereiten
- ich hatte kaum Zeit um mich darauf vorzubereiten

Vor wie vielen Monaten/Jahren hatten Sie Ihre Transplantation ?

- _____

Traten bei Ihnen Komplikationen während der Operation auf?

- ja
- nein
- wenn ja, welche: _____

Gab es bei Ihnen Komplikationen nach der OP?

- Nachblutung
- Entzündung
- Wundheilungsstörungen
- Ileus
- Blutdruckprobleme
- andere: _____

Welche Immunsuppression erhielten Sie direkt nach der Transplantation?

- ☐ Cyclosporin (Sandimmun®)
- ☐ Tacrolimus (Prograf®)
- ☐ Mycophenolsäure (CellCept®)
- ☐ Sirolimus (Rapamune®)
- ☐ Everolimus (Certican®)
- ☐ Methylprednisolon (Urbason®)
- ☐ Azathioprin (Imurek®)
- ☐ andere: _____
- _____

Nahmen Sie zusätzlich Medikamente?

- ☐ ja
- ☐ nein
- ☐ wenn ja, welche ? : _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Hatten Sie Nebenwirkungen unter der Immunsuppression?

- ☐ ja
- ☐ nein
- ☐ wenn ja, welche:
 - ☐ erhöhter Blutdruck
 - ☐ niedriger Blutdruck
 - ☐ gastrointestinale Beschwerden
 - ☐ Übelkeit
 - ☐ Erbrechen
 - ☐ Diarrhö
 - ☐ Kopfschmerz
 - ☐ Müdigkeit
 - ☐ Gewichtszunahme
 - ☐ Gewichtsabnahme
 - ☐ vermehrter Haarwuchs
 - ☐ Gingivitis
 - ☐ Ödeme
 - ☐ Gelenkschmerzen
 - ☐ Muskelschmerzen
 - ☐ Cholestase
 - ☐ Pankreatitis
 - ☐ Wundheilungsstörungen

- Veränderungen im Blutbild
- Anämie
- Thrombozytopenie
- Leukozytopenie
- Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie
- Nephrotoxizität (Anstieg von Kreatinin und Harnstoff)
- Harnwegsinfekt
- Störungen der Leberfunktion (Anstieg von Bilirubin u. Leberenzymen)
- Neurotoxizität
- Candidose
- Herpes

Wenn Sie an die oben genannten Symptome, Begleiterkrankungen und Folgeerkrankungen denken, was hat sich für Sie nach der Transplantation verbessert?

- **Allgemeinsymptome:**
 - Müdigkeit
 - Leistungsminderung
 - Heißhunger
 - Schwitzen
 - Kopfschmerzen
 - Polyurie
 - Durst
 - nächtliche Wadenkrämpfe
- **Hauterscheinungen:**
 - Pruritus
 - bakterielle/mycotische Hautinfektionen
 - Rubeosis diabetica (diabetische Gesichtsröte)
 - Necrobiosis lipoidica
- **Makro-/Mikroangiopathie**
 - Koronare Herzkrankheit
 - periphere arterielle Verschlusskrankheit
 - arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien und Hirninfarkt
 - diabetische Nephropathie

- diabetische Retinopathie
- diabetische Neuropathie
- diabetischen Fussyndrom
- Polyneuropathie
- **Leberkrankheit**
- **Lungenkrankheit**
- **Herzkrankheit**
- **andere:** _____

Kam es bei Ihnen nach der Transplantation zu einer Organabstoßungsreaktion?

- ja
- nein

War bei Ihnen eine Diabetestherapie nach Transplantation noch notwendig?:

- **kurzwirksame Insuline**
- tierische Insuline (Insulin)
- Human-Insulin (Actrapid, Berlinsulin, H-Insulin, H-Tronin, Humalog)
- Insulin lispro (Humalog)
- Insulin aspart (Novo Repiol)
- **intermediär wirksame Insuline**
- tierische Insuline (Depot-Insulin, Insulin-Insulatard, Insulin-Mixtard, B-Insulin, Insulin semilente, Komb-Insulin, L-Insulin SNC)
- Human-Insulin (Basal-H-Insulin, Berlinsulin, Depot H 15- Insulin, Huminsulin, Insulin Actraphane, Insulin Insulatard, Insulin Mixtard, Insulin Monotard, Insulin Protaphan, Komb H- Insulin)
- **langwirksame Insuline**
- tierische Insuline (Insulin lente)
- Human-Insulin (Huminsulin Ultralong, Insulin Ultratard)
- Insulin glargin (Lantus)
- **andere:** _____

Benötigten Sie nach der Transplantation noch eine Dialyse:

- ☐ ja
 - ☐ nein
 - ☐ ja, noch immer
 - ☐ wenn ja, wie lange nach Transplantation
-

Wie waren Ihre Blutzuckerwerte nach der Transplantation?

gut eingestellt ?

- ☐ ja
- ☐ nein

Wie hoch war Ihr HbA 1c in der Zeit nach der Transplantation?

- ☐ 5
- ☐ 5,5
- ☐ 6
- ☐ 6,5
- ☐ 7
- ☐ 7,5
- ☐ 8
- ☐ 8,5
- ☐ anderer Wert: _____

Wie hoch ist Ihr HbA 1c derzeit?

- ☐ 5
- ☐ 5,5
- ☐ 6
- ☐ 6,5
- ☐ 7
- ☐ 7,5
- ☐ 8

- 8,5
- anderer Wert: _____

Wie würden Sie Ihre Lebensqualität jetzt, nach der Transplantation beschreiben ?

- sehr gut
- gut
- eingeschränkt
- stark eingeschränkt

Wurden Sie nach der Transplantation stationär aufgenommen?

- ja
- nein
- wenn ja, warum und wie oft

Welche Immunsuppression nehmen Sie derzeit ein?

- Cyclosporin (Sandimmun®)
 - Tacrolimus (Prograf®)
 - Mycophenolsäure (CellCept®)
 - Sirolimus (Rapamune®)
 - Everolimus (Certican®)
 - Methylprednisolon (Urbason®)
 - Azathioprin (Imurek®)
 - andere: _____
-

Nehmen Sie zusätzlich Medikamente?

- ja
 - nein
 - wenn ja, welche ? : _____
-
-

Haben Sie derzeit Nebenwirkungen unter der Immunsuppression?

- ☐ ja
- ☐ nein
- ☐ wenn ja, welche:
 - ☐ erhöhter Blutdruck
 - ☐ niedriger Blutdruck
 - ☐ gastrointestinale Beschwerden
 - ☐ Übelkeit
 - ☐ Erbrechen
 - ☐ Diarrhö
 - ☐ Kopfschmerz
 - ☐ Müdigkeit
 - ☐ Gewichtszunahme
 - ☐ Gewichtsabnahme
 - ☐ vermehrter Haarwuchs
 - ☐ Gingivitis
 - ☐ Ödeme
 - ☐ Gelenksschmerzen
 - ☐ Muskelschmerzen
 - ☐ Cholestase
 - ☐ Pankreatitis
 - ☐ Wundheilungsstörungen
 - ☐ Veränderungen im Blutbild
 - ☐ Anämie
 - ☐ Thrombozytopenie
 - ☐ Leukozytopenie
 - ☐ Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie
 - ☐ Nephrotoxizität (Anstieg von Kreatinin und Harnstoff)
 - ☐ Harnwegsinfekt
 - ☐ Störungen der Leberfunktion (Anstieg von Bilirubin u. Leberenzymen)
 - ☐ Neurotoxizität
 - ☐ Candidose
 - ☐ Herpes

Kommen Sie mit der Handhabung der Medikamente zurecht?

- ☐ ja
- ☐ nein
- ☐ wenn nein, was fällt Ihnen schwer?

In welcher Hinsicht hat sich Ihre Lebensqualität und Sozialverhalten nach der Transplantation verbessert?

- ☐ Verbesserung der Retinopathie
- ☐ Verbesserung der peripheren Durchblutung
- ☐ Verbesserung der Hauterscheinungen
- ☐ Verbesserung der Polyneuropathie
- ☐ Verbesserung des diabetischen Fußsyndroms
- ☐ keine Dialyse mehr notwendig
- ☐ kein ständiges Blutzuckermessen
- ☐ keine Insulingabe mehr notwendig
- ☐ andere: _____

Würden Sie anderen Patienten, die noch auf der Transplantationswarteliste stehen zu einer Transplantation raten?

- ☐ ja
- ☐ nein
- ☐ wenn nein, warum nicht:
