Wann ist eine Pankreastransplantation indiziert?

Peter Schenker, Richard Viebahn

H. G. Beger et al. (Hrsg.), *Erkrankungen des Pankreas,*
DOI 10.1007/978-3-642-37964-2_88, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Die klassische Indikation zur simultanen Pankreas-/Nierentransplantation stellt der juvenile Typ-1-Diabetiker mit negativem C-Peptid und (prä-)terminaler Niereninsuffizienz dar. Nichturämische Typ-1-Diabetiker mit schweren, rezidivierenden Stoffwechselentgleisungen, Vorhandensein von Hypoglykämiewahrnehmungs- und Gegenregulationsstörungen sowie einem anhaltenden Versagen einer intensivierten Insulintherapie sollten für eine alleinige Pankreastransplantation evaluiert werden. Bei Typ-1-Diabetikern nach erfolgter Nierentransplantation mit stabiler Funktion kann eine Pankreastransplantation zu einer langfristigen Normoglykämie führen. Die Pankreastransplantation bei Typ-2-Diabetikern sollte nach kritischer Empfängerselektion nur in Ausnahmefällen erfolgen. In der Selektion von Spendern und Empfängern macht sich die demographische Entwicklung der Bevölkerung deutlich bemerkbar.

Seit der Erstoperation im Jahr 1966 hat die Pankreastransplantation eine bemerkenswerte Entwicklung durchgemacht. Modifikationen des operativen Verfahrens, Fortschritte in der Organkonservierung und Intensivmedizin sowie in der Immunsuppression haben die Pankreastransplantation zu einer akzeptierten Therapieoption des Diabetes mellitus geführt (Schenker u. Viebahn 2009). Die kombinierte Pankreas-/Nierentransplantation wird inzwischen als Therapie der Wahl bei niereninsuffizienten Typ-1-Diabetikern angesehen und ist als therapeutische Maßnahme in den Richtlinien der Bundesärztekammer, der Deutschen Diabetes Gesellschaft sowie der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft verankert (Landgraf 2010; Augustine 2012; Matthaei 2011). Lag das 1-Jahres-Überleben von Patienten- und Pankreastransplantat nach kombinierter Pankreas-/Nierentransplantation 1980 noch bei 67 % und 21 %, so werden aktuell nach einem Jahr 95 % Patienten- und 85 % Pankreastransplantat-Überleben angegeben (Gruessner u. Sutherland 2008). Die erfolgreiche Pankreastransplantation führt neben einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität zu einer nahezu vollständigen Normalisierung des Glukosestoffwechsels. Daraus resultiert eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und somit ein Vorteil für das Langzeitüberleben (Morath et al. 2008; Wai u. Sollinger 2011).

Die Pankreastransplantation erfolgt in diesen Modalitäten:

- die simultane Pankreas-/Nierentransplantation (»simultaneous pancreas and kidney transplantation« – SPK),
- die alleinige Pankreastransplantation (»pancreas transplantation alone« – PTA),
- die Pankreastransplantation nach erfolgter Nierentransplantation (»pancreas after kidney« – PAK) (◘ Tab. 88.1).

88.1 Die simultane Pankreas-/Nierentransplantation (SPK)

Die klassische Indikation zur simultanen Pankreas-/Nierentransplantation stellt der juvenile Typ-1-Diabetiker mit negativem C-Peptid und terminaler Niereninsuffizienz dar. In den letzten Jahren wurden jedoch auch zunehmend Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ab 40 ml/min für eine Kombinationstransplantation evaluiert und noch vor Eintreten der Dialyse transplantiert. Diese präemptive Transplantation führt zu einer Reduktion der perioperativen Mortalität und verbessert das Langzeitüberleben der Patienten erheblich (Morath et al. 2008; Huang et al. 2011). In Europa erfolgt ein Großteil (89 %) der Pankreastransplantationen zusammen mit einer Nierentransplantation (Perosa et al. 2011).

Die Pankreastransplantation bei Typ-2-Diabetikern wird weiterhin kontrovers diskutiert. So liegt der Anteil der pankreastransplantierten Typ-2-Diabetiker weltweit zwischen 1 % und 8 %, ist aber in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegen (Gruessner 2011).

Entsprechend den Regularien des Eurotransplant Pancreas Allocation System (EPAS) kommen nur Patienten mit einem positiven Antikörpernachweis (IA-2, ICA, GAD) oder einem C-Peptid < 0,5 ng/ml für eine Pankreastransplantation in Betracht. Für die Listung von Typ-2-Diabetikern ist entweder ein inadäquater Anstieg des C-Peptids im Glucagonbelastungstest (< 20 %) nachzuweisen oder ein schriftlicher Antrag bei Eurotransplant zu stellen, wobei die Entscheidung durch Mitglieder des ET

Tab. 88.1 Indikationen zur Pankreastransplantation

Transplantation	Indikation
Simultane Pankreas-/Nierentransplantation	Diabetes mellitus Typ 1 mit a) terminaler Niereninsuffizienz b) präterminaler Niereninsuffizienz GFR < 40 ml/min
Pankreas- nach Nierentransplantation	Typ-1-Diabetiker mit bereits erfolgter (Lebend-)Nierentransplantation und guter Funktion (GFR > 50 ml/min)
Isolierte Pankreastransplantation	Typ-1-Diabetiker mit stabiler Funktion der Eigennieren (GFR > 70 ml/min) und a) rezidivierenden, lebensbedrohlichen Hypoglykämien aufgrund von Wahrnehmungs-/Gegenregulatiosstörung b) rascher Progredienz der diabetischen Spätschäden trotz optimaler Betreuung c) maximaler Einschränkung der Lebensqualität d) subkutaner Insulinresistenz und Kontraindikation für andere Applikationswege

Pancreas Advisory Committee erfolgt. Schlanke Typ-2-Diabetiker mit geringem Insulinbedarf und Niereninsuffizienz sowie Patienten mit Typ-MODY-Diabetes (Maturity onset diabetes of the young) profitieren in ähnlicher Weise von einer kombinierten Pankreas-/Nierentransplantation wie Typ-1-Diabetiker (Wiseman u. Gralla 2012; Halbritter et al. 2011; Margreiter et al. 2013).

88.2 Die isolierte Pankreastransplantation (PTA)

In seltenen Fällen kann bei Patienten mit extrem instabilem Diabetes mellitus, dem sog. Brittle-Diabetes – definiert als rezidivierende schwere Hypo- und Hyperglykämien, welche das tägliche Leben substanziell zerstören –, die Indikation zur alleinigen Pankreastransplantation gestellt werden. Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, Vorliegen einer subkutanen Insulinresistenz, aber auch ein frühes Auftreten und rasches Fortschreiten diabetischer Spätschäden können eine alleinige Pankreastransplantation rechtfertigen (Landgraf 2010; Drognitz u. Hopt 2003). In diesen Fällen sollte die Nierenfunktion aufgrund der zu erwartenden Nephrotoxizität der Immunsuppressiva nicht oder nur gering beeinträchtigt sein. Trotz Verbesserungen der Ergebnisse (Lebensqualität, Spätschäden) ist die PTA keine prinzipielle Alternative zu konservativen Therapiemöglichkeiten (Gruessner et al. 2008; Boggi et al. 2012; Gremizzi et al. 2010). Die Indikation hierzu sollte nur interdisziplinär zwischen Transplantantationsmedizinern, Diabetologen und Psychologen gestellt werden, nachdem wichtige Alternativen (z. B. eine Insulinpumpentherapie) ausgeschöpft wurden und selbstinduzierte Hypoglykämien bei psychischen Störungen (z. B. Münchhausen-Syndrom) ausgeschlossen wurden (Landgraf 2010). Es muss eine sorgfältige Abwägung des Operationsrisikos und der Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie gegenüber den zu erwartenden Vorteilen einer Transplantation erfolgen.

Sowohl für die PTA als auch die Pankreastransplantation nach Nierentransplantation (PAK) konnten Venstrom und Mitarbeiter (2003) in einer ersten Analyse keinen Überlebensvorteil im Vergleich zum Überleben auf der Warteliste zeigen. Nach einem Verlauf von 4 Jahren war das relative Mortalitätsrisiko mit 1,57 (PTA) und 1,42 (PAK) weiterhin erhöht. Gruessner et al. (2004, 2005) reanalysierten dieselben Daten (UNOS, IPTR) und korrigierten Mehrfachlistungen und Fehlklassifikationen der Patienten, ohne eine erhöhte Mortalität für pankreastransplantierte Patienten feststellen zu können.

88.3 Die Pankreastransplantation nach erfolgter Nierentransplantation (PAK)

Nach Nierentransplantation eines Typ-1-Diabetikers kann in Sonderfällen eine Pankreastransplantation erfolgen. Bei dieser Art der Transplantation fehlt die immunologische Identität der Transplantate. Von Vorteil ist jedoch, dass die Immunsuppression zum Zeitpunkt der Pankreastransplantation bereits besteht. Aktuelle Daten zeigen, dass die PAK zu einer Verbesserung der Langzeitfunktionsrate der transplantierten Niere führt (Bazerbachi et al. 2013; Kleinclauss et al. 2009). Idealerweise sollte die Pankreastransplantation bei stabiler Funktion des Nierentransplantats erfolgen. Der zeitliche Abstand zur Nierentransplantation ist wohl nicht relevant (Humar et al. 2001).

Kontraindikationen für eine Pankreastransplantation stellen eine bestehende Malignomerkrankung, eine nicht sanierte akute oder chronische Infektion sowie schwere psychische Störungen und Non-Compliance dar. Ebenfalls können ausgeprägte kardiovaskuläre Veränderungen,

soweit nicht therapierbar, eine Kontraindikation darstellen. Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) > 30 kg/m^2 sollten nur in Ausnahmefällen einer Pankreastransplantation unterzogen werden.

Die aktuelle demographische Entwicklung schlägt sich im Alter der Organspender und der Pankreasempfänger nieder: Während über viele Jahre das mittlere Spenderalter bei 26 Jahren und das mittlere Empfängeralter bei 41 Jahren lag (Gruessner u. Sutherland 2008), sind beide Parameter in den letzten 10 Jahren sukzessive angestiegen. Bei sorgfältiger Auswahl der Organempfänger kann auch für über 50-jährige Typ-1-Diabetiker ein Überlebensvorteil durch die SPK gezeigt werden (Ablorsu et al. 2008; Afaneh et al. 2011; Muthusamy 2011; Schenker et al. 2011; Viebahn et al. 2009).

Literatur

Ablorsu E, Ghazanfar A, Mehra S, Campbell B, Riad H, Pararajasingam R et al (2008) Outcome of pancreas transplantation in recipients older than 50 years: a single-centre experience. Transplantation 86(11): 1511–1514

Afaneh C, Rich BS, Aull MJ, Hartono C, Leeser DB, Kapur S (2011) Pancreas transplantation: does age increase morbidity? J Transplant 2011: 596801

Augustine T (2012). Simultaneous pancreas and kidney transplantation in diabetes with renal failure: the gold standard? J Ren Care 38 (Suppl 1): 115–124

Bazerbachi F, Selzner M, Marquez MA, Norgate A, McGilvray ID, Schiff J et al (2013) Pancreas-after-kidney versus synchronous pancreas-kidney transplantation: comparison of intermediate-term results. Transplantation 95(3): 489–494

Boggi U, Vistoli F, Egidi FM, Marchetti P, De Lio N, Perrone V et al (2012) Transplantation of the pancreas. Curr Diab Rep 12(5): 568–579

Drognitz O, Hopt UT (2003) [Pancreas transplantation: a survey on indications, surgical techniques, immunosuppression, complications and outcome]. Zentralbl Chir 128(10): 821–830

Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, Secchi A (2010) Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. Curr Opin Organ Transplant 15(1): 119–123

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

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

Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC (2004) Mortality assessment for pancreas transplants. Am J Transplant 4(12): 2018–2026

Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC (2005) Survival after pancreas transplantation. JAMA 293(6): 675; author reply 6

Gruessner RW, Sutherland DE, Kandaswamy R, Gruessner AC (2008) Over 500 solitary pancreas transplants in nonuremic patients with brittle diabetes mellitus. Transplantation 85(1): 42–47

Halbritter J, Mayer C, Bachmann A, Rasche FM, Uhlmann D, Stumvoll M et al (2011) Successful simultaneous pancreas kidney transplantation in maturity-onset diabetes of the young type 5. Transplantation 92(8): e45–47

Huang E, Wiseman A, Okumura S, Kuo HT, Bunnapradist S (2011) Outcomes of preemptive kidney with or without subsequent pancreas transplant compared with preemptive simultaneous pancreas/kidney transplantation. Transplantation 92(10): 1115–1122

Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Matas A, Gruessner RW, Gruessner AC et al (2001) Pancreas after kidney transplants. Am J Surg 182(2): 155–161

Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DE, Kleinclauss C, Gruessner RW, Matas AJ 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

Landgraf R (2010) Pankreasorgantransplantation bei Typ-1-Diabetes-Patienten. Diabetologe 6: 451–459

Margreiter C, Resch T, Oberhuber R, Aigner F, Maier H, Sucher R et al (2013) Combined pancreas-kidney transplantation for patients with end-stage nephropathy caused by type-2 diabetes mellitus. Transplantation 95(8): 1030–1036

Matthaei S, Kellerer M (2011) S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/Aktualisierung-TherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf

Morath C, Zeier M, Dohler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G (2008) Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol 19(8): 1557–1563

Muthusamy A (2011) Pancreas transplantation in recipients aged > 50 years. Transplant International [Abstract] 24(S2): 53

Perosa M, Boggi U, Cantarovich D, Robertson P (2011) Pancreas transplantation outside the USA: an update. Curr Opin Organ Transplant 3(16): 135–141

Schenker P, Viebahn R (2009) [Pancreas and islet transplantation. The role in the treatment of diabetes mellitus]. Chirurg 80(5): 422, 4–9

Schenker P, Vonend O, Kruger B, Klein T, Michalski S, Wunsch A et al (2011) Long-term results of pancreas transplantation in patients older than 50 years. Transpl Int 24(2): 136–142

Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM (2003) Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. JAMA 290(21): 2817–2823

Viebahn R, Klein H, Kraemer B, Schenker P (2009) Is pancreas transplantation getting old? Single-center experience in an aging society. Clinical Transplants, Terasaki Foundation Laboratory, Los Angeles, California, S 165–169

Wai PY, Sollinger HW (2011) Long-term outcomes after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Curr Opin Organ Transplant 16(1): 128–134

Wiseman AC, Gralla J (2012). Simultaneous pancreas kidney transplant versus other kidney transplant options in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 7(4): 656–664