

H. Witzigmann<sup>1</sup>, T. Lohmann<sup>2</sup>, J. Hauss<sup>1</sup>

# Indikationen, Technik und Ergebnisse der Pankreastransplantation

Universität Leipzig

## Zusammenfassung

Indikationen für eine kombinierte Pankreas-Nierentransplantation sind Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und prä- oder terminaler Niereninsuffizienz. Bei noch normaler Nierenfunktion ist eine isolierte Pankreastransplantation bei Patienten mit extrem instabilem Diabetes und wiederholten metabolischen Entgleisungen gerechtfertigt. Aufgrund der Multimorbidität von Diabetikern ist eine kritische Auswahl der Empfänger, insbesondere hinsichtlich kardialer Risikofaktoren, notwendig. Die Fortschritte der simultanen Pankreas-Nierentransplantation in den letzten Jahren wurden durch eine verbesserte Immunsuppression und eine Standardisierung der chirurgischen Technik erreicht. In Zentren werden inzwischen 1-Jahres-Funktionsraten von 90 Prozent erreicht. Die Überlebensrate der

Patienten ist nach Pankreas-Nierentransplantation auf lange Sicht deutlich besser als nach einer isolierten Nierentransplantation. Bei einem Teil der Patienten kann bei frühzeitiger Transplantation ein Sistieren oder sogar eine Rückbildung der diabetischen Spätschäden erreicht werden. Zusammenfassend kann die kombinierte Pankreas-Nierentransplantation als Standardverfahren für die präterminal und terminal niereninsuffizienten Typ-I-Diabetiker bezeichnet werden. Die Insellzelltransplantation ist derzeit noch ein experimentelles Verfahren.

**Schlüsselwörter:** Pankreastransplantation, Indikation, Technik, Ergebnisse

<sup>1</sup> Klinik für Abdominal-, Transplantations- und Gefäßchirurgie  
Liebigstr. 20 a, 04103 Leipzig

<sup>2</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik III,  
Philipp-Rosenthal-Str. 27,  
04103 Leipzig

## Pathophysiologische Grundlagen

Beim Gesunden wird die Konzentration des Blutzuckers innerhalb eines sehr engen Bereiches über einen sensitiven Rückkopplungsmechanismus konstant gehalten. Das Fehlen eines solchen Rückkopplungsmechanismus macht verständlich, dass beim diabetischen Patienten durch exogene Insulinapplikation selbst bei Durchführung einer intensivierten Insulintherapie keine Normalisierung des Glucosestoffwechsels erreicht wird. Folge davon sind auf kurze Sicht akute metabolische Entgleisungen, das heißt Hypo- oder Hyperglykämien. Wesentlich gravierender sind jedoch die charakteristischen diabetischen Spätschäden, die auf eine jahrelange unzureichende Kontrolle des Blutzuckerspiegels zurückzuführen sind. Diese betreffen vor allem die Nerven und Gefäße im Bereich der Extremitäten, der Nieren, des Herzens, des Gehirns und der Augen. Die Pankreastransplantation stellt im Moment das einzige Therapieverfahren dar, durch das in einem hohen Prozentsatz der Fälle die physiologische, rückkop-

plungsgesteuerte endogene Insulinsekretion wiederhergestellt werden kann. Die Insellzelltransplantation ist ein experimentelles Verfahren (1).

## Historischer Hintergrund

Die ersten erfolgreichen klinischen Pankreastransplantationen wurden von Kelly und Lillehei an der Universität von Minnesota 1966 durchgeführt. Ihre Technik bestand in der Transplantation eines Pankreassegments in die Fossa iliaca mit Ligatur des Pankreasganges. Diese Technik resultierte in einer signifikanten Inzidenz von Transplantatpankreatitiden. Deshalb erschien es notwendig, andere Techniken zur Ableitung der exokrinen Pankreassekretion zu entwickeln. Groth in Stockholm führte die Dünndarm-drainagetechnik ein. Er verwendete dabei eine nach Y-Roux ausgeschaltete Dünndarmschlinge mit temporärer, externer Ausleitung des Pankreassekrets durch einen kleinen Katheter. 1982 entwickelten Sollinger et al. an der Uni-

versität von Wisconsin in Madison das Konzept der direkten Ableitung des exokrinen Pankreassekrets in die Harnblase. Ca. 90 Prozent aller weltweit bis jetzt durchgeführten Transplantationen erfolgte durch die Verwendung eines Pankreas-Duodenaltransplantats (gesamtes Pankreas) und einer Anastomose zwischen dem Duodenalsegment und der Harnblase. Seit ca. 3-4 Jahren kommt es zu einer Renaissance der Dünndarm-drainagetechniken.

## Indikationen

Die Pankreastransplantation kommt für Patienten mit juvenilem Diabetes (Diabetes mellitus Typ I) in Betracht (Tab. 1). Bei diesen Patienten besteht innerhalb der Langerhansschen Inseln ein selektiver, autoimmun bedingter Ausfall der das Insulin produzierenden Betazellen. Im Gegensatz dazu findet sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II unter anderem eine hohe periphere Insulinresistenz bei anfänglich hohen

### Diabetes mellitus Typ I

- mit (prä-)terminaler Niereninsuffizienz: simultane Pankreas-Nierentransplantation indiziert (bei Ausschluss allgemeiner Kontraindikationen);
- mit gut funktionierendem Nierentransplantat: Pankreas- nach Nierentransplantation indiziert (bei Ausschluss allgemeiner Kontraindikationen)
- mit weitgehend normaler Nierenfunktion: isolierte Pankreastransplantation bei Patienten mit extrem instabilem Diabetes und wiederholten metabolischen Entgleisungen (vitale Bedrohung!) indiziert.

Tab. 1 Indikationen zur Pankreastransplantation bei Diabetes mellitus [4]

peripheren Insulinkonzentrationen. Die Indikation zur Pankreastransplantation ist daher bei Typ-II-Diabetikern auch bei Auftreten einer Insulinpflichtigkeit in der Regel nicht gegeben.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I hängt die Indikation zur Pankreastransplantation ganz wesentlich vom Ausmaß der gleichzeitig bestehenden Nierenschädigung ab.

#### **Typ-I-Diabetiker mit (prä-)terminaler Niereninsuffizienz**

Für diese Patienten stellt im Moment trotz der Risiken der notwendigen Langzeitimmunsuppression die Nierentransplantation sicher das beste Nierenersatzverfahren dar.

Im Hinblick auf die hohe Erfolgsrate und das begrenzte zusätzliche Risiko durch eine gleichzeitige Pankreastransplantation ist bei dieser Patientengruppe bei Ausschluss allgemeiner Kontraindikationen die Indikation zur simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation grundsätzlich gegeben. Im Hinblick auf die Progredienz der Spätschäden wird die simultane Transplantation zunehmend früher, das heißt vor Beginn der Dialysepflichtigkeit, also bereits bei einem Serumkreatinin von  $>250 \mu\text{mol/l}$  erwogen.

#### **Typ-I-Diabetiker mit gut funktionierendem Nierentransplantat**

Bei diesen Patienten ist die oben erwähnte Akut- und Langzeitproblematik des Diabetes mellitus weiter vorhanden. Bei gut funktionierendem Nierentransplantat (Serumkreatinin  $<200 \mu\text{mol/l}$ ) ist daher die Indikation zur Pankreas- nach Nierentransplantation bei Fehlen allgemeiner Kontraindikationen ebenfalls grundsätzlich gegeben.

Im Moment ist allerdings die Erfolgsrate bei diesem Patientenkollektiv infolge der Transplantation von zwei immunologisch unterschiedlichen Organen noch schlechter, als bei Patienten mit simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation.

#### **Typ-I-Diabetiker mit weitgehend normaler Nierenfunktion**

Bei diesen Patienten besteht die Schwierigkeit darin, die durch den Diabetes mellitus eingeschränkte Lebensqualität und das Risiko der möglichen diabetogenen Akut- und Langzeitkomplikationen gegenüber den Risiken der nach einer Transplantation notwendigen Langzeitimmunsuppression abzuwägen. Die Indikation zur isolierten Pankreastransplantation wird daher im Moment nur bei Patienten mit extrem instabilem Diabetes und wiederholten schweren metabolischen Entgleisungen generell anerkannt, da solche Patienten nicht nur in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt, sondern oft auch vital bedroht sind. Bei Patienten mit relativ stabiler Diabetes-einstellung und guter Nierenfunktion ist dagegen die Indikation zur isolierten Pankreastransplantation vor allem im Hinblick auf die unzureichenden Langzeitergebnisse zur Zeit noch nicht gegeben.

#### **Spezielle Risikofaktoren und Kontraindikationen**

Aufgrund der Multimorbidität von Diabetikern müssen sämtliche Organsysteme (Herz, Lunge, Gastro-intestinaltrakt, Urogenitaltrakt, Gefäße, Gehirn, Augen, Zähne, HNO-Bereich, Endokrinium, Knochen) auf mögliche Begleiterkrankungen hin umfassend und gegebenenfalls invasiv untersucht werden. Das Risiko eines perioperativen Myokardinfarktes ist bei nicht entsprechend selektierten Patienten erheblich. Eine präoperative Koronarangiographie ist daher unabhängig von den subjektiven Beschwerden bei allen Patienten zu fordern.

Aufgrund der bei Diabetikern häufig anzutreffenden schweren peripheren Makro- und Mikroangiopathie weisen viele Patienten einen Zustand nach Apoplex, eine teilweise oder vollständige Erblindung, einen Zustand nach Myokardinfarkt und/oder nach Amputationen unterschiedlichen Ausmaßes auf. Bei solchen

Patienten besteht keineswegs per se eine Kontraindikation zur Pankreastransplantation, da das perioperative Risiko häufig durchaus noch vertretbar ist. Zu bedenken ist zudem, daß diese Patienten, was den Zugewinn an subjektiver Lebensqualität betrifft, im Einzelfall von einer Pankreastransplantation oft besonders profitieren.

Bei geplanter Blasendrainage des exokrinen Pankreassekretes sollte das Ausmaß einer neurogenen Blasenentleerungsstörung mittels Restharnbestimmung und Blasenmanometrie unbedingt abgeklärt werden. Wichtig ist auch wie bei allen anderen Organtransplantationen der sichere präoperative Ausschluss eines Infektfokus, ein virologischer Status (CMV, EBV, Hepatitis B, C, HIV) sowie die Bestimmung der Blutgruppe. Eine HLA-Typisierung hat im Gegensatz zur isolierten Nierentransplantation für die Organauswahl nur eine untergeordnete Bedeutung. Wegen des diabetischen Spätschadens sollte das Empfängeralter nicht über 45-50 Jahren liegen. Desweiteren ist infolge der lebenslangen Immunsuppression eine gute Compliance der Patienten Voraussetzung. Absolute Kontraindikationen sind bestehende bösartige Tumorerkrankungen, nicht sanierte akute und chronische Infektionen und eine fortgeschrittene Leberzirrhose.

#### **absolut**

Bestehende bösartige Tumorerkrankungen  
Bestehende akute und chronische Infektionen  
Fortgeschrittene Leberzirrhose

#### **relativ**

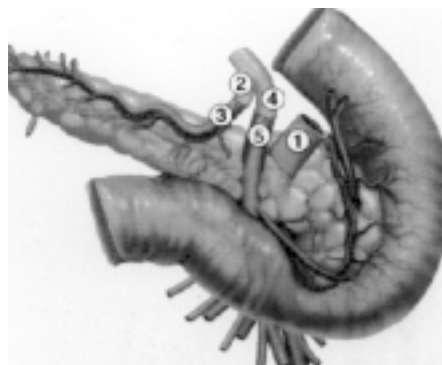
Alter  $>45-50$  Jahre  
Fortgeschrittene diabetische Spätschäden  
Schlechte Compliance

Tab. 2 Kontraindikation zur Pankreastransplantation

#### **Organspende und ex situ-Präparation**

Als Spender kommen kreislaufstabile, hirntote Patienten zwischen 5 und 55 Jahren infrage. In letzter Zeit wurden auch Organe von Spendern unter 10

Jahren erfolgreich transplantiert. In der Regel erfolgen die Organentnahmen als kombinierte Leber-Niere-Pankreasexplantation. Hohe Adrenalin/ Noradrenalinindosen zur Kreislaufstützung, schwerwiegende längerdauernde hypotensive Phasen, systemische Infektionen, eine Tumoranamnese, ein Zustand nach akuter oder chronischer Pankreatitis und ein frisches Pankreustrauma stellen Ausschlusskriterien für eine Pankreas-spende dar. Eine relative Kontraindikation liegt bei stark verfettetem Pankreas vor. Die aktuellen Amylase-, Lipase- und Glucosewerte sind keine sicheren Parameter zur Verwendbarkeit des Organs. Die Organprotektion erfolgt heute fast nur noch mit der University of Wisconsin-Lösung und nur selten mit der HTK(Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat) - Lösung nach Bretschneider. Bei der Organentnahme und der ex situ-Präparation ist von entscheidender Bedeutung, dass Leber und Pankreas eine gemeinsame arterielle und venöse Versorgung haben (Truncus coeliacus, eventuell Arteria mesenterica superior, Vena portae) und dass im Oberbauch eine ganze Anzahl von anatomischen Variationen existieren. Es besteht Einigkeit darüber, dass die Arteria lienalis und die Arteria mesenterica superior am Pankreas und die Arteriae hepatica communis und propria bei der Leber verbleiben. Bei der Präparation in tabula wird das Duodenalsegment auf etwa 10 cm gekürzt und die arteriellen Gefäße und gegebenenfalls auch die Vena portae durch vom Spender entnommene Gefäßtransplantate rekonstruiert (Abb. 1).



**Abbildung 1:**  
Pankreas-Duodenum Transplantat  
1 = Vena portae, 2 = Arteria iliaca interna (Spender), 3 = Arteria lienalis, 4 = Arteria iliaca externa (Spender), 5 = Arteria mesenterica superior

Pankreaskopfes – an die Vena cava inferior oder Vena iliaca externa angeschlossen (Abb. 2). Dies führt zu einer systemisch venösen Drainage des Blutes aus dem Transplantat. Um eine portal-venöse Drainage zu erreichen, kann die Vena portae des Transplantates alternativ an die Vena mesenterica superior oder direkt mit der Vena portae des Empfängers anastomosiert werden. Diese Technik ist jedoch mit einem hö-

heren postoperativen Risiko (venöse Thrombose im Mesenterialstromgebiet) verbunden und wird derzeit nur in Einzelfällen durchgeführt. Zur Ableitung des exokrinen Pankreassekrets wird das Duodenalsegment weltweit in zunehmender Häufigkeit direkt mit dem Dünndarm Seit-zu-Seit oder mit einer ausgeschalteten Roux-Schlinge anastomosiert (Dünndarmdrainage-technik). Die Blasendrainage-technik durch eine Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen dem Duodenalsegment und der Harnblase wird wegen der bekannten Langzeitprobleme (Harnwegskomplikationen, metabolische Azidose) zunehmend seltener durchgeführt. Wegen der bei diesen Patienten häufig vorkommenden stenosierenden Arteriosklerose müssen gelegentlich in dem Bereich der Iliacal-Arterien Desobliterationen oder Patch-Plastiken durchgeführt werden. Von vielen Zentren wird die gleichzeitige Appendektomie empfohlen. Im Falle einer simultanen Pankreas-Nierentransplantation wird die Niere anschließend über denselben Zugang intraperitoneal auf der linken Seite implantiert (Abb. 3). Bei entsprechenden personellen Möglichkeiten kann während der Prä-

### Empfängeroperation

Die Implantation von Pankreas und Niere erfolgt über eine mediane Laparotomie. Aus technischen Gründen werden das Pankreas in den rechten Unterbauch und die Niere in den linken Beckenbereich implantiert. Die Gefäße des Pankreastransplantats werden an die rechte Arteria iliaca communis und – je nach kranialer oder kaudaler Lage des

paration des Pankreastransplantats ex situ von einem zweiten Team die Niere implantiert werden. Daraus resultiert eine kurze kalte Ischämiezeit mit einer hohen initialen Funktionsrate des Nierentransplantats. Eine primäre Nierenfunktion erleichtert in der postoperativen Phase das Management der Volumentherapie, die Medikamentendosierung und das Immunmonitoring.

### Immunsuppression

In den letzten Jahren wurde durch eine Optimierung der Immunsuppression in Form der Quadruple-Induktionstherapie die Inzidenz der Abstoßungsreaktionen auf etwa 30 Prozent gesenkt.

Die derzeit mehrheitlich durchgeführte Immunsuppression beinhaltet präoperativ die Gabe von polyklonalen Antikörpern ("single-shot-ATG") und postoperativ von Tacrolimus oder Cyclosporin (Neoral), Mycophenolat-Mofetil und Steroiden.

### Ergebnisse

Patienten mit einem voll funktionsfähigen Pankreastransplantat benötigen kein exogenes Insulin, müssen keine Diät mehr einhalten und weisen ein völlig normales Blutzuckertagesprofil sowie einen normalen HBA<sub>1c</sub>-Wert auf. Fast alle endokrin relevanten Parameter werden normalisiert. Das Risiko einer akuten Abstoßungsreaktion geht nach 4 bis 6 Monaten deutlich zurück.

Auf längere Sicht kann die anfangs intensivere immunsuppressive Therapie reduziert werden. Transplantatverluste durch chronische Abstoßung sind gering. Ebenso ist ein Funktionsverlust des Pankreastransplantats durch ein Rezidiv der Autoimmunerkrankung extrem selten. Wegen der Langzeitprobleme der Blasendrainage für die exokrine Pankreassekretion gewinnt die Dünndrainage zunehmende Bedeutung. Inwieweit die milde Hyperinsulinämie nach systemisch-venöser Drainage einen negativen Einfluss zum Beispiel auf die Progression der Arteriosklerose hat,

wird kontrovers diskutiert. Sollinger et al. berichteten über die Erfahrung mit 500 kombinierten Pankreas-Nierentransplantationen seit 1985 (6). In dieser weltweit größten Serie lag das 1-, 5- und 10-Jahresüberleben der Patienten bei 96, 88 und 76 Prozent, der Nierenfunktion bei 89, 80 und 67 Prozent und der Pankreasfunktion bei 87, 78 und 67 Prozent. Diese Daten liegen im Bereich der Ergebnisse der klinisch fest etablierten Leber- und Nierentransplantation. In Langzeitstudien zeigt sich, dass die Überlebensrate von Patienten mit Typ-I-Diabetes und terminaler Niereninsuffizienz nach einer simultanen Pankreas-Nierentransplantation signifikant besser ist als nach einer isolierten Nierentransplantation (5, 7). Auch ist zwischenzeitlich erwiesen, daß die Normalisierung des Glukosemetabolismus nach erfolgreicher Pankreas-transplantation bei einem Teil der Patienten zu einem Sistieren oder gar einer Besserung der diabetischen Spätschäden führt. Morphologische Untersuchungen von Nierenbiopsien durch Fioretto et al. ergaben Rückbildungen der diabetischen Schädigung bei Patienten mit über 5 Jahre funktionierenden Pankreastransplantaten (2). In der Studie von Gaber et al. zeigte sich eine signifikante Verbesserung der kardialen Funktion nach simultaner Pankreas-Nierentransplantation (3). Insgesamt zeigen die Ergebnisse im Schrifttum, dass die positiven Effekte einer erfolgreichen Pankreastransplantation auf Mortalität und diabetische Spätschäden erst nach 4-5 Jahren zum Tragen kommen. Andererseits besteht kein Zweifel, dass bei diabetischen Spätschäden ein "point of no return" existiert, nach dessen Überschreitung eine Normalisierung des Glukosestoffwechsels zu keiner Verbesserung mehr führt. Deshalb profitieren Patienten mit wenig fortgeschrittenen Spätschäden auf lange Sicht am meisten von einer Pankreas-transplantation. Bei praktisch allen Patienten ist zirka 1 Jahr nach erfolgrei-

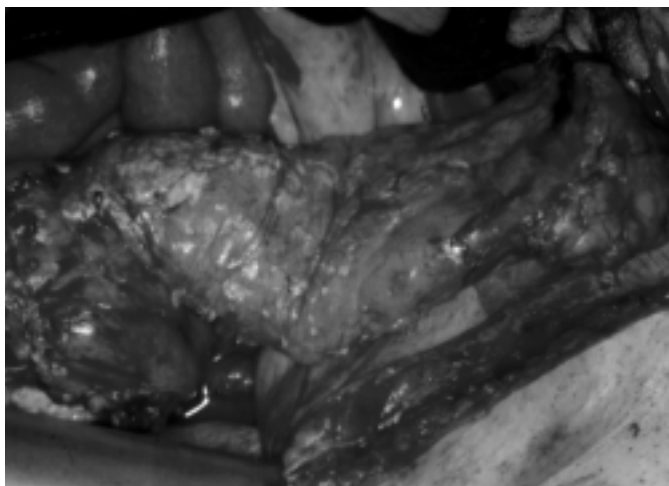
cher Transplantation ein deutlicher Zuwachs an Leistungsfähigkeit, subjektivem Wohlbefinden und allgemeiner Lebensqualität feststellbar.

Wir führten an der Universität Leipzig seit Oktober 1998 19 kombinierte Pankreas-Nierentransplantationen bei Patienten mit Typ-I-Diabetes mellitus durch. Es trat keine OP-Letalität auf. Alle Patienten haben eine gute Nierenfunktion mit einem Kreatinin unter 120 µmol/l und 17 Patienten ein gut funktionierendes Pankreastransplantat. Bei zwei Patienten mußte das Pankreastransplantat infolge Pankreatitis beziehungsweise Transplantatthrombose bei gut funktionierender Niere entfernt werden. Einer dieser beiden Patienten wurde inzwischen erfolgreich retransplantiert.

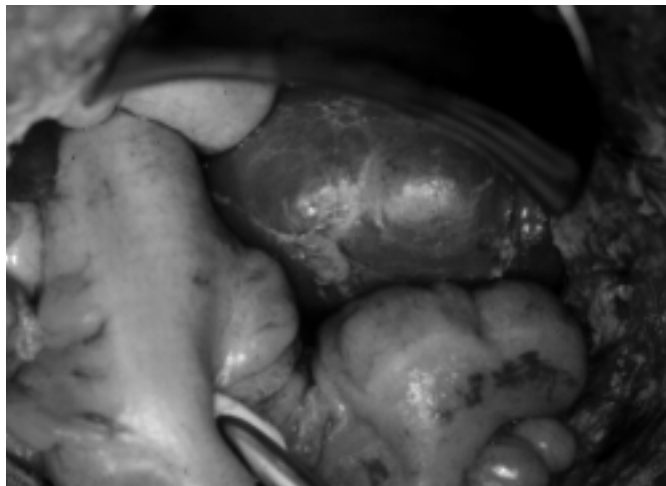
Die kombinierte Pankreas-Nierentransplantation kann aufgrund der weltweit erreichten Ergebnisse als Standardverfahren für präterminal und terminal niereninsuffiziente Typ-I-Diabetiker bezeichnet werden. Die Fortschritte in den letzten Jahren können im wesentlichen auf eine verbesserte Immunsuppression und die Standardisierung der chirurgischen Technik (Pankreas-Duodenaltransplantation; Dünndarm- oder Blasendrainage) zurückgeführt werden. Von der amerikanischen Diabetesvereinigung wird die simultane Pankreas-Nierentransplantation als therapeutische Option für diese Patienten akzeptiert und die Inselzelltransplantation derzeit als experimentelles Verfahren betrachtet (1).

### Literaturverzeichnis

1. American Diabetes Association: Pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000, 23: 112-116
2. Fioretto P, Steffes M, Sutherland D et al.: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998, 339: 69-75
3. Gaber A, Soliman El-G, Sugathan P et al.: Early improvement in cardiac function occurs for pancreas-kidney but not diabetic kidney-alone transplant recipients. *Transplantation* 1995, 59: 1105-1112.



**Abbildung 2:**  
Intraoperativer Situs unmittelbar nach Reperfusion des transplantierten Pankreas



**Abbildung 3:**  
Intraoperativer Situs des Nierentransplantats nach Reperfusion

4. Hopt UT: Pankreastransplantation. In: Lippert H (Hrsg) Praxis der Chirurgie, Allgemeine und Viszeralchirurgie. 1998, Georg Thieme Stuttgart New York S. 804

5. Smets Y, Westendorp R, van der Pijl J et al.: Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. The Lancet 1999, 353: 1915-1919

6. Sollinger H, Odorico J, Knechtle S et al.: Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. Ann Surg 1998, 228: 284-296

7. Tydén G, Bolinder J, Solders G et al.: Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. Transplantation 1999, 67: 645-648

Korrespondenzadresse:  
PD Dr. H. Witzigmann  
Universität Leipzig, Zentrum für Chirurgie  
Chirurgische Klinik und Poliklinik II  
Abdominal-, Transplantations- und  
Gefäßchirurgie, Liebigstraße 20a, 04103 Leipzig

Artikel eingegangen: 18. 2. 2000  
Artikel nach Revision angenommen: 6. 4. 2000