

Diabetologie 2022 · 18:778–786
<https://doi.org/10.1007/s11428-022-00934-0>
 Angenommen: 30. Juni 2022
 Online publiziert: 13. Juli 2022
 © Der/die Autor(en) 2022



Update zur Pankreastransplantation

Fabian Rössler · Olivier de Rougemont

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

In diesem Beitrag

- Einführung
- Indikation und Modalitäten
- Selektion der Empfänger
- Selektion der Spender
- Chirurgische Technik der Pankreasentnahme und -implantation
Entnahme • „Back-table“ – Vorbereitung des Transplantats • Implantation
- Chirurgische Komplikationen und Nachsorge
- Immunsuppression und Abstoßung
- Überleben und Insulinunabhängigkeit
- Lebensqualität

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Pankreastransplantation ist die erste Wahl in der Behandlung von Patienten mit schwer einstellbarem, insulinabhängigem Diabetes mellitus. Die häufigste Form ist die simultane Pankreas- und Nierentransplantation bei Menschen mit insulinabhängigem Diabetes mellitus und einer kombiniert eingeschränkten Nierenfunktion.

Ziel: Ziel der Pankreastransplantation ist es, die Blutzuckerkontrolle wiederherzustellen und diabetische Langzeitfolgeschäden zu verhindern.

Operation: Die Pankreastransplantation erfolgt in Europa ausschließlich in Form einer Verstorbtenspende und wird en bloc mit dem Spenderduodenum transplantiert. Die Implantation wird meist über eine mediane Laparotomie, mit Anastomosen an die A. iliaca communis und die V. cava inferior, vorgenommen. Die exokrine Drainage erfolgt heutzutage meist über eine Verbindung von Spenderduodenum und proximalem Jejunum.

Ergebnisse: Die Resultate der Pankreastransplantation sind insgesamt sehr gut, wobei nicht nur die Lebensqualität, sondern auch das Überleben der Patienten deutlich verbessert werden. Der größte Überlebensvorteil besteht gegenüber Diabetespatienten an der Dialyse. Rund 90 % der Transplantierten sind 1 Jahr nach der Transplantation noch ohne Insulinbedarf, nach 5 Jahren sind es noch 71 %.

Schlussfolgerung: Eine erfolgreiche Pankreastransplantation ist nach wie vor die wirksamste Methode, um eine langfristige Blutzuckerkontrolle zu erreichen und die diabetischen Sekundärkomplikationen zu limitieren.

Schlüsselwörter

Insulin · Betazellen, pankreatische · Transplantation der Bauchspeicheldrüse · Nierentransplantation · Diabetes mellitus

Einführung

Die Pankreastransplantation ist die einzige Diabetestherapie, welche eine langanhaltende Insulinunabhängigkeit garantieren kann. Sie ist damit für viele Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und ausgewählte Patienten mit Typ 2 die einzige definitive Langzeitbehandlung, welche sowohl die Blutzuckerkontrolle wiederherstellt als auch das Risiko schwerer Hypoglykämien minimiert und diabetische Sekundärkomplikationen verhindert oder deren Progress aufhält [1, 2].

Ihre häufigste Form ist die simultane Pankreas- und Nierentransplantation bei Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus und einer diabetesassoziierten,

chronischen Nierenerkrankung. Seltener werden auch alleinige Pankreastransplantationen durchgeführt, und zwar bei Menschen mit schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus und bei Patienten nach einer Nierentransplantation.

Nach der weltweit ersten erfolgreichen Pankreastransplantation im Jahre 1966 durch William Kelly und Richard Lillehei in Minneapolis [3] folgte 1973 die erste in Europa durch Prof. Felix Largiadér am Universitätsspital Zürich. Nachfolgend gab es in den 1980er- und 1990er-Jahren einen kontinuierlichen Anstieg dieser Operationen weltweit, mit seitdem global über 50.000 durchgeführten Eingriffen [4]. Gleichzeitig kam es durch Fortschritte in der chirurgischen Technik und der Im-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

munsuppression zu besseren Ergebnissen, mit längerem Transplantatüberleben und Insulinfreiheit [4–7]. Trotz dieser Erfolge war in den letzten 2 Jahrzehnten ein überraschender Rückgang an durchgeführten Pankreastransplantationen zu verzeichnen [8, 9]. Die Gründe dafür sind nicht eindeutig geklärt, jedoch am ehesten durch verschiedene Faktoren bedingt [9]. Einen großen Einfluss hatte die Veränderung der Spenderdemografie hin zu einer Zunahme an älteren Organspendern, mit mehr Begleiterkrankungen und Spendern nach Kreislaufstillstand (DCD [„donation after circulatory death“]). Da die Auswahl von Pankreasspendern zumeist strengeren Kriterien unterliegt als diejenige bei der Leber- oder alleinigen Nierentransplantation, reduzierte sich dadurch die Anzahl an potenziellen Spendern [10, 11]. Nachdem die Pankreastransplantation chirurgisch-technisch sehr anspruchsvoll ist, führt eine geringere operative Praxis pro Zentrum zu einer restriktiveren Haltung bei der Organannahme und damit zu höheren Ablehnungsraten, um das perioperative Risiko zu minimieren. Dieser Effekt ist bei kleinen Zentren am stärksten zu beobachten [12, 13]. Zusätzlich ist auch die Entnahmeoperation eines Spenderpankreas technisch anspruchsvoll und die Rate an Verletzungen dementsprechend höher als bei anderen Organen wie Nieren und Leber [14]. Damit ist das Überleben von Patienten und Transplantaten nach einer Pankreastransplantation in Zentren mit hohem Transplantationsvolumen entsprechend besser, obwohl dort zumeist auch ein höheres Risiko bei Spendern und Empfängern eingegangen wird [13, 15]. Aufgrund des Rückgangs an Eingriffen werden heute bereits Zentren als groß definiert, welche 13 oder mehr Pankreastransplantationen pro Jahr durchführen [15]. Abschließend, nicht zu vergessen, spielen die Optimierung von automatisierten Insulinsystemen und die Entwicklung neuer Insel- und Stammzellbehandlungen eine entscheidende Rolle im Rückgang an Indikationsstellungen zur Pankreastransplantation. Auch führen die verbesserte internistisch-nephrologische Therapie und Betreuung der Diabetespatienten oft zu einer erst später auftretenden Dialysepflichtigkeit, bei welcher dann eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplan-

tation häufig keine sinnvolle Option mehr darstellt.

» Der Erhalt des funktionierenden Pankreastransplantats ist für das Langzeitüberleben am wichtigsten

Paradoxerweise ging dieser Rückgang an Eingriffen mit einer Verbesserung der Ergebnisse einher. Empfänger einer Pankreastransplantation haben nach 1 Jahr eine deutlich längere Überlebenserwartung als Menschen auf der Transplantationswarteliste [13, 16]. Die Nierenfunktion nach einer kombinierten Pankreas- und Nierentransplantation ist besser als bei Diabetespatienten nach alleiniger Nierentransplantation durch eine Verstorbenenspende [17–19] und übertrifft nach 4 Jahren bereits die nach einer alleinigen Lebendnierentransplantation [20]. Der Erhalt des funktionierenden Pankreastransplantats ist dabei der wichtigste Faktor für das Langzeitüberleben [21]. Diese Erfolge wurden durch technische Optimierung, Innovation der immunsuppressiven Therapie, einer verfeinerten Auswahl an Spendern und Empfängern sowie einer besseren stationären und ambulanten Betreuung der Patienten nach der Transplantation erreicht [5–7, 22].

Insgesamt sind die Resultate der Pankreastransplantation exzellent, und sie beweist ihre Rolle in der Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität in einem selektierten Patientengut.

Indikation und Modalitäten

Ziel der Pankreastransplantation ist die Wiederherstellung der Blutzuckerkontrolle, um das Risiko schwerer Hypoglykämien zu reduzieren und die Progression der makro- und mikrovaskulären Folgekomplikationen des Diabetes aufzuhalten. Erfolgt sie noch vor dem Auftreten schwerer diabetesassoziierter Komplikationen, können diese vermieden und entsprechende diabetische Folgeschäden wieder rückgängig gemacht werden. Eine erfolgreiche Pankreastransplantation sollte somit zu einer verlängerten Lebenserwartung und verbesserten Lebensqualität führen.

Es gibt 3 Hauptindikationen für eine Pankreastransplantation [23]:

1. *Simultane Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK) für Typ-1-Diabetes-Patienten mit einer kombinierten chronischen Nierenerkrankung (> 80 %, [24])*

Die simultane Pankreas-Nieren-Transplantation ist die häufigste und bedeutendste Art der Pankreastransplantation insgesamt und zeigt exzellente Resultate. Eine erfolgreiche Operation führt beim Empfänger zur Dialyse- und Insulinunabhängigkeit und ist der alleinigen Nierentransplantation beim Diabetespatienten überlegen. Idealerweise sollte eine SPK noch vor Erreichen der Dialysepflichtigkeit erfolgen, da Letztere mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert ist.

2. *Pankreas- nach Nierentransplantation („pancreas after kidney“ [PAK]) bei Typ-1-Diabetes-Patienten, welche bereits erfolgreich eine Nierentransplantation erhalten haben (ca. 10 %, [25])*

Dies betrifft Menschen, welche im Vorfeld bereits eine erfolgreiche Nierentransplantation (meist Lebendspende, seltener eine postmortale Spende) erhalten haben. Die anschließende Pankreastransplantation soll die schlechte Blutzuckerkontrolle optimieren und die Progression der Sekundärkomplikationen des Diabetes reduzieren. Damit lässt sich auch ein Fortschreiten der diabetischen Schädigung der Transplantatniere vermeiden und deren Transplantatüberleben deutlich verlängern [26].

3. *Alleinige Pankreastransplantation („pancreas transplant alone“ [PTA]) bei Patienten mit einem Brittle-Diabetes oder nach vollständiger Pankreatektomie (< 10 %, [27])*

Hierbei handelt es sich um Patienten, welche trotz kontinuierlicher Blutzuckermessung oder einer Insulinpumpe keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreichen und häufig schwere Hypo- oder Hyperglykämien erleiden. Aufgrund der Entwicklung früher Sekundärkomplikationen besteht generell eine hohe Mortalität. Seltener betrifft dies auch Menschen mit klinischen und emotionalen Problemen

durch die exogene Insulintherapie, welche so schwerwiegend sind, dass die Betroffenen arbeitsunfähig sind.

Zusätzlich gibt es noch seltenere Indikationen für eine Pankreastransplantation: Eine Transplantation bei pankreoprivem Diabetes nach vorangegangener totaler Pankreatektomie [28] betrifft lediglich 0,1 % aller Pankreastransplantationen. Diese kann jedoch die lebenslange medikamentöse Substitutionstherapie bei endo- und exokriner Pankreasinsuffizienz nach vollständiger Pankreatektomie ersetzen. Des Weiteren kann eine Pankreastransplantation auch bei Typ-2-Diabetes-Patienten erfolgen [29]. Diese Erkrankung galt früher als Kontraindikation für die simultane Pankreas-Nieren-Transplantation. Zuletzt konnte aber in selektionierten Patienten ein vergleichbarer Nutzen gezeigt werden. Für diese Klientel fehlen einheitliche Listungskriterien, jedoch sollte die Transplantation nur bei Patienten erfolgen, welche sämtliche diätetischen Maßnahmen ausgeschöpft haben und auch eine Nierentransplantation benötigen. Bei solch seltenen Indikationen muss stets dem zu erwartenden Nutzen einer Transplantation das Risiko der Operation und der lebenslangen Immunsuppression gegenübergestellt werden.

Selektion der Empfänger

Alle Kandidaten sollten vor geplanter Listung interdisziplinär beurteilt werden. Ziel dieser Voruntersuchungen ist es in erster Linie, das perioperative Risiko zu senken. Menschen, welche älter als 50 Jahre sind oder an einer koronaren Herzkrankheit leiden, sollten gründlich abgeklärt werden. Eine Lebendnierentransplantation kann allenfalls eine gute Alternative sein [30].

Im Detail sind folgende Untersuchungen vor einer Listung zur Pankreastransplantation indiziert:

- Allgemeinmedizinische Untersuchungen
- Systematische Erfassung aller sonstigen diabetesspezifischen Folgeerkrankungen (Retinopathie, periphere und autonome Neuropathie)
- Neubeurteilung und Intensivierung der Insulintherapie (evtl. Insulinpumpe)

- Abklärung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (insbesondere ischämische Kardiopathie)
- Ausmaß der Arteriosklerose der distalen Aorta und der Iliakalgefäße
- Nephrologische und urologische Abklärungen (inklusive neurogene Blasenfunktionsstörungen)
- Ausschluss einer möglichen Infektionserkrankung oder eines Tumorleidens
- Immunologische Abklärungen und Gewebetypisierungen

Wesentlich ist auch die vorhandene Compliance der potenziellen Empfänger. Diese muss für die notwendigen prä- und postoperativen Abklärungen und Interventionen sowie die lebenslange Einnahme der Immunsuppression gewährleistet sein.

Selektion der Spender

Die Pankreastransplantation unterliegt sehr restriktiven Kriterien, welche strenger sind als die der Leber- oder alleinigen Nierentransplantation. Ein *idealer Pankreasspender* ist jünger als 50 Jahre und weist einen Body-Mass-Index (BMI) < 30 kg/m² auf. Ein durch ein Trauma verursachter Hirntod (DBD „donor after brain death“) gilt dabei als prognostisch günstig für den Erfolg der Transplantation [31]. Laut nordamerikanischer UNOS-Daten (UNOS: United Network for Organ Sharing) aus den Jahren 2012 und 2013 resultierten 16.410 Entnahmen in nur 2131 (13 %) Pankreastransplantationen. In der Eurotransplant-Zone wurden 2014 lediglich bei 11 % der Spender Pankreata entnommen [32].

Um den Mangel an Spenderorganen zu kompensieren, wurden in den letzten Jahren vermehrt auch Pankreastransplantationen von Organspendern nach Kreislaufstillstand (DCD) durchgeführt. Das Patientenüberleben und die Transplantatfunktion waren nach 1 Jahr zwar vergleichbar mit Organen von DBD-Spendern [33–35], jedoch zeigte sich eine höheren Rate an Transplantatthrombosen [11, 33]. Die DCD-Spender sind meist jünger und haben ein Trauma als Todesursache [36], was die Nachteile der bei ihnen komplexeren Organentnahme und der längeren Ischämiezeiten zu kompensieren scheint.

Chirurgische Technik der Pankreasentnahme und -implantation

Entnahme

Die Pankreasentnahme ist technisch anspruchsvoll und zeitaufwendig und daher anfällig für Komplikationen und Transplantatverletzungen. Die Rate der entnahmeassoziierten Verletzungen ist höher als bei anderen Organen und liegt zwischen 25 % und 50 % [14, 37].

Die Organentnahme beginnt mit einer medianen Laparotomie. Nach Mobilisation des rechten Kolons und Duodenums mit dem Dünndarmmesenterium nach links (Cattel-Braasch- und Kocher-Manöver) liegen V. cava inferior und Aorta abdominalis frei. Für die arterielle Versorgung des Pankreastransplantats werden die A. mesenterica superior und die Milzarterie benötigt. Für den venösen Abfluss wird die Pfortader erhalten. Mit dem Pankreas zusammen wird das Duodenum en bloc für die exokrine Ableitung entnommen. Dieses wird sowohl postpylorisch als auch unmittelbar vor dem Treitz-Ligament mittels GIA™-Klammernaht (Medtronic AG, Schweiz) durchtrennt. Die Milz wird mit dem Bauchspeicheldrüse entnommen und erst am Rückentisch („back-table“) entfernt. Dies dient insbesondere der Schonung der Pankreaskapsel, worauf besonderes Augenmerk gelegt werden muss. Eine Läsion derselben kann nämlich zu schwerer Transplantatpankreatitis und Fistelbildung führen, was wiederum das Risiko einer Transplantatthrombose mit konsekutivem Transplantatverlust erhöht. Eine solche Kapselläsion sollte daher, falls erkannt, zum Abbruch der geplanten Transplantation führen.

„Back-table“ – Vorbereitung des Transplantats

Nach erfolgreicher Entnahme wird das Präparat im Eiswasserbad gelagert und erst am Rückentisch („back-table“) des Implantationszentrums wieder herausgenommen. Seine adäquate Vorbereitung zur Implantation am „back-table“ ist der wichtigste Schritt der Operation. Diese ist aufwendiger als z. B. bei der Nierentrans-

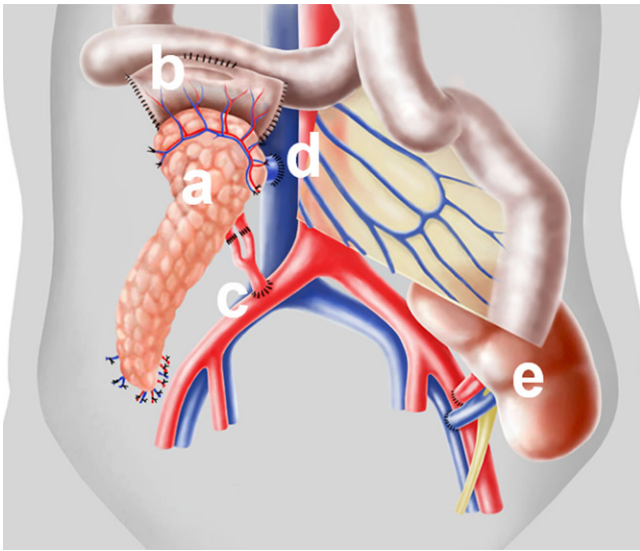


Abb. 1 ◀ Technische Aspekte der simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation, *a* Pankreas-Transplantat, *b* En-bloc-Spenderduodenum mit duodenojejunaler Anastomose (exokriner Abfluss), *c* arterieller Y-Graft an der A. iliaca communis, *d* portokavale Anastomose (endokriner Abfluss), *e* Nieren-Transplantat

plantation, da es auch einer arteriellen Rekonstruktion bedarf.

» Die adäquate Vorbereitung des Transplantats ist der wichtigste Schritt der Operation

Zunächst werden das Transplantat sorgfältig auf Gefäß- und Kapselläsionen kontrolliert und die Milz entfernt. Die arterielle Rekonstruktion zwischen der A. mesenterica superior und der A. splenica erfolgt über ein arterielles Y-Interponat mit den Iliakalgefäßen des Spenders. Dabei werden die A. iliaca externa mit der A. mesenterica superior und die A. iliaca interna mit der A. splenica anastomosiert. Dies erleichtert die spätere Implantation, da damit im Empfänger nur eine arterielle Anastomose benötigt wird. Die Pfortader wird durch Ligatur der ersten Zuflüsse etwas verlängert, sollte bei der Implantation jedoch insgesamt so kurz wie möglich sein, um das Thromboserisiko durch Abknicken zu minimieren. Die Klammernahtreihen am Duodenum werden mit einem langsam resorbierbaren Faden übernäht. Abschließend muss darauf geachtet werden, dass die V. mesenterica inferior, die A. gastroduodenalis und der Gallengang einzeln ligiert werden.

Implantation

Die Transplantation wird in den allermeisten Fällen über eine mediane Laparotomie durchgeführt und dauert zwischen

4 und 6 h. Der mediane Zugang ist empfehlenswert, weil die meisten Bauspeicheldrüsen kombiniert mit einer Niere transplantiert werden und damit der Zugang zu beiden iliakalen Gefäßachsen optimal ist. Dabei wird das Pankreas meistens zuerst und rechtsseitig implantiert, die Niere im Anschluss an die linke Iliakalachse abgeschlossen (▣ Abb. 1).

Heutzutage werden die meisten Pankreata endokrin systemisch drainiert, am häufigsten über eine Anastomose an die V. cava inferior oder die V. iliaca externa. Die Implantation an die V. cava inferior (als sog. systemische portokavale Anastomose) ist technisch zwar einfacher als der Anschluss an die V. portae des Empfängers (sog. portale portoportale Anastomose), birgt dadurch, dass damit sozusagen ein Leberbypass erfolgt, jedoch ein erhöhtes Risiko einer peripheren Hyperinsulinämie und den damit assoziierten Hypoglykämien. Obwohl die periphere Hyperinsulinämie mit der Entwicklung von Atherosklerose, Insulinresistenz und Lipidanomalien in Verbindung gebracht wurde, sind die klinischen Effekte in der Regel jedoch minimal.

Die exokrine Drainage erfolgt über das en bloc mittransplantierte Duodenum. Dabei werden in der Regel 2 Techniken angewandt: Drainage des Duodenalsegments in den Dünndarm (enterische Drainage) oder, heutzutage seltener, in die Harnblase (Blasendrainage). Die enterale Drainage kann über das Duodenum oder das proximale Jejunum erfolgen. Ein duodenaler

Anschluss erlaubt zwar eine endoskopische Kontrolle und erleichtert auch eine Biopsie, stellt jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Leckage nach notfallmäßiger Transplantatentfernung dar. Früher erfolgte die exokrine Drainage oft noch in die Harnblase, was jedoch aufgrund der häufigen urologischen Komplikationen (hämorrhagische Zystitis, Urethritis, Prostatitis) sowie der hieraus resultierenden metabolischen Azidose aufgrund des Bikarbonatverlusts und der hohen Rate an Konversionsoperationen zur enteralen Drainage zunehmend in den Hintergrund rückte. Pankreastransplantationen werden heute zu > 90 % endokrin-systemisch und zu > 80 % exokrin-enterisch drainiert [38].

Chirurgische Komplikationen und Nachsorge

Die postoperative Nachsorge sollte auf jeden Fall interdisziplinär erfolgen, in Kombination zwischen Transplantationschirurgie, Nephrologie und Diabetologie.

Früh postoperativ (innerhalb der ersten 30 Tage) stehen chirurgische Komplikationen im Vordergrund. Die Thrombose ist nach wie vor die Hauptursache für das nichtimmunologische Transplantatversagen und führt in den meisten Fällen zu dessen Verlust. Nachdem früher noch hohe Raten (>20% [39]) an postoperativen Thrombosen berichtet wurden, liegen diese in jüngeren Berichten deutlich niedriger und nur noch zwischen 3,6% und 5,1% [6, 7]. Kommt es postoperativ zu einem plötzlichen Wiederanstieg des Blutzuckerspiegels, muss als erstes eine solche Thrombose ausgeschlossen werden. Dafür ist eine CT-Untersuchung (CT: Computertomographie) mit oralem und i.v. Kontrastmittel das Mittel der Wahl. Stellt sich dort der Verdacht einer Thrombose, sollte umgehend eine Reoperation erfolgen. Leider ist in diesen Fällen eine Thrombektomie meist nicht mehr möglich, und es bleibt nur noch die Entfernung des Transplantats.

Als Risikofaktoren einer Transplantatthrombose gelten u. a. eine lange Ischämiezeit, ein hohes Spenderalter (> 45 Jahre), ein hoher BMI (> 30 kg/m²) des Empfängers, erblich bedingte Gerinnungsstörungen und Urämie [40].

Immunsuppression und Abstoßung

Die Protokolle zur Immunsuppression haben sich in den letzten Jahrzehnten stark verbessert, jedoch besteht weiterhin kein Konsens, und jedes Zentrum hat sein eigenes Protokoll. Bei der überwiegenden Mehrheit der Pankreasempfänger kommt heutzutage eine Induktionsantikörpertherapie mit Anti-T-Lymphozyten-Immunglobulinen (Thymoglobulin) zur Anwendung. Die Erhaltungstherapie besteht in den meisten Fällen aus einem Kalzineurininhibitor (Tacrolimus), einem Antimetaboliten (Mykophenolatmofetil) und Steroiden. Letztere werden aufgrund der diabetogenen Nebenwirkungen bevorzugt bereits nach 5 Tagen abgesetzt. Alternativ dazu kommen in 30–40 % der Fälle auch steroidfreie Protokolle zum Einsatz [23].

Abstoßungsreaktionen sind zwar deutlich seltener geworden (zwischen 15 und 20 % innerhalb des ersten Jahres), stellen jedoch nach wie vor ein großes klinisches Problem dar. Man unterscheidet eine zelluläre- und eine antikörpervermittelte Abstoßung des Pankreas, wobei für die genaue Diagnose und Behandlung die Biopsie entscheidend ist. Diese wird jedoch wegen der technischen Schwierigkeit nur selten durchgeführt.

» Bei Verdacht auf eine Pankreastransplantatabstoßung ist eine Biopsie indiziert

Kommt es im Verlauf zu einer Erhöhung der Glukose-, Serumamylase- oder Lipase-, C-Peptid- und HbA_{1c}-Werte (HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin), muss neben chirurgischen Komplikationen auch an eine mögliche Abstoßung gedacht werden. Diese Parameter sind jedoch unspezifisch für deren Diagnose, und viele Patienten bleiben asymptomatisch oder haben nur eine leichte Druckempfindlichkeit im Bereich des Transplantats. Selbst eine stabile Nierenfunktion oder ein normales Serumkreatinin bei SPK-Transplantaten ist kein zuverlässiger Indikator dafür, dass das Pankreastransplantat immunologisch nicht geschädigt wird. In der Tat ist es nicht ungewöhnlich, eine isolierte Pankreasabstoßung, bei normaler Nierentransplantatfunktion, zu

beobachten [41]. Bei Verdacht sollte deshalb, wenn möglich, das Pankreas direkt biopsiert werden [42]. Die Biopsie kann entweder ultraschall- oder computertomographisch gesteuert durchgeführt werden. Wenn das Transplantatduodenum direkt mit dem des Empfängers anastomosiert wurde, kann dieses leicht endoskopisch erreicht und biopsiert werden [42, 43]. Eine mögliche Diskordanz der Histologie des Transplantatduodenums und -pankreas ist jedoch auch hier nicht auszuschließen.

Akute zelluläre Abstoßungen werden mit einer Steroidstoßtherapie, mit oder ohne Anti-T-Lymphozyten-Immunglobuline, therapiert. Bei einer humoralen Abstoßung sind die Verabreichung von Immunglobulinen, die Durchführung einer Plasmapherese (zur Elimination der Antikörper) und allenfalls eine Eskalation der Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern (z. B. Rituximab) üblich. Das Auftreten von spenderspezifischen Antikörpern (DSA [„donor specific antibodies“]) nach einer Pankreastransplantation hat einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben [44]. Derzeit ist noch nicht geklärt, wie das Vorhandensein neuer DSA bei anhaltend normaler Funktion des Pankreastransplantats zu interpretieren ist.

Überleben und Insulinunabhängigkeit

Die Patientenüberlebensraten haben sich im Laufe der Zeit in allen 3 Modalitäten der Pankreastransplantation (SPK, PAK und PTA) deutlich verbessert. In den letzten 10 Jahren lagen sie 1 Jahr nach der Transplantation bei >96 % und nach 5 Jahren noch bei >80 %. In allen 3 Empfängergruppen waren kardiovaskuläre und/oder zerebrovaskuläre Probleme und Infektionen die häufigsten Ursachen für die frühe (<3 Monate nach der Transplantation) und späte (>1 Jahr nach der Transplantation) Mortalität nach der Transplantation [23]. Diese exzellenten Ergebnisse stehen im Gegensatz zur hohen Mortalität von Diabetepatienten an der Dialyse, von welchen nach 1 Jahr noch 87,8 %, nach 5 Jahren jedoch nur noch zwischen 50,6 % [45] und 34 % [46] am Leben sind. Dies ist vergleichbar mit Patientenkollektiven, welche an einem lokal fortgeschrittenen Kolonkarzinom leiden [47].

Empfänger einer SPK haben die höchste Lebenserwartung, verglichen mit 20,9 Jahren bei Empfängern einer Nierentransplantation von einem lebenden Spender und 12,8 Jahren bei Empfängern einer postmortal gespendeten Niere [16, 48]. Dieser Unterschied zeigt sich jedoch nur bei einem Empfängeralter unter 50 Jahren. Aufgrund des perioperativen Risikos ist die Mortalität in den ersten 90 Tagen nach SPK um den Faktor 1,5 gegenüber Patienten auf der Warteliste erhöht. Ab 1 Jahr nach erfolgreicher Pankreastransplantation übertrifft das Überleben jedoch jenes von Menschen auf der Warteliste – mit unter diesen mehr als 50 % Mortalität nach 4 Jahren [16, 49]. Dies rechtfertigt eine Pankreastransplantation allein aufgrund des zu erwartenden Überlebensvorteils.

» Schon wegen des zu erwartenden Überlebensvorteils ist eine Pankreastransplantation gerechtfertigt

Bis heute herrscht kein klarer Konsens über die Definition der Funktion eines Pankreastransplantats. Am häufigsten wird diese jedoch mit Insulinfreiheit und dauerhaftem Absinken oder Normalisierung der HbA_{1c}-Werte gleichgesetzt. In den letzten 10 Jahren lag die Insulinunabhängigkeit nach SPK bei 89 % nach 1 Jahr und 71 % nach 5 Jahren. Etwas niedriger war sie bei der Pankreas- nach Nierentransplantation (PAK) und der Pankreastransplantation alleine (PTA) mit 86 % und 82 % nach 1 Jahr und 65 % und 58 % nach 5 Jahren [38].

Bei Empfängern einer Pankreastransplantation kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der sekundären diabetischen Komplikationen, insbesondere der diabetischen Nephro- und Neuropathie, der Retinopathie sowie der mikro- und makrovaskulären Komplikationen [50, 51]. Diese Effekte sind nach SPK am stärksten ausgeprägt. Bei Empfängern einer Pankreastransplantation, welche diese erst nach einer Nierentransplantation erhalten haben, verbessert sich jedoch auch die Nierentransplantatfunktion [52].

Lebensqualität

Eine erfolgreiche Pankreastransplantation mit einer anhaltenden Transplantatfunk-

Hier steht eine Anzeige.



tion verbessert die Lebensqualität. Die Patienten berichten von mehr Vitalität und Lebensoptimismus, einem neuen Gefühl der Lebenskontrolle und Unabhängigkeit. Empfänger einer simultanen Pankreas- und Nierentransplantation geben ein höheres Maß an Energie und Vitalität und einen größeren Optimismus für die Zukunft an. Die meisten Patienten empfinden das Management der täglichen Immunsuppression als weniger schlimm im Vergleich zur täglichen Therapie des Diabetes mellitus und der häufigen Dialyse [23].

Zusammenfassend haben sich die Ergebnisse seit der ersten Pankreastransplantation im Jahr 1966 enorm verbessert. Eine erfolgreiche Pankreastransplantation ist nach wie vor die wirksamste Methode, um eine langfristige Kontrolle des Blutzuckerspiegels zu erreichen und die diabetischen Sekundärkomplikationen zu limitieren. Angesichts der exzellenten Resultate und der hohen Sterblichkeitsrate von Wartelistenkandidaten ist die Pankreastransplantation weiterhin klar gerechtfertigt. Trotz des Rückgangs an Eingriffen in den letzten Jahren sind die Langzeitergebnisse sehr gut, und die Pankreastransplantation bleibt die erste Wahl in der Behandlung von Patienten mit schwer einstellbarem insulinabhängigem Diabetes mellitus.

Fazit für die Praxis

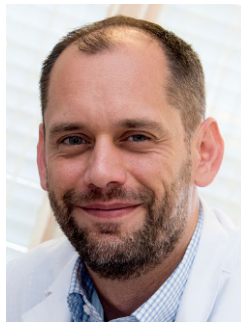
- Die simultane Pankreas- und Nierentransplantation ist der Goldstandard für Patienten mit schwer einstellbarem Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion.
- Seltener sind die Pankreastransplantation nach erfolgreicher (Lebend-)Nierentransplantation oder die alleinige Pankreastransplantation bei ausgewählten Patienten nach operativer Pankreasentfernung.
- Die Resultate der Pankreastransplantation sind sehr gut. Nach 1 Jahr leben noch > 95 % der Patienten, und rund 90 % bleiben ohne Insulinbedarf.
- Durch Optimierung der chirurgischen Technik und Neuerungen in der immunsuppressiven Therapie haben sich die Resultate in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert.
- Eine erfolgreiche Pankreastransplantation verbessert sowohl die Lebensqualität als auch das Patientenüberleben deutlich. Zudem kann das Auftreten diabetischer

Folgeschäden verhindert oder diese sogar rückgängig gemacht werden.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Fabian Rössler
Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich
Rämistr. 100, 8091 Zürich, Schweiz
fabian.roessler@usz.ch



Dr. med. Olivier de Rougemont
Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich
Rämistr. 100, 8091 Zürich, Schweiz
olivier.derougemont@usz.ch

Funding. Open access funding provided by University of Zurich

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Rössler und O. de Rougemont geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Lipshutz GS, Wilkinson AH (2007) Pancreas-kidney and pancreas transplantation for the treatment of diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36(4):1015–1038
2. Mora M, Ricart MJ, Casamitjana R et al (2010) Pancreas and kidney transplantation: long-term endocrine function. *Clin Transplant* 24(6):E236–40
3. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC (1967) Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 61(6):827–837
4. Gruessner AC, Gruessner RW (2016) Pancreas transplantation of US and non-US cases from 2005 to 2014 as reported to the united network for organ sharing (UNOS) and the international pancreas transplant registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 13(1):35–58
5. Kopp WH, Verhagen MJ, Blok JJ et al (2015) Thirty years of pancreas transplantation at Leiden university medical center: long-term follow-up in a large eurotransplant center. *Transplantation* 99(9):e145–51
6. Ollinger R, Margreiter C, Bosmuller C et al (2012) Evolution of pancreas transplantation: long-term results and perspectives from a high-volume center. *Ann Surg* 256(5):780–786 (discussion 6–7)
7. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD (2009) One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann Surg* 250(4):618–630
8. Stratta RJ, Fridell JA, Gruessner AC, Odorico JS, Gruessner RW (2016) Pancreas transplantation: a decade of decline. *Curr Opin Organ Transplant* 21(4):386–392
9. Stratta RJ, Gruessner AC, Odorico JS, Fridell JA, Pancreas Transplantation GRW (2016) An alarming crisis in confidence. *Am J Transplant* 16(9):2556–2562
10. Qureshi MS, Callaghan CJ, Bradley JA, Watson CJ, Pettigrew GJ (2012) Outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplantation from brain-dead and controlled circulatory death donors. *Br J Surg* 99(6):831–838
11. van Loo ES, Krikke C, Hofker HS, Berger SP, Leuvenink HG, Pol RA (2017) Outcome of pancreas transplantation from donation after circulatory death compared to donation after brain death. *Pancreatol* 17(1):13–18
12. Serrano OK, Vock DM, Dunn TB, Kandaswamy R, Finger EB (2018) Maximizing utilization in pancreas transplantation: phenotypic characteristics differentiating aggressive from nonaggressive transplant centers. *Transplantation* 102(12):2108–2119
13. Alhamad T, Malone AF, Brennan DC et al (2017) Transplant center volume and the risk

- of pancreas allograft failure. *Transplantation* 101(11):2757–2764
14. Ausania F, Drage M, Manas D, Callaghan CJ (2015) A registry analysis of damage to the deceased donor pancreas during procurement. *Am J Transplant* 15(11):2955–2962
 15. Kopp W, van Meel M, Putter H et al (2017) Center volume is associated with outcome after pancreas transplantation within the eurotransplant region. *Transplantation* 101(6):1247–1253
 16. Reddy KS, Stablein D, Taranto S et al (2003) Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 41(2):464–470
 17. Bunnapradist S, Cho YW, Cecka JM, Wilkinson A, Danovitch GM (2003) Kidney allograft and patient survival in type I diabetic recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous pancreas kidney transplants: a multivariate analysis of the UNOS database. *J Am Soc Nephrol* 14(1):208–213
 18. Bunnapradist S, Gritsch HA, Peng A, Jordan SC, Cho YW (2003) Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol* 14(4):1031–1036
 19. Gutierrez P, Marrero D, Hernandez D et al (2007) Surgical complications and renal function after kidney alone or simultaneous pancreas-kidney transplantation: a matched comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 22(5):1451–1455
 20. Young BY, Gill J, Huang E et al (2009) Living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant in type I diabetics: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Clin J Am Soc Nephrol* 4(4):845–852
 21. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC (2004) Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* 4(12):2018–2026
 22. Gruessner AC, Gruessner RW (2014) Declining numbers of pancreas transplantations but significant improvements in outcome. *Transplant Proc* 46(6):1936–1937
 23. Gruessner RW, Gruessner AC (2013) The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 9(9):555–562
 24. Redfield RR, Scalea JR, Odorico JS (2015) Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr Opin Organ Transplant* 20(1):94–102
 25. Fridell JA, Powelson JA (2015) Pancreas after kidney transplantation: why is the most logical option the least popular? *Curr Opin Organ Transplant* 20(1):108–114
 26. Lehmann R, Graziano J, Brockmann J et al (2015) Glycemic control in simultaneous islet-kidney versus pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes: a prospective 13-year follow-up. *Diabetes Care* 38(5):752–759
 27. Niederhaus SV (2015) Pancreas transplant alone. *Curr Opin Organ Transplant* 20(1):115–120
 28. Mehrabi A, Golriz M, Adili-Aghdam F et al (2014) Expanding the indications of pancreas transplantation alone. *Pancreas* 43(8):1190–1193
 29. Weems P, Cooper M (2014) Pancreas transplantation in type II diabetes mellitus. *WJT* 4(4):216–221
 30. Barlow AD, Saeb-Parsy K, Watson CJ (2017) An analysis of the survival outcomes of simultaneous pancreas and kidney transplantation compared to live donor kidney transplantation in patients with type 1 diabetes: a UK transplant registry study. *Transpl Int* 30(9):884–892

Update on pancreas transplantation

Background: Pancreas transplantation is the first choice in the treatment of patients with uncontrollable insulin-dependent diabetes mellitus. The most common type is simultaneous pancreas and kidney transplantation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and combined impaired renal function.

Aim: The goal of pancreas transplantation is to restore glycemic control and prevent long-term diabetic complications.

Surgery: In Europe, pancreas transplantation is performed exclusively as a deceased donation and is transplanted en bloc with the donor duodenum. Implantation is usually performed via median laparotomy, with anastomoses to the common iliac artery and inferior vena cava. Nowadays, exocrine drainage is usually performed by connecting the donor duodenum to the proximal jejunum.

Results: The overall outcome of pancreas transplantation is very good, with significant improvements not only in quality of life but also patient survival. The greatest survival advantage is over patients with diabetes who are on dialysis. One year after transplantation, approximately 90% of patients are still insulin independent, and 71% remain so after 5 years.

Conclusion: Successful pancreas transplantation remains the most effective method to achieve long-term glycemic control and limit secondary diabetic complications.

Keywords

Insulin · Beta cells, pancreatic · Grafting pancreas · Kidney transplantation · Diabetes mellitus

31. Fridell JA, Rogers J, Stratta RJ (2010) The pancreas allograft donor: current status, controversies, and challenges for the future. *Clin Transplant* 24(4):433–449
32. Fridell JA, Powelson JA, Kubal CA et al (2014) Retrieval of the pancreas allograft for whole-organ transplantation. *Clin Transplant* 28(12):1313–1330
33. Muthusamy AS, Mumford L, Hudson A, Fuggle SV, Friend PJ (2012) Pancreas transplantation from donors after circulatory death from the United Kingdom. *Am J Transplant* 12(8):2150–2156
34. Bellingham JM, Santhanakrishnan C, Neidlinger N et al (2011) Donation after cardiac death: a 29-year experience. *Surgery* 150(4):692–702
35. Fernandez LA, Di Carlo A, Odorico JS et al (2005) Simultaneous pancreas-kidney transplantation from donation after cardiac death: successful long-term outcomes. *Ann Surg* 242(5):716–723
36. Kopp WH, Lam HD, Schaapherder AFM et al (2018) Simultaneous pancreas-kidney transplantation with grafts from donors deceased after circulatory death: 5 years single-center experience. *Transplantation* 102(2):333–339
37. de Boer JD, Kopp WH, Ooms K et al (2017) Abdominal organ procurement in the Netherlands—an analysis of quality and clinical impact. *Transpl Int* 30(3):288–294
38. Gruessner AC, Gruessner RW (2011) Pancreas transplant outcomes for United States and non United States cases as reported to the united network for organ sharing and the international pancreas transplant registry as of december. *Clin Transpl* 2012:23–40
39. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW (1998) Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg* 227(2):255–268
40. Blundell J, Shahrestani S, Lendzion R, Pleass HJ, Hawthorne WJ (2020) Risk factors for early pancreatic allograft thrombosis following simultaneous pancreas-kidney transplantation: a systematic review. *Clin Appl Thromb Hemost* 26:1076029620942589
41. Klassen DK, Hoen-Saric EW, Weir MR et al (1996) Isolated pancreas rejection in combined kidney pancreas transplantation. *Transplantation* 61(6):974–977
42. Margreiter C, Pratschke J, Margreiter R (2013) Immunological monitoring after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 18(1):71–75
43. Hummel R, Langer M, Wolters HH, Senninger N, Brockmann JG (2008) Exocrine drainage into the duodenum: a novel technique for pancreas transplantation. *Transpl Int* 21(2):178–181
44. Cantarovich D, De Amicis S, Akl A et al (2011) Posttransplant donor-specific anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am J Transplant* 11(12):2737–2746
45. ERA-EDTA Registry Annual Report 2013 (2013). <https://www.era-online.org/en/wp-content/uploads/2020/04/eraedta-annualreport2013.pdf>. Zugegriffen: 06.07.2022
46. Renal Data System US (2013) USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institute of Health, Bethesda (National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)
47. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285(19):2486–2497
48. Ojo AO, Meier-Kriesche H-U, Hanson JA et al (2001) The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 71(1):82–89
49. White SA, Shaw JA, Sutherland DE (2009) Pancreas transplantation. *Lancet* 373(9677):1808–1817
50. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M (1998) Reversal of lesions of diabetic

nephropathy after pancreas transplantation.
N Engl J Med 339(2):69–75

51. Biesenbach G, Königsrainer A, Gross C, Margreiter R (2005) Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. Transpl Int 18(9):1054–1060
52. Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DE et al (2009) Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. Clin Transplant 23(4):437–446



Tipp: Post-COVID Neuer Kurs zum Leitlinien-Update



Der Kurs bringt das komplexe Thema anhand eines anschaulichen Praxisfalls auf den Punkt. Bei jedem diagnostischen oder therapeutischen Schritt stellt der Kurs Ihnen zusätzliches Fachwissen und die Inhalte der Leitlinie zur Verfügung.

- Interaktiver Praxisfall
- Kompaktes Fachwissen zur S1-Leitlinie
- Praxishilfen zum Download
- Zertifiziert mit 4 Punkten



▶ Jetzt gratis teilnehmen!

Mehr Informationen:
[SpringerMedizin.de/Post-Covid](https://www.springermedizin.de/post-covid)