

Pancreastransplantatie: state of the art¹

C. RANDON^{2, 5}, J. DEROOSE², F. VERMASSEN², W. TERRY³, P. PEETERS³, M. GIRI⁴

Samenvatting

De ideale behandeling voor een type 1-diabetespatiënt bestaat erin dat op elk ogenblik van de dag een dosis insuline toegediend of vrijgesteld wordt, aangepast aan de behoeften van de patiënt, zodat deze continu over een normale glykemiespiegel beschikt. Een pancreastransplantatie is tot nu toe de enige therapie waarmee dit wordt nagestreefd.

Zoals voor andere organen gebeurt ook de allocatie van donorpancreasorganen in België via Eurotransplant. Vorig jaar werden in België 20 pancreassen samen met een donornier getransplanteerd, terwijl 56 pancreassen werden gebruikt om er eilandjes uit te extraheren of om een geïsoleerde pancreastransplantatie uit te voeren.

De uiteindelijke resultaten van een pancreastransplantatie worden bepaald door een strenge donor- en acceptorselectie, een minutieuze chirurgie en een multidisciplinaire aanpak.

De acceptor wordt preoperatief gescreend zoals bij elke andere transplantatie; enkel type 1-diabetespatiënten jonger dan 60 jaar komen in aanmerking.

Ook de donor moet aan verschillende criteria voldoen: jonger zijn dan 45 jaar, bij voorkeur niet overlijden na intracraniale bloeding, geen trauma van de pancreasstreek en geen hemodynamische instabiliteit vóór zijn overlijden.

Een getransplanteerde pancreas is het orgaan met het hoogste risico op verwickelingen, gaande van rejectie tot arteriële en veneuze trombosen. Bij de juiste indicatiestelling voor pancreastransplantatie en een goede follow-up met het tijdige onderkennen en behandelen van de verwickelingen kan 2 jaar na gelijktijdige pancreas-niertransplantatie een overleving van 84% van de getransplanteerde pancreassen bekomen worden.

Inleiding

In de 21e eeuw kan diabetes (type 1 en 2) niet meer als een zeldzame ziekte beschouwd worden; in de lijst van chronische ziekten wordt hij op de zevende plaats gerangschikt en in 2006 treft hij 10% van de wereldbevolking. Wanneer de huidige tendens zich doorzet, zal tegen 2020 1 op 3 personen aan diabetes, en dan vnl. van type 2, lijden (dit betekent 30% van de bevolking). Van de personen ouder dan 60 jaar wordt zelfs 1 persoon op 2 getroffen.

De cijfers liegen er niet om en een maatschappelijk verantwoorde aanpak dringt zich op; het spreekt voor

zich dat hiertoe de nodige budgetten zullen moeten voorzien worden. Diabetes wordt voor de maatschappij een dure ziekte; in de VS slorpt ze reeds 15% van het gezondheidsbudget op.

De ideale therapie voor diabetes type 1 bestaat uit het constant op peil houden van de glykemiespiegel door een voortdurende toediening of vrijstelling van een aangepaste dosis insuline. De enige hiervoor toereikende therapie is een pancreastransplantatie.

In Europa komen enkel type 1-diabetici in aanmerking voor een pancreastransplantatie.

De eerste pancreastransplantatie werd in 1966 uitgevoerd in Minnesota door dr. W.J. Kelly en dr. R.C. Lillehei (1). Sindsdien zijn er wereldwijd bijna 20.000 kada-verpancreassen getransplanteerd. Pancreasdonatie bij leven, waarbij een partiële pancreatectomie wordt uitgevoerd bij de donor, werd in een beperkt aantal centra uitgevoerd, maar wegens het na enkele jaren optreden van een positieve orale glucosetolerantietest bij 25% van de donoren wordt deze techniek nog zelden toegepast.

Er bestaan drie typen pancreastransplantaties:

- pancreastransplantatie simultaan met een niertransplantatie: „simultaneous pancreas-kidney transplantation” (SPK) (88% van de gevallen);

¹ Stafvergaderingen Inwendige Ziekten Universitair Ziekenhuis Gent, voorstelling n.a.v. de thema-avond rond transplantatie op 8 december 2005.

² Dienst Thoracale en Vasculaire Heelkunde,

³ Dienst Nefrologie,

⁴ Dienst Endocrinologie, Universitair Ziekenhuis, Gent.

⁵ Correspondentieadres: dr. C. Randon, Dienst Thoracale en Vasculaire Heelkunde, Universitair Ziekenhuis, De Pintelaan 185, 9000 Gent.

- pancreastransplantatie na een niertransplantatie: „pancreas after kidney transplantation” (PAK) (10% van de gevallen);
- pancreastransplantatie alleen: „pancreas transplantation alone” (PTA) (2% van de gevallen).

Ook de allocatie van pancreassen gebeurt in België via Eurotransplant. In 2005 werden in België 20 pancreassen getransplanteerd in combinatie met een niertransplantatie en werden er 56 gebruikt om er eilandjes uit te extraheren of als solitaire pancreastransplant. Voor één eilandjestransplantatie zijn nog steeds verschillende pancreassen nodig. Eind 2005 stonden in België nog 19 patiënten op de wachtlijst voor SPK en 15 patiënten voor PTA of pancreaseilandjestransplantatie.

Welke zijn de indicaties voor pancreastransplantatie?

In tegenstelling tot in de VS komen in Europa enkel patiënten met diabetes type 1 in aanmerking voor een pancreastransplantatie. Indien de nierklaring minder dan 30 ml/min bedraagt of indien de patiënt gedialyseerd wordt, opteert men bij een type 1-diabetespatiënt voor een *simultane nier-pancreastransplantatie* (SPK) ter bescherming van de donornier (diabetische nefroangiosclerose).

Een *pancreas-na-niertransplantatie* (PAK) wordt uitgevoerd wanneer een type 1-diabetespatiënt reeds een nier van een levende donor heeft ontvangen of bij patiënten die vroeger reeds een kadaverniertransplantatie ondergingen. De pancreastransplantatie wordt dan uitgevoerd ter bescherming van de reeds getransplanteerde nier. Ook wanneer een donorpancreas verloren gaat na een gecombineerde nier-pancreastransplantatie, wordt vaak toch geopteerd om een tweede pancreastransplantatie uit te voeren.

Een *solitaire pancreastransplantatie* wordt zelden uitgevoerd wegens het tekort aan organen, de levenslange noodzaak voor gebruik van immunosuppressiva na transplantatie en de hoge morbiditeit en mortaliteit bij pancreastransplantatie (4 jaarsoverleving: 85,2% na PTA vs. 92,1% voor patiënten op de wachtlijst voor pancreastransplantatie) (2-4). Toch is solitaire pancreastransplantatie niet obsoleet, de 1-jaarsmortaliteit van een verikkelde diabetes bij een patiënt met bewaarde nierfunctie bedraagt 5 tot 10% (5). In 1998 publiceerde de American Diabetes Association haar criteria voor solitaire pancreastransplantatie die nu wereldwijd aanvaard worden (tabel 1).

Wat is het doel van een pancreastransplantatie?

Door het wegvallen van externe insulinetoedieningen en door de dialysenood verbetert de levenskwaliteit van de patiënt; het voornaamste doel van de pancreastransplantatie is evenwel vooreerst de preventie en stabilisatie van complicaties van diabetes en met name preventie van een nieuwe diabetische nefropathie van de transplantnir. De

TABEL 1

Criteria van de American Diabetes Association voor solitaire pancreastransplantatie.

| | |
|---|--|
| 1 | Voorgeschiedenis van herhaalde acute en ernstige metabole complicaties door diabetes (brittlediabetes) |
| 2 | Klinische en emotionele problemen met exogene insulinothérapie (invaliderend) |
| 3 | Falen van glykemieregeling (insuline) ter preventie van secundaire complicaties |

in de „Diabetes control and complication trial” (DCCT) aangetoonde stelling „dat een strikte glykemiespiegel een significante *daling* van diabetesgerelateerde microvasculaire complicaties gaf” kon niet aangetoond worden in geval van een pancreastransplantatie (6, 7).

De sensibele, autonome en motorische vormen van polyneuropathie worden gestabiliseerd, maar enkel bij retinopathie zag men in enkele studies een verbetering (8).

Preventie van hypoglykemische events en in mindere mate preventie en stabilisatie van macrovasculair lijden zijn nog twee extra troeven van een pancreastransplantatie. Hierdoor neemt naast de levenskwaliteit ook de levensverwachting van de acceptor niet verder af.

Welke zijn de nadelen van een pancreastransplantatie?

Een goed werkend pancreastransplantaat kan ook nadelige metabole effecten hebben. Door een systemische i.p.v. een portale drainage van het pancreastransplantaat ontstaat een chronisch hyperinsulinisme (geen hepatische degradatie van insuline) waardoor de patiënt vaak hypoglykemische events ontwikkelt. Deze zijn waarschijnlijk nog onderschat daar de ex-diabeticus de hypoglykemische events minder voelt dan een gezonde persoon (glucoseconterregulatie), maar toch beter dan een niet-getransplanteerde type 1-diabeticus (betere glucagon- en epinefrinerespons na pancreastransplantatie) (9).

Welke zijn de tegenaanwijzingen voor pancreastransplantatie in Europa?

In Europa wordt enkel diabetes type 1 als een indicatie voor transplantatie beschouwd en is diabetes type 2 een relatieve contra-indicatie (in tegenstelling tot in de VS waar deze regel niet zo strikt wordt gevolgd). Een diabetes type 2 met laag of geen C-peptide en geen antwoord op glucagon wordt door Eurotransplant ook aanvaard.

Een tweede tegenaanwijzing is de leeftijd: een patiënt boven de 60 jaar komt niet meer in aanmerking voor pancreastransplantatie wegens de zeer beperkte levensverwachting van type 1-diabetespatiënten en wegens de gekende toename van verlies van het transplantaat met de leeftijd van de acceptor. (Een patiënt boven de 45 jaar

TABEL 2

Exclusiecriteria voor pancreastransplantatie.

| | |
|----|---|
| 1 | Diabetes type 2 (wel in VS) |
| 2 | Patiënt > 60 jaar |
| 3 | Oudere patiënt met goed geregelde diabetes en comorbiditeit |
| 4 | Open wonde |
| 5 | Zware cardiale comorbiditeit |
| 6 | Maligniteit |
| 7 | Drugs- of ethylabusus |
| 8 | Voorgeschiedenis van non-compliance |
| 9 | Psychiatrische ziekte of psychologische instabiliteit |
| 10 | Actieve infectie |
| 11 | Extreme obesitas |

heeft reeds tweemaal meer kans op verlies van het transplantaat dan iemand jonger de 45 jaar.)

Ook patiënten die reeds twee of meer pancreastransplantaties ondergingen, komen niet meer in aanmerking.

Naast deze contra-indicaties zijn er deze die gelden voor alle transplantaties, zoals vermeld in tabel 2.

Aan welke criteria moet een pancreasdonor voldoen?

De donor moet aan bepaalde criteria voldoen: de maximumleeftijd van 45 jaar niet bereikt hebben (hoe hoger de leeftijd, hoe slechter de entfunctie en hoe meer entverlies); geen hemodynamische instabiliteit vóór het overlijden; geen langdurige opname op een intensieve-zorgafdeling wegens mogelijkheid van abdominale contaminatie; bij voorkeur geen mortaliteit door intracraniale bloeding; BMI lager dan 30; geen voorgeschiedenis van diabetes, roken of ethylisme en normale glucose-spiegels vóór het overlijden (tabel 2) (10, 11).

Een HLA-mismatch van 0 tot 3 wordt verkozen boven een mismatch van 4 tot 6 wegens het gekende risico op acute reëctie bij een hoge mismatch (12). In de Euro-SPK 1-studie kon daarentegen geen verschil in entoverleving aangetoond worden bij een mismatch van 4-6. Ook was er geen toename van recidief van diabetes type 1 bij HLA-DR3- of -4-positieve donoren (HLA-DR3/4-donoren hebben een verhoogd risico op diabetes).

Hoe gebeurt een pancreastransplantatie? (Fig. 1)

De arteriële bevoeding van de pancreas verloopt via de a. lienalis en de a. mesenterica superior. Deze worden op een donor-Y-graft (de donor-a.-iliaca) ingenaaid en geanastomoseerd op de a. iliaca van de patiënt.

De veneuze afvoer van het orgaan gebeurt via de v. mesenterica superior en deze wordt ofwel portaal ingenaaid op de v. mesenterica superior of systemisch op de v. iliaca. De portale drainage is meer fysiologisch, zou een beter lipidenmetabolisme geven en geen hyperinsulinisme; systemische drainage op de v. iliaca daarentegen is chirurgisch-technisch eenvoudiger (13, 14).

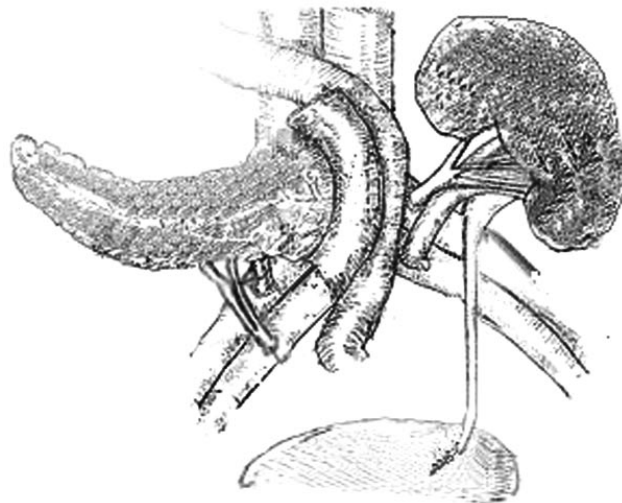


Fig. 1: Pancreastransplantatie.

De exocriene drainage van de donorpancreas (ductus van Wirsung) kan op twee manieren gerealiseerd worden: via een anastomose op de blaas of met een enterische anastomose op het jejunum (meest recente techniek).

Beide technieken hebben hun voor- en nadelen: de blaasdrainage heeft als voordeel dat de monitoring van de pancreas veel gemakkelijker is (functie en reëctie door het volgen van de amylase- en lipase-excretie in de urine); het nadeel is dat door deze exocriene drainage in de blaas de acceptor vaak klaagt van cystitis, urethritis, dehydratie, refluxpancreatitis en hematurie met metabole acidose tot gevolg. Bij de enterische drainage van de pancreas (drainage van de pancreasenzymen in de darm) daarentegen is de monitoring van de pancreasfunctie niet evident. Het voordeel is dat de patiënt zelf weinig hinder ondervindt van de pancreasent.

In het UZ Gent werden tussen 1995 en 2005 86 pancreastransplantaties uitgevoerd, waarvan 71 SPK's. Dit is de grootste reeks in België in deze periode. De gemiddelde wachttijd op de transplantlijst bedroeg 229 dagen (standaarddeviatie (SD): 297,6 dagen), de gemiddelde leeftijd van de acceptor 44 jaar (SD: 8,8 jaar). De patiënten hadden doorgaans reeds 24 jaar diabetes (SD: 8 jaar).

Welke zijn de verwikkelingen bij pancreastransplantatie?

De meest voorkomende en meest dramatische verwikkelingen zijn de arteriële en veneuze trombosen van de donorpancreas (6,3%). Doordat een pancreas brede bloedvaten heeft met een lage intrapancreatische bloedstroom en er gedurende een transplantatie veel vasculaire reconstructies gebeuren, is de kans op arteriële trombose veel hoger dan bij andere getransplanteerde organen.

Bij het optreden van een vaattrombose vertoont een goed geregelde patiënt plots een ontregelde glykemie met

TABEL 3
Criteria voor pancreasdonor.

| | |
|----|---|
| 1 | Minimumleeftijd: 10 jaar |
| 2 | Maximumleeftijd: 45 jaar |
| 3 | BMI < 30 (25-100 kg) |
| 4 | Voorgeschiedenis: geen diabetes (cave HLA-DR3 en -DR4), geen roken of ethylisme |
| 5 | Geen verlengde hypotensie (hoge dosissen noradrenaline) |
| 6 | Normale glucosespiegels |
| 7 | HLA-specifieke mismatches (1B+1DR) |
| 8 | Negatieve serologie voor hiv, HCV en HBsAG |
| 9 | Geen tekenen van pancreatitis, fibrose of sclerose |
| 10 | Koude-ischemietijd minder dan 12 uur, max. 24 uur |
| 11 | Vermijden van cerebrovasculaire doodsoorzaak |
| 12 | Gecalceïneerde vaten |

een stijging van de amylasemie bij veneuze trombose en een daling van de amylasemie bij arteriële trombose. Bij een veneuze trombose klaagt de patiënt van pijn door zwelling van de ent, dit in tegenstelling tot een arteriële trombose waarbij de patiënt geen abdominale last vertoont. De meest voorkomende oorzaken van trombose zijn resectie en hypercoagulabiliteit.

Een snelle en accurate herkenning van de eerste tekenen van pancreasresectie is de beste preventie voor trombose. Daarnaast zijn een adequate vulling van de patiënt, het toedienen van peroperatieve anticoagulatie en postoperatieve antiaggregantia, de pancreasent rechts implanten i.p.v. links en het vermijden van te uitgebreide vasculaire reconstructies belangrijk (15).

Zoals bij elke ingreep bestaat ook hier een bloedingsrisico, maar bij secure hemostase van de kleine bloedvaten rond de pancreas is dit te vermijden.

Eén op drie patiënten maakt na pancreastransplantatie ooit een pancreatitis door, gaande van een milde vorm met enkel hyperamylasemie tot een ernstige pancreatitis met pancreasabcedatie, necrose rond de ent met infectie en pseudocystevorming. De pancreatitis wordt veroorzaakt door ischemie-, preservatie- of reperfusiestoornissen, resectie of chirurgische manipulatie. Soms moet overgegaan worden tot resectie van de pancreas.

Bij optreden van een anastomoselek tussen het duodenum van de donor en het jejunum van de ontvanger ontstaan intra-abdominale abscessen met hoge koorts, leukocytose en hoge amylasemie. Behandeling bestaat uit het aanleggen van een roux-en-Y-reconstructie (16).

Ook acute of chronische resectie is een veelvoorkomende complicatie (60-80%). Bij SPK wordt vaak eerst de nierresectie gediagnosticeerd wegens de moeilijke monitoring van de donorpancreas. Men ziet hierbij een toename van de amylasemie en de lipasemie en pas in een later stadium een hyperglykemie. De diagnose wordt bevestigd door middel van biopsie van de pancreas; deze biopsie gebeurt zelden percutaan gezien de lokaliseringsdiepte in het kleine bekken, waardoor overgegaan moet worden naar een open procedure (17).

4% van de donorpancreassen zal nooit werken na transplantatie („primary non-function”).

Naast deze pancreastransplantgerelateerde complicaties zijn er nog de risico's op complicaties die voor-

komen bij alle orgaantransplantaties, zoals posttransplantatie-infecties en door immunosuppressie geïnduceerde maligniteiten. Gezien een darmanastomose en immunosuppressienood wordt peroperatief een cefalosporine naast een imidazoolderivaat, ganciclovir en fluconazol toegediend.

In het *UZ Gent* vertoonden zes van de 86 getransplanteerde patiënten een vasculaire complicatie waarbij veneuze trombose ten gevolge van resectie het meest voorkwam. Dertien patiënten maakten een episode van pancreatitis door en zestien patiënten werden opgenomen met een episode van resectie. Acht patiënten vertoonden een vertraagde entfunctie en bij zes patiënten werd een entpancreatectomie uitgevoerd wegens veneuze trombose op resectie.

Immunosuppressietherapie

Bij inductie worden naast calcineurineremmers (tacrolimus), mycofenolaat mofetil en corticoïden, ook anti-lymfocytair immunoglobulinen of anti-IL2R toegevoegd gedurende 4 dagen wegens de verhoogde immunogeniteit van het pancreastransplantaat (18).

In vele centra wordt somatostatine toegediend gedurende de eerste week na de operatie om ernstige pancreatitis te vermijden, maar in een kleine prospectieve studie in ons centrum kon dit niet worden aangetoond (19).

De onderhoudsimmunosuppressieve therapie voor pancreastransplantatie is vergelijkbaar met de onderhoudstherapie voor niertransplantatie en bestaat klassiek uit tacrolimus gecombineerd met mycofenolaat mofetil en corticoïden. De corticoïdentherapie wordt snel afgebouwd en na 4 weken reeds gestopt. Om hyperstimulatie van het orgaan te vermijden wordt aan de patiënt gedurende 1 jaar een lage dosis langwerkende insuline toegediend.

Welke zijn de resultaten op lange termijn?

De 1-jaarsoverleving van de pancreasent bij een SPK bedraagt 95%, bij een PTA 78% en bij een PAK 74% (door immunisatie voordien). De 2-jaarsoverleving van een pancreasent bij SPK bedraagt toch nog 84%. Een pancreasent heeft een gemiddelde levensduur van 10 jaar. De 2-jaarsoverleving van een patiënt met een SPK bedraagt 95% en de 2-jaarsoverleving van de niertransplant bij een SPK bedraagt 92% (20).

In het *UZ Gent* werden dus zes van de 86 pancreassen verwijderd tussen de 7e dag en het 5e jaar na transplantatie wegens vasculaire trombose op resectie (93% van de pancreassen is heden nog functioneel). De perioperatieve mortaliteit bedroeg 0%. De late mortaliteit bedroeg 4,6% (vier patiënten) na een mediane follow-up van 4 jaar. De doodsoorzaken waren sepsis op een diabetische voet en intra-abdominale infectie met vorming van een pseudoaneurysma op een vasculaire anastomose.

Besluit

Bij goede indicatiestelling en met een optimale donorpancreas kan het leven van een type 1-diabetespatiënt na pancreastransplantatie drastisch veranderen. Zeker in geval van diabetische nefropathieangiosclerose bij een jonge patiënt is het tegenwoordig niet meer verantwoord een nier te transplanteren zonder pancreas.

Dankwoord

In het bijzonder willen wij onze transplantatiecoördinatoren bedanken voor hun enthousiaste hulp bij het opzoeken van een aantal gegevens, noodzakelijk voor dit artikel.

Abstract

Pancreas transplantation: state-of-the-art

The ideal therapy for a type I diabetes patient implies to provide a regulated insulin excretion responding to the ever changing needs of the patient and allowing a sustained normalisation of blood glucose without hypo- or hyperglycemia. Transplantation of functional islet tissue – specifically pancreas and islet transplantation – is the only available therapy which can achieve sustained normoglycemia.

For the allocation of those organs, Belgium depends on Eurotransplant. Over the last year, 20 pancreas organs were transplanted in Belgium simultaneously with a kidney (SPK), while 56 pancreata used for an entire pancreas transplantation alone or an islet transplantation.

A pancreas transplantation requires a strict donor and acceptor selection, accurate surgery and a multidisciplinary follow-up.

The acceptor is screened in the same way as for other organ transplantations. Only diabetes type I patients younger than 60 y are considered as acceptors.

Even the donor has to meet certain criteria: age below 45 y, if possible not death by intracranial bleeding, no trauma to the pancreas and no haemodynamic instability before dying.

The pancreas is a solid organ with the highest risk of complications (rejection and thrombosis). A 2 yr pancreas graft survival of 84% in SPK can be obtained when adequate indications for transplantation are fulfilled and complications early detected.

Literatuur

1. KELLY WD, LILLEHEI RC, MERKEL FK, IDEZUKI Y, GOETZ FC. Allo-transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surg* 1967; 61: 827-837.
2. ROBERTSON RP, DAVIES C, LARSEN J, STRATTA R, SUTHERLAND DE. Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23: 112-116.
3. HARITOPoulos KN, HAKIM NS. Indications for kidney and pancreas transplantation and patient selection. In: Hakim N, Stratta R, Gray D, eds. *Pancreas and islet transplantation*. New York: Oxford University Press, 2002: 59-66.
4. VENSTROM JM, McBRIDE MA, ROTHER KI, HIRSCHBERG B, ORCHARD J, HARLAN D. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003; 290: 2817-2823.
5. GRUENNER RW, SUTHERLAND DE, NAJARIAN JS, DUNN DL, GRUENNER AC. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation* 1997; 64: 1572-1577.
6. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
7. LUZI L. Pancreas transplantation and diabetic complications. *N Engl J Med* 1998; 339: 115-117.
8. GIANNARELLI R, COPPELLI A, SARTINI M, et al. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transpl Int* 2005; 18: 619-622.
9. KENDALL DM, ROONEY DP, SMETS YF, SALAZAR BOLDING L, ROBERTSON RP. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 249-257.
10. FREZZA EE, CORRY RJ. Donor management and selection for pancreas transplantation. In: Hakim N, Stratta R, Gray D, eds. *Pancreas and islet transplantation*. New York: Oxford University Press, 2002: 79-88.
11. KRIEGER NR, ODORICO JS, HEISEY DM, et al. Underutilization of pancreas donors. *Transplantation* 2003; 75: 1271-1276.
12. BERNEY T, MALAISE J, MOREL P, et al. Impact of HLA matching on the outcome of simultaneous pancreas-kidney transplantation. Euro-SPK Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 2): ii48-ii53, ii62.
13. KRISHNAMURTHI V, BARTLETT ST. Surgical techniques of pancreas transplantation. In: Hakim N, Stratta R, Gray D, et al. *Pancreas and islet transplantation*. New York: Oxford University Press, 2002: 115-124.
14. CARPENTIER A, PATTERSON BW, UFFELMAN KD, et al. The effect of systemic versus portal insulin delivery in pancreas transplantation on insulin action and VLDL metabolism. *Diabetes* 2001; 50: 1402-1413.
15. TROPFMANN C, GRUENNER AC, BENEDETTI E, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 285-316.
16. PIRSCH JD, ODORICO JS, D'ALESSANDRO AM, KNECHTLE SJ, BECKER BN, SOLLINGER HW. Posttransplant infection in enteric versus bladder-drained simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66: 1746-1750.
17. KLASSEN DK, WEIR MR, CANGRO CB, BARTLETT ST, PAPADIMITRIOU JC, DRACHENBERG CB. Pancreas allograft biopsy: safety of percutaneous biopsy-results of a large experience. *Transplantation* 2002; 73: 553-555.
18. KUYPERS DR, MALAISE J, CLAES K, et al. Secondary effects of immunosuppressive drugs after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Euro-SPK Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 2): ii33-ii39, ii62.
19. HESSE UJ, MEESTER D, TROISI R, CATHENIS K, LAMEIRE N, DE HEMPTINNE B. The use of low dose octreotide prophylaxis in pancreatic transplants with enteric drainage. Results of a prospective randomized single center trial. *Clin Transpl* 2005; 19: 299-303.
20. Data from the UNOS (United network for organ sharing) and the IPTR (international pancreas transplant registry). www.unos.org/data – www.iptr.umm.edu