

Pancreastransplantation

Allan Rasmussen & Inge B. Brekke

Resumé

Nu ca. 37 år efter den første transplantation er pancreastransplantation sammen med lungetransplantation de transplantationsformer, som er i størst udvikling mht. antallet af udførte transplantationer. Der udføres nu ca. 2.000 transplantationer årligt. Kandidater til en pancreastransplantation er patienter med diabetes type-1, som også skal have eller allerede har fået foretaget en nyretransplantation. I sjældne tilfælde foretages der isolerede pancreastransplantationer på patienter med særligt vanskelig regulerbar diabetes. Resultaterne af pancreastransplantationer er forbedret meget betydeligt i de seneste 5-10 år. Årsagen er specielt ny og mere effektiv immunosuppression som mycophenolat mofetil (Cell-Sept) og Prograf. Endvidere er rejktionsdiagnostikken forbedret med indførelse af finnålsundersøgelser af pancreasgraften som rutine. Graftoverlevelsen efter et år er nu bedre end 90% både ved simultan nyre-pancreastransplantation og ved transplantation af pancreas efter en nyretransplantation. Resultaterne ved isoleret pancreastransplantation er generelt dårligere, men også disse resultater er blevet forbedret betydeligt i de seneste år, og i de bedste centre er der nu ikke længere signifikant forskel på resultaterne af kombinerede og isolerede pancreastransplantationer. Randomiserede undersøgelser af effekten af pancreastransplantation foreligger ikke, men der er adskillige undersøgelser, som klart tyder på, at diabetikere, som får foretaget nyretransplantation lever længere og har bedre livskvalitet, såfremt de også har et vel fungerende pancreastransplantat. Det er endvidere også overbevisende vist, at en pancreasgraft yder beskyttelse mod udvikling af nye diabetiske komplikationer, ligesom der er vist en vis effekt på allerede opståede komplikationer. På denne baggrund advokeres der for, at patienter med type 1-diabetes vurderes med henblik på en pancreastransplantation i forbindelse med eller efter en nyretransplantation.

Pancreastransplantation blev udviklet for mere end 35 år siden i et forsøg på at forbedre behandlingen af patienter med diabetes mellitus og uræmi som følge af diabetisk nefropati. De første transplantationer blev udført i Minneapolis i 1966 [1]. Patienterne var oftest belastet med svære sekundære sekundære diabetiske komplikationer, dette sammenholdt med betydelige tekniske problemer samt insuffICIENT immunosuppression medførte, at resultaterne af pancreastransplantation var dårlige. Trods forbedringer af de kirurgiske teknikker, mere effektiv immunosuppression og bedre patientseleksion blev pancreastransplantation længe anset for at være en eksperimentel behandling. Transplantation er imidlertid den eneste behandling, som fører til insulinafhængig normoglykæmi, og resultaterne er blevet betydeligt forbedret i løbet af de seneste ca. ti år. Dette har medført, at pancreastransplantation i

USA betragtes som en behandlingsmulighed for ethvert stadie af diabetes mellitus type 1 [2], og som det ses på **Fig. 1**, udføres der årligt ca. 1.400 pancreastransplantationer. I Europa er aktiviteten noget mindre, men specielt i de seneste 3-4 år er antallet steget, således at der nu udføres ca. 2.000 pancreastransplantationer årligt i verden (**Fig. 1**) [3]. Sammen med lungetransplantation er pancreastransplantation den transplantationstype, som er øget mest i antal i de seneste år. I Danmark er der ikke udført pancreastransplantationer siden 1991. Resultaterne af de danske transplantationer var på linje med internationale resultater, der som nævnt var betydeligt dårligere end de nuværende resultater. De markant forbedrede resultater gennem de seneste ti år gør, at man efter vores mening på ny bør tilbyde danske patienter med diabetisk betinget uræmi transplantation af pancreas, enten i forbindelse med eller efter en vellykket nyretransplantation.

Endokrin pancreassygdom

Diabetes mellitus er et stort problem globalt, idet ca. 100 mio. er ramt af sygdommen [4], omkring halvdelen er udiagnostiserede. Diabetes er et metabolisk syndrom, der er karakteriseret ved kronisk hyperglykæmi og andre metaboliske forstyrrelser som følge af destruktion af de insulin-producerende β -celler i Langerhans' øer. Dette er en gradvis autoimmunproces, som formentlig er udløst af et virus hos genetisk disponerede patienter [5]. Diabetes mellitus påvirker alle organer og systemer i kroppen. Kroniske effekter af diabetes inkluderer neuropati og mikro- og makrovaskulære forandringer samt resulterer i signifikant morbiditet og mortalitet pga. komplikationer fra nyrer, øjne, nerver og blodkar. Patienter med diabetes har en 25 gange forøget risiko for blindhed, en 17 gange forøget risiko for nyresygdom, en fem gange forøget risiko for ekstremitetsgangræn og en fordoblet risiko for betydelige hjertesygdom [6]. Ca. en tredjedel af alle patienter med diabetes mellitus type 1 får kronisk nyreinsufficiens inden for 15 år [2]. Med nøje insulinterapi kan man kontrollere hyperglykæmi, men succesfuld behandling kræver en meget betydelig indskrænkning af patientens daglige liv, såsom at holde en omhyggelig diæt, at ophøre med rygning og at begrænse alkoholindtagelsen. Hertil kommer, at insulinindgift er sammenfaldende med en risiko for hypoglykæmi.

Hvem bør have en ny pancreas? Hvordan? Hvornår?

Simultan transplantation af pancreas og nyre

Mere end 80% af alle pancreastransplantationer er udført samtidig med en nyretransplantation til type 1-diabetikere med terminalt nyresvigt (**Fig. 2**). På nogle få centre anvender man

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

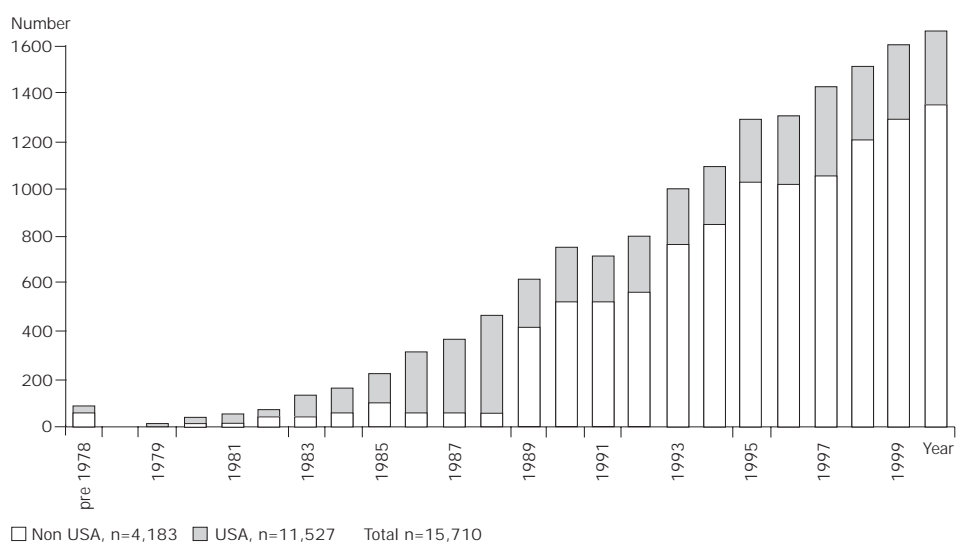


Fig. 1. Progression of the annual number of pancreas transplants. From the International pancreas transplantation register. (IPTR).

□ Non USA, n=4,183 □ USA, n=11,527 Total n=15,710

pancreas og nyre fra levende donorer, eventuelt i to seancer [7], men simultan transplantation kan også udføres ved at kombinere transplantation af nyre fra en levende donor med pancreas fra en nekrodonor [8]. Ved den simultane transplantation skal patienten på grund af nyretransplantationen under alle omstændigheder have immunosuppressiv behandling, og fordelene ved en pancreastransplantation skal således udelukkende vejes op imod den kirurgiske risiko.

Pancreastransplantation efter nyretransplantation

Efterhånden som resultaterne af pancreastransplantation er bedret, er indikationen de fleste steder i verden udvidet til også at gælde type 1-diabetikere med en tidligere vellykket nyretransplantation. I tidsrummet 1988-1999 udgjorde pancreastransplantation efter nyretransplantation (PEN) ca. 11% af det totale antal pancreastransplantationer, og der var en klar tendens til stigning i andel. En fordel er som ved simultan transplantation af pancreas og nyre (SPK), at patienterne er immunosupprimerede pga. nyretransplantationen. Pga. den tidligere vellykkede nyretransplantation er de generelt i en bedre almentilstand end patienter i dialyse. Ulempen er, at patienterne skal gennemgå to operationer.

Pancreastransplantation alene

Ideelt set burde diabetikernes ødelagte β -celler erstattes, før der opstår morfologiske organforandringer eller funktionsforstyrrelser. Alligevel er det kun ca. 5% af alle pancreastransplantationer, som er udført som isolerede transplantationer på et tidspunkt før udvikling af diabetisk nefropati har fundet sted (Fig. 2). Den vigtigste grund til det er nødvendigheden af livslang immunosuppression, en behandling der ikke er uden bivirkninger og potentielle komplikationer. På de fleste centre har man derfor valgt kun at tilbyde isolerede pancreastransplantationer til diabetikere, som har de mest udtalte gener med ekstremt vanskeligt regulerbart blodsukkerniveau.

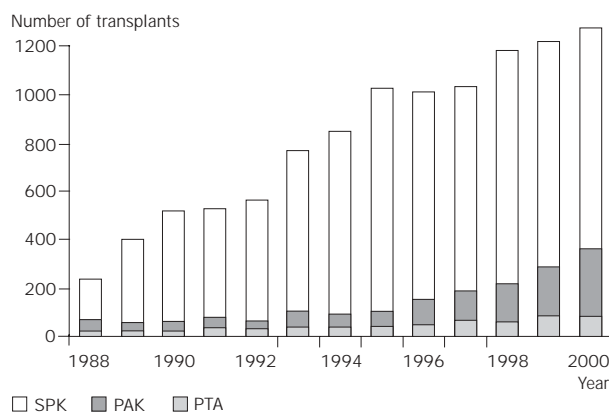


Fig. 2. Activity since 1988 regarding type of pancreas transplant. Simultaneous pancreas and kidney transplant (SPK), pancreas after kidney transplant (PAK), or pancreas transplant alone (PTA), (IPTR).

De potentielle farer og ulemper formodes i disse tilfælde at opveje ulemperne ved den livslange immunosuppression.

Kontraindikationer

Den vigtigste kontraindikation mod pancreastransplantation er svær kardiovaskulær sygdom. Andre vigtige kontraindikationer er aktiv infektion, hiv, dna positiv hepatitis B, malignitet inden for de seneste 1-3 år, ubehandlet peptisk ulcus, stofmisbrug og irreversibel lever- eller lungesygdom. Relative kontraindikationer er fremskredet karsygdom, svær adipositas samt alder under 18 år og over 50-60 år. Insufficient insulinproduktion som følge af kronisk pankreatitis fører sjældent til ketoacidose og diabetisk koma ligesom de følgesygdomme, som er hyppige ved diabetes type 1 og 2. Kronisk pankreatitis er derfor ikke en indikation for pancreastransplantation [9].

Patientselektion

Pancreastransplantation sikrer som eneste behandling euglyk-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

æmi, sinker udviklingen af sendiabetiske komplikationer og forbedrer livskvaliteten hos patienter med diabetes mellitus type 1. På de fleste centre tilbyder man rutinemæssigt SPK til alle patienter med diabetes, som vurderes mhp. en nyretransplantation, såfremt ingen af de ovenfor nævnte kontraindikationer foreligger (når glomerulær filtrationsrate (GFR) falder til et niveau, hvor snarlig dialysebehov kan forudses). Sædvanligvis sættes patienterne på venteliste, når GFR kommer under 20 ml/min. Diabetikere har ofte alvorlig kardiovaskulær sygdom på dette stadie af deres sygdom, og de har en betydelig større risiko for at få kardiovaskulære komplikationer end ikkediabetikere [10]. Der er ofte tale om asymptomatisk sygdom, specielt koronararteriesygdom. Det er derfor vigtigt, at alle kandidater til SPK gennemgår en grundig koronarudredning og eventuel behandling inden transplantationen [11]. Det debatteres, om koronarangiografi er nødvendig hos alle, og der er udviklet ganske sikre metoder, hvormed man på baggrund af kliniske undersøgelser kan påvise betydende koronarsygdom hos diabetikere [12]. En anden alvorlig kardial lidelse, som også ses hos diabetikere, er kardial dystonomi, dvs. nedsat parasymptatisk og sympatisk kardial funktion, hvilket fører til rytmeproblemer og øget risiko for pludselig død [13, 14].

Selektion af patienter til PEN og pancreastransplantation alene (PTA) vil i væsentlig grad være baseret på patientens subjektive gener og graden af velreguleret diabetes. For PTA gælder det, at sygdommen skal være specielt vanskelig at regulere. Kandidaterne er gerne patienter med hyppige hypoglykæmitilfælde, specielt patienter med såkaldt *unawareness of hypoglycaemia*.

Kirurgiske teknikker

Pancreastransplantation kan udføres ved hjælp af et antal kirurgiske teknikker og procedurer. Hele pancreas eller et segment af pancreas kan transplanteres. Ved anvendelse af levende donor er anvendelse af pancreassegment naturligvis obligatorisk. Håndteringen af den eksokrine sekretion fra kirtlen er en kritisk faktor. Principielt kan man anvende en af tre metoder: okklusion af ductus pancreaticus, drænage til blæren eller drænage til tarmen [1]. Duktokklusion med et polymer forhindrer eksokrin sekretion, men med denne metode er det ikke muligt at monitorere koncentrationen af amylase som en markør for rejektion. Den vigtigste ulempe ved duktokklusion er dog, at en del patienter får tiltagende tab af graftfunktionen som følge af tiltagende fibrosering af graften. Drænage til blæren (**Fig. 3**) har hidtil været den hyppigst anvendte metode, men enterisk drænage (**Fig. 4**) anvendes med stigende hyppighed [7]. Ulemperne ved blæredrængen er specielt problemer med urinvejsinfektioner og acidose pga. tab af bicarbonat, som udskilles med den eksokrine sekretion. Også drængen af den endokrine sekretion kan foretages enten til det systemiske kredsløb eller til portalsystemet. Den mest fysiologiske måde er, at blod fra pancreasgraften

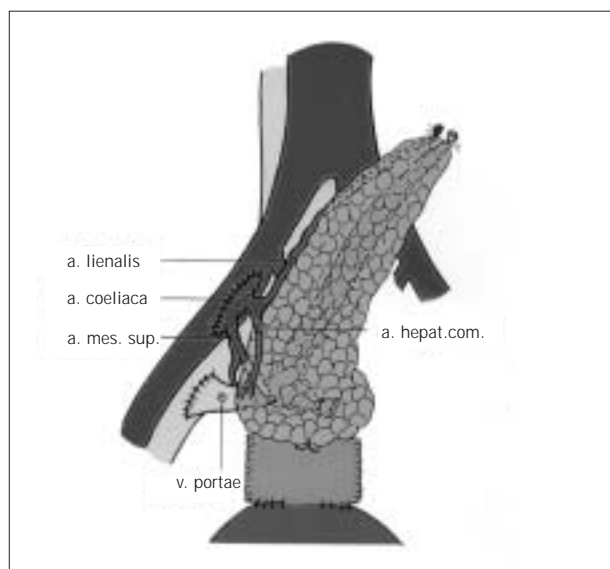


Fig. 3. Drainage of exocrine secretion to the urinary bladder. Splenic artery (a. lienalis), coeliac trunc (a. coeliaca), superior mesenteric artery (a. mes. sup.), common hepatic artery (a. hep com), portal vein (v.portae).

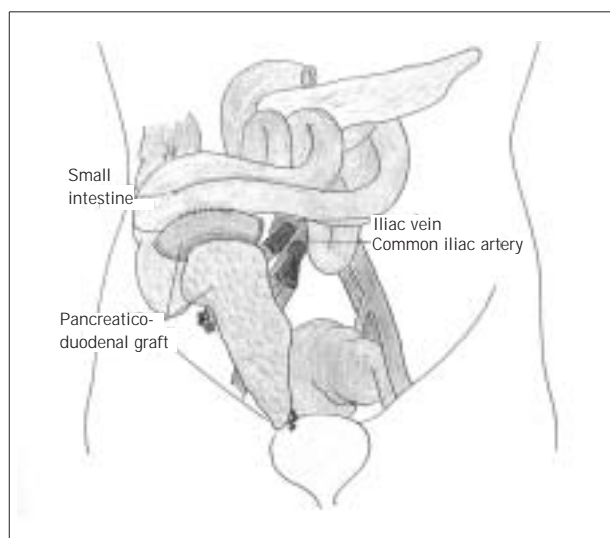


Fig. 4. Drainage of exocrine secretion to the intestine.

dræneres til portalsystemet. Denne metode anbefales af flere [15-17]. Den hyppigst anvendte metode er dog fortsat afløb til det systemiske kredsløb, og for nuværende kan man ikke sige, at der er sikkert belæg for at foretrække den ene metode for den anden.

Immunosuppression

Pancreas er et meget immunogenetisk organ, og på trods af store fremskridt i den immunosuppressive behandling er akut rejektion fortsat den hyppigste årsag til grafttab i det første år efter en transplantation [7]. Der er dog som nævnt sket store fremskridt i de senere år, og specielt indførelsen af mycophenolat mofetil (Cell-Sept) har medført en meget kraftig reduktion

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tion af antallet af immunologisk (rejektion eller recidiv af autoimmun sygdom) betingede grafttab, som nu er under 5% det første år [7]. Cell-Cept kombineres med en calcineurinhæmmer (tacrolimus eller ciclosporin) og steroid. På mange centre anvender man også induktionsbehandling med et T-celleantistof, og specielt anvendelsen af anti-CD-25-antistoffer ser ud til at bedre graftoverlevelsen yderligere [18].

Enkle og gode parametre for tidlig diagnostik af rejektion af pancreasgraften mangler. Hypoglykæmi udvikles først sent i forløbet af en rejektion, og blodsukkermonitorering har derfor begrænset værdi. Ved at lede pancreassekretet til urinblæren kan transplantatets funktion monitoreres, ved at man måler udskillelsen af pancreasenzymet i urinen. Dette har imidlertid også vist sig at være en metode af begrænset værdi med lav sensitivitet og specificitet. Perkutan nålebiopsi er derfor indført som rutine de fleste steder, og sammen med den forbedrede immunosuppression har dette bidraget til yderligere forbedring af resultaterne [19-21]. Ved kombineret nyre-pancreas-transplantation er rejektionsdiagnostik et mindre problem, da isoleret rejektion af pancreas uden samtidig rejektion af nyren forekommer meget sjældent.

Kirurgiske komplikationer

Infektion

Da pancreas er så immunogenetisk, er det forholdsvis intensive immunosuppressive regimen i de første uger efter transplantationen årsag til en høj frekvens af postoperative infektioner. Ved SPN forekommer der intraperitoneale infektioner hos 10-40% af patienterne, når pancreas placeres intraperitonealt [21-23], hyppigst hos patienter, som tidligere har fået foretaget peritonealdialyse [22]. Intraperitoneal absces er en frygtet komplikation, som ofte kræver reoperation og hyppigt fører til grafttab. Ved PTA og PEN er forekomst af infektion sjældnere, sandsynligvis pga. patienternes bedre almentilstand.

Trombose

Trombose af graftkar er den hyppigste tekniske komplikation hos pancreasrecipienter, uanset hvilken metode der anvendes [3]. Trombose ses hos ca. 10% af patienterne [24]. Trombose forekommer oftest i løbet af den første postoperative uge. Udløsende faktorer er tilstande, som medfører nedsat blodgennemstrømning i graften, såsom hypovolæmi, rejektion, hypotension og pankreatit. Donorfaktorer, som disponerer til udvikling af trombose, er lang kold iskæmitid og høj alder [25, 26].

Pankreatit

Pankreatit kan ses i den umiddelbare postoperative periode som et resultat af læsioner af pancreas pga. kold iskæmi eller pga. traumatisk behandling af kirtlen under kirurgien. Differentialdiagnosen er akut rejektion. Behandlingen er den samme som hos enhver anden patient med pankreatit.

Resultater

Graftoverlevelse

Samtidig transplantation af pancreas og nyre giver varig normoglykæmi med normalisering af HbA_{1c} hos mere end 80% af patienterne [15, 17, 22]. Transplantation af solitær pancreas efter tidligere nyretransplantation eller til en nyrefrisk patient i et tidligt stadium af diabetes har traditionelt givet klart dårligere resultater. Hovedårsagen til denne forskel har været vanskeligt diagnosticerbare og kontrollerbare immunologiske afstødningsreaktioner. I løbet af de seneste år har indførelsen af nye immunosuppressiva, specielt anvendelsen af Cell-Cept, reduceret risikoen for afstødning i betydelig grad. Samtidig har indførelsen af perkutan biopsi muliggjort monitorering af immunologiske processer [19-21]. Med disse tiltag har man på flere centre opnået tilnærmelsesvis lige så gode resultater ved isoleret pancreastransplantation som ved kombinerede transplantationer (IPTR) (Fig. 5).

Effekt på sendiabetiske komplikationer

I flere rapporter har man vist, at patienter, som har fået foretaget kombineret nyre-pancreas-transplantation, har bedre langtidsoverlevelse end diabetikere, som kun har fået foretaget nyretransplantation. Denne forskel er mest udtalt, hvis man sammenligner patienter, som har fået en nyre fra en nekrodonor [27-29]; men også hos recipienter af en nyre fra en levende donor er der påvist højere overlevelseshastighed [30].

Der er ikke foretaget randomiserede studier, og gevinsten ved en pancreastransplantation er dermed vanskelig at definere klart. Det nærmeste, man kommer et randomiseret studie, er et arbejde fra Stockholm [31], hvor en gruppe bestod af personer, som var tiltænkt en kombineret nyre-pancreas-transplantation, men som af den ene eller anden årsag kun fik en nyre, samt patienter, som mistede deres pancreas i løbet af kort tid. Resultaterne i denne gruppe blev sammenlignet med resultaterne hos patienterne, som fik foretaget SPK. Dette arbejde viste, at patienter med en fungerende pancreas-graft i mere end to år havde en klart højere langtidsoverle-

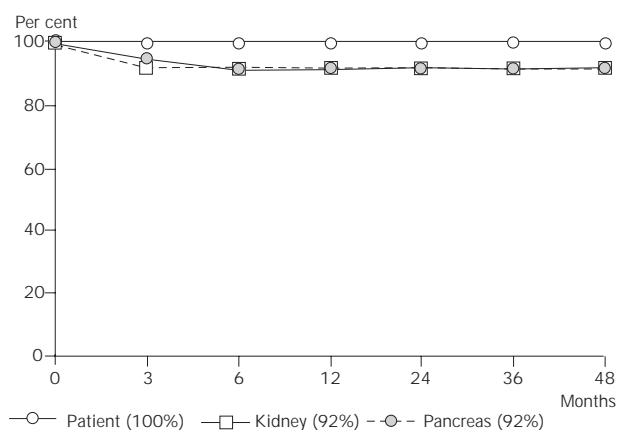


Fig. 5. Patient and graft survival in simultaneous kidney and pancreas transplantation. Oslo, april 1997-january 2002 (N= 40).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

velse. Tiårsoverlevelsen var 80% mod 20% i gruppen, som kun fik en nyre. I **Fig. 6** vises resultaterne fra Oslo, hvor langtids-overlevelse for SPK-patienter er sammenlignet med langtids-overlevelse for aldersmatchede diabetikere, som i samme tidsrum alene fik en nyre fra en nekrodonor eller fra en levende donor. Sidstnævnte gruppe repræsenterer en positiv selektion i form af lav alder, kortere varighed af diabetes og en højere andel af patienter transplanteret i prædialytisk stadium. Alligevel er overlevelsen bedre hos patienter, som fik foretaget en kombineret nyre-pancreas-transplantation.

Normalisering af blodsukkerniveauet i et tidligt stadium af diabetes vil hindre udvikling af typiske sendiabetiske organ-komplikationer. Det er blandt andet vist, at et fungerende pancreastransplantat både vil hindre udviklingen af diabetisk nefropati i den samtidigt transplanterede nyre [32, 33] og bedre graftfunktionen [34]. Morfologiske forandringer, som har udviklet sig igennem 20-30 år, synes kun i beskednen grad at blive påvirket af normalisering af blodsukkeret. Først efter flere år med normaliseret kulhydratmetabolisme kan en vis bedring af eksisterende morfologiske nyreforandringer påvises [33]. Proliferativ retinopati kan muligvis stabiliseres [30, 35], men bedring af eksisterende forandringer kan ikke forventes [36]. I et nyligt publiceret arbejde [37] har man påvist en reduceret progression af koronararteriosklerose hos patienter med fungerende pancreastransplantat i forhold til patienter, som havde mistet transplantatfunktionen. I et andet studie påviste *Larsen et al* [38] en reduceret carotis intima-tykkelse efter pancreastransplantation til samme niveau som hos en ikkediabetisk kontrolgruppe. En bedring af sensoriske, motoriske og specielt autonome neuropatier er veldokumenteret. Bedringen giver sig udslag i blandt andet bedret tarmmotilitet og blærefunktion samt bedret hjertefunktion med positiv effekt på overlevelsen [39], ligesom det er veldokumenteret, at livskvaliteten bedres [40].

Sammendrag

Selv om resultaterne fra randomiserede studier mangler, er

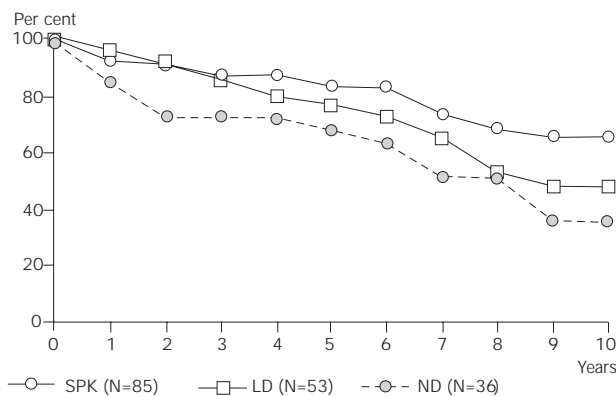


Fig. 6. Diabetic recipients of first renal graft. Oslo, april 1988-september 2000. Long-time renal graft survival (simultaneous pancreas and kidney transplant (SPK). Living donor (LD) or necrodonor (ND).

det åbenbart, at et fungerende pancreastransplantat giver betydelig forbedring af diabetikerens livskvalitet, ikke bare i form af frihed for insulininjektioner, men også frihed fra diæt-restriktioner og frygt og risiko for hypoglykæmiepisoder. Mens disse fordele tidligere måtte vejes op mod en ikke ubetydelig morbiditet og mortalitet relateret til transplantationen, er resultaterne i løbet af det seneste tiår forbedret markant, og der er nu bred enighed internationalt, om at alle type 1-diabetikere med diabetisk nefropati bør tilbydes kombineret pancreas-nyre-transplantation, såfremt der ikke er kontraindikationer. Dette selv om kombineret transplantation fortsat er behæftet med større postoperativ morbiditet end nyretransplantation alene. Mortalitet direkte knyttet til indgrebet er imidlertid meget sjælden. For eksempel har man i Oslo de seneste 15 år ikke haft dødsfald i forbindelse med de 133 pancreastransplantationer, som er udført i dette tidsrum. Selv om tidligere tiders meget optimistiske forventninger til effekten på allerede eksisterende senkomplikationer ikke helt er blevet opfyldt, er det dog klart, at risikoen for senere komplikationer, nyregrafttab og tilsyneladende også dødeligheden hos diabetikere, som får foretaget nyretransplantation nedsættes, hvis der også foretages transplantation af pancreas. Spørgsmålet om, hvorvidt reetablering af normal glukosemetabolisme i et tidligt stadium vil kunne hindre udvikling af diabetiske senkomplikationer, og hvorvidt eksisterende morfologiske organforandringer kan regrediere, er endnu ikke tilstrækkeligt undersøgt, men eksisterende data giver grund til en vis optimisme.

Livslang immunosuppression er forbundet med potentielle bivirkninger og komplikationer. For patienter, som skal have foretaget nyretransplantation, er denne risiko allerede accepteret, og pancreas kan medtransplanteres, uden at patienten udsættes for anden risiko end de øgede kirurgiske komplikationer. Udviklingen inden for pancreastransplantationsvirksomheden i de seneste år har først og fremmest været præget af bedre immunosuppressiv behandling. Dette har givet færre komplikationer og stærkt reduceret risiko for immunologisk betinget grafttab. Nye kirurgiske teknikker med drænage af eksokrint pancreassekret til tarmen eliminerer de specielle problemer med pancreasdrænage til urinblæren.

Flere patienter kunne behandles, hvis diabetikere blev udredt med henblik på kombineret nyre-pancreas-transplantation tidligere i forløbet af deres nefropati. Helst skulle udredningen foregå i god tid, før der opstår dialysebehov. I dag udredes mange patienter relativt sent, ofte efter år i dialyse. Mange har på det tidspunkt udtalte ekstrarenale komplikationer, som kontraindicerer eller øger risikoen ved pancreas-transplantation og reducerer den potentielle langtidsgevinst af behandlingen. De nye immunosuppressive medikamenter har forbedret resultaterne også ved solitær pancreastransplantation og gjort denne behandlingsform mere aktuel.

Resultaterne, som opnås med den moderne immunosuppression og forbedret kirurgisk teknik, har medført, at pan-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

creastransplantation sammen med lungetransplantation er den transplantationsform, hvor antallet er øget mest i de seneste år. Også danske patienter kunne have gavn af disse frem-skridd.

Korrespondance: *Allan Rasmussen*, Kirurgisk-gastroenterologisk Afdeling C, Abdominalcentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

Antaget den 11. november 2003.

H:S Rigshospitalet, Kirurgisk Afdeling C, og Rikshospitalet, Oslo, Kirurgisk Afdeling.

Litteratur

- Allen RM. Pancreas transplantation. I: Forsythe JLR, ed. *Transplantation Surgery*. London: W. B. Saunders, 1997:167-201.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2001. Position statement. *Diabetes Care*. 2001;24(suppl 1): S1-S133.
- International Pancreas Transplant Registry. Available at: <http://www.iptr.umn.edu/maj> 2003.
- Ferguson-Green M. Research news from Finland: summary of the 16th International Diabetes Federation Congress in Helsinki, Finland. *Diabetes Forecast*. 1997;50. www.diabetes.org/DiabetesForecast/97Dec/pg62.htm /maj 2003.
- Foster DW. Diabetes mellitus. I: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1998:2060-81.
- Tyden G, Groth CG. Pancreas transplantation. I: Makowka L, ed. *The Handbook of Transplantation Management*. Austin, Tex: RG Landes Co., 1991.
- Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes from United States (US) cases reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and non-US cases reported to the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of October, 2000. I: Cecka JM, Terasaki PI, eds. *Clinical Transplants 2000*. Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center, 2001:45-72.
- Farney AC, Cho E, Schweitzer EJ et al. Simultaneous cadaver pancreas living-donor kidney transplantation: a new approach for the type 1 diabetic uremic patient. *Ann Surg* 2000;232:696-703.
- Greenberger NJ, Toskes PP, Isselbacher KJ. Acute and chronic pancreatitis. I: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1998:1741-51.
- Sells RA, Taylor JD, Brown MW et al. Selection for low cardiovascular risk markedly improves patient and graft survival in pancreaticorenal transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27: 3082.
- Manske CL. Pre-transplant cardiac evaluation. *Graft*. 2000;3:186-9.
- Manske CL, Thomas W, Wang Y et al. Screening diabetic transplant candidates for coronary artery disease: identification of a low-risk subgroup. *Kidney Int* 1993;44:617-21.
- Hathaway DK, Cashion AK, Wicks MN et al. Cardiovascular dysautonomia of patients with end-stage renal disease and type I or type II diabetes. *Nurs Res* 1998;47:171-9.
- Hathaway DK, El-Gebely S, Cardoso A et al. Autonomic cardiac dysfunction in diabetic transplant recipients succumbing to sudden cardiac death. *Transplantation* 1995;59:634-7.
- Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Egidi MF et al. A prospective comparison of simultaneous kidney-pancreas transplantation with systemic-enteric versus portal-enteric drainage. *Ann Surg* 2001;233:740-51.
- Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Hathaway DK et al. Results of pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage. *Ann Surg* 1995;221:613-24.
- Philosophie B, Farney AC, Schweitzer EJ et al. Superiority of portal venous drainage over systemic venous drainage in pancreas transplantation: a retrospective study. *Ann Surg* 2001;234:689-96.
- Stratta RJ, Alloway RR, Hodge E et al. Two dose daclizumab regimen provides superior outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients: primary endpoint analysis of a multicenter, randomised study. *Am J Transplant* 2002;2(suppl 3):141.
- Odorico JS, Sollinger HW. Technical and immunosuppressive advances in transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *World J Surg* 2002;26:194-211.
- Lee BC, McGahan JP, Perez RV et al. The role of percutaneous biopsy in detection of pancreatic transplant rejection. *Clin Transplant* 2000;14:493-8.
- Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001;233:463-501.
- Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ et al. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg* 1998;228:284-96.
- Knight RJ, Bodian C, Rodriguez-Laiz G et al. Risk factors for intra-abdominal infection after pancreas transplantation. *Am J Surg* 2000;179:99-102.
- Auchincloss H, Shaffer D. Pancreas transplantation. I: Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ, eds. *Transplantation*. Malden, Mass: Blackwell Science, 1999.
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Farney A et al. Pancreas transplantation: the histologic morphology of graft loss and clinical correlations. *Transplantation* 2001;71:1784-91.
- Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and non-operative risk factor analysis. *J Am Coll Surg* 1996;182:285-316.
- Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001;71:82-90.
- Reddy KS, Stablein D, Taranto S et al. 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* 2003;41:464-70.
- Rayhill C, D'Alessandro AM, Odorico JS et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: is there a difference in survival? *Ann Surg* 2000;231:417-23.
- Matas AJ, McHugh L, Payne WD et al. Long-term quality of life after kidney and simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 1998;12:233-42.
- Tyden 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;67:645-8.
- Stegall MD, Larson TS, Kudva YC et al. Pancreas transplantation for the prevention of diabetic nephropathy. *Mayo Clin Proceed* 2000;75:49-56.
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75.
- Gruessner AC, Sutherland DE, Dunn DL et al. Pancreas after kidney transplants in posturemic patients with type I diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2490-9.
- Koznarova R, Saudek F, Sosna T et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant* 2000;9:903-8.
- Chow VC, Pai RP, Chapman JR et al. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant* 1999;13:356-62.
- Jukema JW, Smets YF, van der Pijl JW et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabet Care* 2002;25:906-11.
- Larsen JL, Ratanasuwana T, Burkman T et al. Carotid intima media thickness decreases after pancreas transplantation. *Transplantation* 2002;73:936-40.
- Winsett RP. Posttransplant quality of life: a decade of descriptive studies leading to practice interventions. Posttransplant Quality of Life Intervention Study Group. *J Transpl Coord* 1998;8:236-40.
- Hathaway DK, Winsett RP, Johnson C et al. Post kidney transplant quality of life prediction models. *Clin Transpl* 1998;12:168-74.