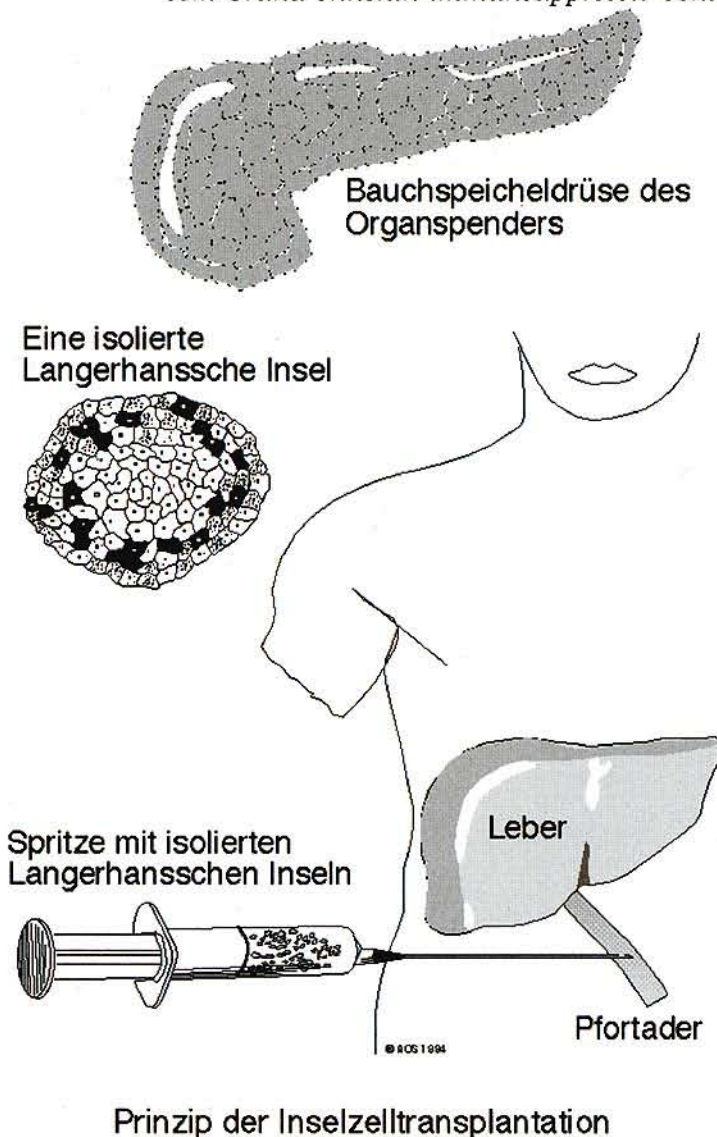


Inselzelltransplantation bei Typ-1-Diabetes mellitus

Eine Alternative zur Transplantation der Bauchspeicheldrüse

Bei der Jugendform der Zuckerkrankheit, dem sogenannten Typ-1-Diabetes, gibt es nur ein Therapieverfahren, das ohne das Spritzen von Insulin einen normalen Blutzuckerspiegel wiederherstellen kann: der Ersatz der erkrankten Inselzellen der Bauchspeicheldrüse durch Transplantation gesunder Inselzellen oder der gesamten Bauchspeicheldrüse. Der damit verbundene Nachteil ist eine lebenslange immunsuppressive Behandlung des Empfängers mit allen ihren potentiellen Risiken. Daher stellt sich die Indikation zur Transplantation der Bauchspeicheldrüse oder der Inselzellen gegenwärtig fast nur bei Typ-1-Diabetikern mit chronischer Niereninsuffizienz und Dialysebehandlung oder Patienten, die bereits eine Niere transplantiert bekommen haben und aus diesem Grund ohnehin immunsuppressiv behandelt werden.



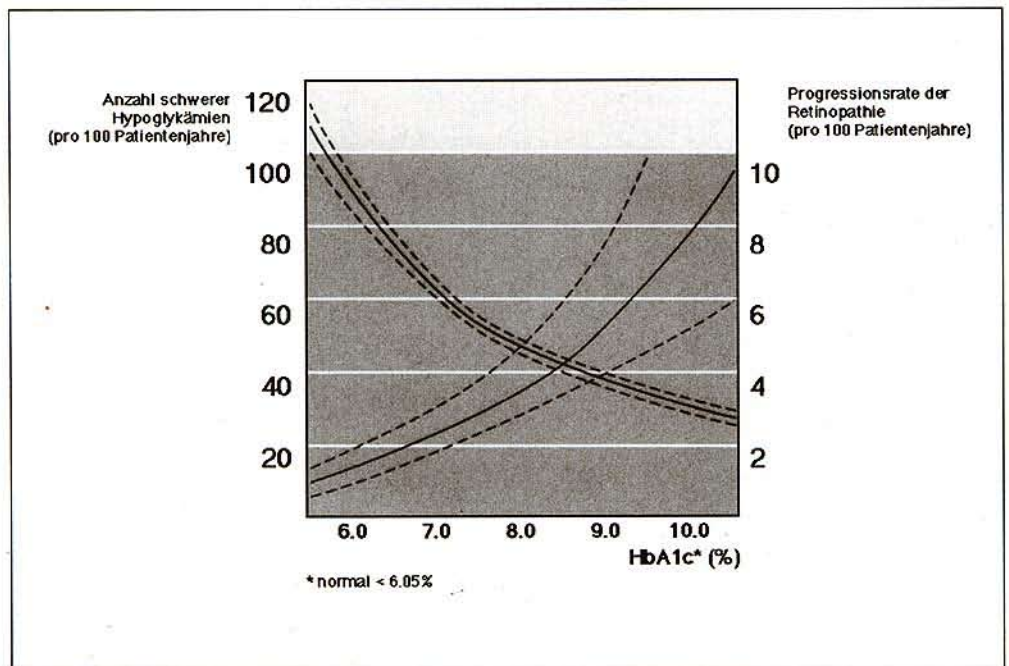
Neuere Untersuchungen zeigen, daß durch eine Transplantation der Bauchspeicheldrüse das Fortschreiten diabetischer Sekundärkomplikationen doch gehemmt und wahrscheinlich eine längere Lebenserwartung dieser Patienten erreicht wird. Unbestritten ist der immense Gewinn an Lebensqualität. Die Transplantation der gesamten Bauchspeicheldrüse ist aber komplikations- und risikobehaftet, die Transplantation der Inselzellen dagegen ein kleiner Eingriff und risikoarm. Sie bietet außerdem den Vorteil, daß der Reiz, den die Inselzellen auf das Immunsystem ausüben, im Labor zuvor abgeschwächt werden kann. Damit könnte die Indikation zur Inselzelltransplantation erweitert werden auf Typ-1-Diabetiker vor der chronischen Niereninsuffizienz einschließlich diabetischer Kinder. Diese Patienten stellen die eigentliche Zielgruppe für diese Behandlungsmethode dar.

Bisher wurden Inselzelltransplantationen aber meist nur simultan mit

oder nach einer Nierentransplantation durchgeführt. Dabei hat die Entwicklung der letzten fünf Jahre gezeigt, daß hiermit auch beim Menschen prinzipiell eine Insulinunabhängigkeit erzielt werden kann, auch wenn dies bisher nur in wenigen Fällen längerfristig gelang. Die gegenwärtige Situation der klinischen Inselzelltransplantation bei Typ-1-Diabetes mellitus wird auf der Grundlage des in Gießen geführten Internationalen Transplantationsregisters berichtet und um die eigenen Erfahrungen am Zentrum Gießen ergänzt.

In der Bundesrepublik Deutschland leiden nach Schätzungen anhand von Krankenkassendaten gegenwärtig etwa vier Millionen Menschen an der Zuckerkrankheit Diabetes mellitus, wovon nach neueren Berechnungen etwa 175.000 Patienten an der Jugendform der Zuckerkrankheit erkrankt sind, einem sogenannten Typ-1-Diabetes. Die Sterblichkeit der Diabetiker wird entscheidend von den Sekundärkomplikationen an Herz- und Gefäßsystem, Nieren, Augen und Nervensystem beeinflusst, wobei die Zahl der Todesfälle bis zum 50. Lebensjahr bei Typ-1-Diabetikern fünfmal höher ist als bei Stoffwechselfgesunden. Nach einer dänischen Untersuchung leben 40 Jahre nach Diagnosestellung nur noch 42 Prozent der Typ-1-Diabetiker und nur die Hälfte dieser Patienten bleibt von Sekundärkomplikationen verschont. 25 Jahre nach der Erkrankung leiden 48 Prozent an Nierenschäden, wobei dann gegenüber Nicht-Diabetikern die Sterblichkeit für Männer elfmal und für Frauen 18 mal erhöht ist. Eine prospektive Studie an 28 deutschen Dialysezentren ergab, daß knapp ein Viertel der in den Jahren 1985 bis '87 neu in Dialyseprogramme eingetretenen Patienten Diabetiker waren, mit einem Anteil von einem Drittel für Typ-1-Diabetes. Von den Diabetikern unter den Dialysepatienten verstarben in einem Beobachtungszeitraum von nur 45 Monaten bereits 43 Prozent der Typ-1-Diabetiker, mehrheitlich an Herz-Kreislauf-Krankheiten.

Diesem Szenario steht die Hoffnung entgegen, durch eine intensivierte Insulintherapie und verbesserte Stoffwechseleinstellung die Ma-



nifestation und den Verlauf von Sekundärkomplikationen günstig zu beeinflussen. Sowohl eine Meta-Analyse, in der verschiedene europäische Studien zusammengefaßt wurden, als auch die Ergebnisse einer prospektiven US-amerikanisch/kanadischen Studie an einer Vielzahl von Behandlungszentren haben gezeigt, daß durch intensivierte Insulintherapie, Schulung und Selbstkontrolle mit nachfolgend verbesserter Stoffwechseleinstellung Veränderungen an der Netzhaut des Auges und Schäden an Nieren und Nervensystem signifikant verzögert werden können.

Allerdings gilt dies nicht mehr für fortgeschrittene Organschäden, und es wurde im Mittel auch nur eine Senkung, aber keine Normalisierung des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) erreicht, das als Indikator für die Stoffwechseleinstellung dient. Die Zahl der schweren Fälle von Unterzuckerung verdreifachte sich unter der intensivierten Insulintherapie, und bei kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion traten vermehrt Fälle von Übersäuerung des Blutes auf (Ketoazidose). Das therapeutische Fenster zwischen

ausreichend guter Einstellung des glykosylierten Hämoglobins und dem gesteigerten Risiko eines Unterzuckerungsschocks ist sehr eng (Abbildung 2).

Beim Diabetes sind die insulinproduzierenden Inselzellen der Bauchspeicheldrüse schwer erkrankt. Der biologische Ersatz des Inselapparats durch eine Transplantation der gesamten Bauchspeicheldrüse oder der Inselzellen ist gegenwärtig das einzige Therapieverfahren, mit dem unabhängig von Insulininjektionen eine Normalisierung des Blutzuckerspiegels und des glykosylierten Hämoglobins ohne Gefahr einer Unterzuckerung erreicht werden kann.

Die Transplantation der Bauchspeicheldrüse

Die amerikanische Diabetesgesellschaft ADA hat in einem kürzlich erschienen Positionspapier festgehalten, daß eine erfolgreiche Transplantation der Bauchspeicheldrüse die Lebensqualität der Patienten entscheidend verbessert: Es sind keine Insulininjektionen mehr notwendig, häufige Blutzucker-Selbstkontrollen können entfallen, Diätrestriktionen können gelockert werden und aku-

Abbildung 2: Das Problem der intensivierten Insulintherapie ist ein enges therapeutisches Fenster zwischen ausreichend guter Einstellung des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) und ansteigendem Risiko der Unterzuckerung (Hypoglykämie).

Tabelle 1

Weltstatistik der Transplantation von Bauchspeicheldrüsen mit den Ergebnissen der zwischen dem 1. Oktober 1987 und 31. Mai 1995 durchgeführten 5.546 Transplantationen.

Kategorie	Anzahl (Patienten bzw. Transplantationen)	1-Jahresüberlebens-/funktionsrate (Prozent)
gleichzeitig Bauchspeicheldrüse und Niere		
Patienten	4358	91
Niere	4303	84
Bauchspeicheldrüse	3974	74
• Ableitung des Ductus pancreaticus in die Blase	3438	76
• Ableitung des Ductus pancreaticus in den Darm	185	59
• Ductusobliteration (nur Europa)	266	64
Bauchspeicheldrüse nach der Niere (nur USA)	252	54
Bauchspeicheldrüse alleine (nur USA)	184	52

te Komplikationen sind nicht mehr zu erwarten.

Einschränkend wird aber festgestellt, daß eine Prävention oder eine Hemmung der zunehmenden Sekundärkomplikationen und ein lebensverlängernder Effekt durch eine Transplantation der Bauchspeicheldrüse bisher nicht streng bewiesen sind, obwohl gerade in jüngster Zeit einige Daten über günstige Langzeiteffekte auf Netzhautveränderungen und Nierenschäden zusammengekommen sind. Auch scheint bei Diabetikern auf diese Weise eine Sklerose der Nierenkörperchengefäße (Glomerulosklerose) in transplantierten Nieren verhindert werden zu können. Nach gemeinsamer Transplantation von Niere und Bauchspeicheldrüse wurde auch eine längere Lebenserwartung der Patienten beobachtet als nach alleiniger Nierentransplantation mit Insulintherapie.

Mögen manche Kritiker diese Resultate noch nicht überzeugen, so ist doch der überragende Gewinn an Lebensqualität durch die Unabhängigkeit von Insulininjektionen – und von der Dialyse – nach einer kombinierten Transplantation von Niere und Bauchspeicheldrüse für den Patienten entscheidend (Abbildung 3). Sehr deutlich wird dies durch eine größere Untersuchung an Diabetikern zur Lebensqualität nach erfolgreicher beziehungsweise durch technisches Versagen oder frühe Abstoßung primär nicht erfolgreicher Transplantation der Bauchspeichel-

drüse: Selbst die Patienten mit funktionslosem Transplantat würde zu 86 Prozent einer ihnen nahestehenden Person, falls diese ebenfalls Diabetiker wäre, zu diesem großen operativen Eingriff raten.

Nach der Weltstatistik des Internationalen Pankreas Transplantationsregister in Minneapolis wurde zwischen dem 1. Oktober 1987 und 31. Mai 1995 insgesamt 5.546 mal eine Bauchspeicheldrüse transplan-

tiert. Nach gleichzeitiger Transplantation von Bauchspeicheldrüse und Niere beträgt demnach die Ein-Jahres-Überlebensrate der Patienten 91 Prozent, für die allein transplantierte Niere 84 Prozent und für die allein transplantierte Bauchspeicheldrüse 74 Prozent. Als überlegene Technik erwies sich die in der überwiegenden Zahl durchgeführte Drainage des Ductus pancreaticus in die Harnblase. In den USA wurden auch

Abbildung 3:
Prinzip der kombinierten Transplantation von Bauchspeicheldrüse und Niere

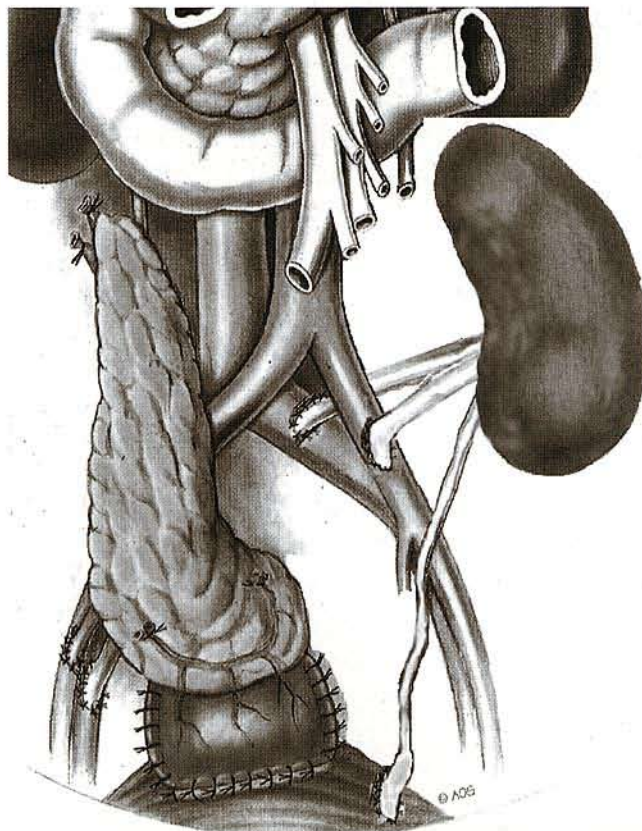


Tabelle 2

Statement der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) zu den potentiellen Vorteilen einer Inselzelltransplantation bei Diabetes mellitus

Die Inselzelltransplantation hat gegenüber der Transplantation der Bauchspeicheldrüse entscheidende Vorteile:

- kleiner und ungefährlicher Eingriff zur Implantation
- Veränderung der Immuneigenschaften im Labor vor der Transplantation
- Verkapselung vor der Transplantation
- Transplantation von Bauchspeicheldrüsen-Inselzellen tierischer Herkunft möglich, die in nahezu unbegrenzter Anzahl zur Verfügung stehen

Bauchspeicheldrüsen nach der Niere transplantiert oder Bauchspeicheldrüsen alleine ohne gleichzeitige oder vorherige Nierentransplantation mit Ein-Jahres-Funktionsraten der Bauchspeicheldrüse von allerdings nur 54 bzw. 52 Prozent (Tabelle 1). Gegenwärtig scheint sich ein Wandel in der Operationstech-

nik zurück zur Drainage in den Darm zu vollziehen.

Nach dem jetzigen Stand sollte bei Typ-1-Diabetikern mit chronischem Nierenversagen dann die Indikation zur Transplantation der Bauchspeicheldrüse gestellt werden, wenn Indikation und Kriterien zur Nierentransplantation erfüllt sind, der Pa-

tient größere Probleme mit der Insulintherapie hat und die Doppeltransplantation kein unvertretbar höheres Risiko für diese Patienten bedeutet. Für Typ-1-Diabetiker, die sich noch nicht im Stadium des chronischen Nierenversagens befinden, stellt sich die Indikation zur Transplantation der Bauchspeicheldrüse unter Abwägung des Risikos der erfolgreichen Unterdrückung der Abwehrreaktionen und des individuellen Risikos, überhaupt Komplikationen der Niere zu erleiden, nur im Falle häufiger und schwerer Stoffwechsellentgleisungen, schwerer psycho-emotionaler Belastungen durch die Insulintherapie und Therapieversagen, wobei im Einzelfall eine vorherige multidisziplinäre Beurteilung der Situation und Indikation zu erfolgen hat. Transplantationen der Bauchspeicheldrüse sollten aber nur an Kliniken der Maximalversorgung mit etablierten Nierentransplantationsprogramm und adäquater medizinischer und psychosozialer Betreuung der transplantierten Patienten durchgeführt werden.

Die amerikanische Diabetesgesellschaft ADA unterstützt in den allgemeinen Empfehlungen ihres Positionspapiers nachdrücklich Bestrebungen, ausreichend menschliche Bauchspeicheldrüsen für klinische und Forschungszwecke verfügbar zu machen und fordert von den Kostenträgern, für Transplantationen bei Einhaltung der geschilderten Qualitätskriterien und nach korrekter Indikationsstellung aufzukommen.

Die ADA unterstreicht in ihren Empfehlungen aber auch die – gegenüber einer alleinigen Nierentransplantation – größeren Risiken der kombinierten Bauchspeicheldrüsen-Nieren-Transplantation: chirurgische Komplikationen, Verstärkung von Bewegungsstörungen des Magen-Darm-Trakts, häufigere Nierenabstoßungskrisen, längere Aufenthaltszeiten im Krankenhaus, häufi-

gere ambulante oder stationäre Wiedereinweisung. Sie betont die entscheidenden Vorteile der Inselzelltransplantation (Tabelle 2).

Die Inselzelltransplantation

Vor mehr als hundert Jahren und nahezu dreißig Jahre vor Entdeckung des Insulins erfolgte am 12. Dezember 1893 in Bristol in England die erste, der wissenschaftlichen Welt mitgeteilte, klinische Transplantation von Fragmenten der Bauchspeicheldrüse bei einem Diabetiker. Zwei Jahre zuvor hatte Oskar Minkowski in der Berliner Klinischen Wochenschrift seinen am 18. Dezember 1891 im naturwissenschaftlich-medizinischen Verein zu Straßburg gehaltenen Vortrag veröffentlicht, in dem er mitteilte, daß er erstmals durch Transplantation von Pankreasstückchen außerhalb des

Bauchraums bei Hunden die Entstehung eines Diabetes nach Entfernen der Bauchspeicheldrüse verhindern konnte.

Die Inselzelltransplantation (Abbildung Seite 5) hat sich daran zu messen, ob mit ihr eine Stoffwechsellnormalisierung und Insulinunabhängigkeit erreicht werden kann, günstige Effekte auf diabetische Sekundärkomplikationen zu erwarten sind, sich die Lebensqualität der Patienten verbessert und ihre Lebenserwartung verlängert. Seit der ersten erfolgreichen experimentellen Transplantation isolierter Inseln der Bauchspeicheldrüse bei diabetischen Ratten hat dieses Therapieverfahren in einer langen Beweisführung über zwanzig Jahre im Tierexperiment an Nagern und größeren Säugetieren eindrucksvoll diese Kriterien erfüllt. Sekundärkomplika-

tionen konnten nicht nur durch frühe Inselzelltransplantationen verhindert, sondern bereits bestehende Schäden teilweise noch zurückgebildet werden. In direkten experimentellen Vergleichsstudien war die konventionelle Insulintherapie trotz vergleichbarer Effekte auf die kurz- und mittelfristige Stoffwechselein- stellung im Hinblick auf den Ver- lauf von diabetischen Sekundärkom- plikationen unterlegen.

Die im gleichen Zeitraum parallel laufenden klinischen Versuche mit der Transplantation von isolierten Langerhansschen Inseln bei diabe- tischen Patienten waren lange Zeit wenig überzeugend und sind erst jüngst von Erfolg im Sinne einer länger anhaltenden Insulinunabhängig- keit gekrönt worden. Bis einschließ- lich 31. Dezember 1995 sind im In- seltransplantationsregister, das in

Gießen geführt wird, 270 Fälle von Transplantationen Langerhansscher Inseln aus Gewebe von erwachsenen Spendern bei Typ-1-Diabetikern erfaßt worden (Tabelle 3).

Die hundertjährige Geschichte der klinischen Inselzelltransplantation läßt sich in drei Abschnitte auftei- len. In den ersten Fällen bis 1968 erfolgte die Transplantation von aus- schließlich mechanisch gewonne- nen Fragmenten der Bauchspeichel- drüse. Nach der im Tierexperiment erarbeiteten Isolierung Langerhans- scher Inseln mit Hilfe des Enzyms Kollagenase wurde in den nachfol- genden Jahren von 1974 bis etwa Mitte der achtziger Jahre versucht, mit Hilfe der sogenannten end- point-Kollagenase-Isolierung Inseln aus menschlichen Bauchspeichel- drüsen zu isolieren. Doch die Aus- beute des Verfahrens war sehr be-

grenzt, nur in drei von 55 Fällen wurde eine meist nur kurzfristige In- sulinunabhängigkeit erreicht. An- haltende, exakt dokumentierte Transplantationserfolge ließen sich damit aber nicht erzielen. Durch die bahnbrechende Weiterentwicklung der Kollagenasemethode zu einem automatisierten, kontinuierlichen Verdauungs-/Filtrationsverfahren durch die Arbeitsgruppe in St. Lou- is lassen sich heutzutage auch aus menschlichen Bauchspeicheldrüsen ausreichend Langerhanssche Inseln isolieren (Abbildung 4 auf Seite 17). Inzwischen konnte bei 27 Patienten das maximale Therapieziel Insulin- unabhängigkeit erreicht werden (Ta- belle 4 auf Seite 17).

Eine wichtige Erkenntnis konnte aus der sorgfältigen Analyse aller dem Register gemeldeten Fälle ge- wonnen werden. Danach sind gun-

stige Voraussetzungen für eine erfolgreiche Inselzelltransplantation bei Typ-1-Diabetikern, daß die gespendete Bauchspeicheldrüse weniger als acht Stunden außerhalb des Körpers verbringt, eine Inselzellmasse von mehr als 6.000 Inseläquivalenten pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers, die Leber als Implantationsort, die über die Portalvene erreicht werden kann, und eine gelungene Suppression des Immunsystems. In diesen Fällen kann man mit bis zu dreißig Prozent Insulinunabhängigkeit nach einem Jahr rechnen. Der längste Fall von Insulinunabhängigkeit nach Inselzelltransplantation von fremden Spendern bei Typ-1-Diabetikern erstreckt sich über bisher mehr als vier Jahre.

Inselzelltransplantation am Zentrum Gießen

Nach mehr als zwanzigjährigen experimentellen Vorarbeiten, in den letzten Jahren unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie, konnte mit Hilfe von Eurotransplant in Leiden, der Deutschen Stiftung Organtransplantation in Neu-Isenburg, des Klinikums der Universität Gießen und in der letzten Phase mit Unterstützung durch die Kostenträger ein klinisches Inselzelltransplantationsprogramm an unserer Klinik etabliert werden. Bei unterschiedlichen Indikationen und Vorliegen bestimmter Kriterien führten wir bis zum 13. Januar 1998 den Eingriff bei 52 Typ-1-Diabetikern durch (Tabelle 5). Dabei stammten – bis auf fünf Ausnahmen in der Frühphase unseres Programms – die isolierten Inselzellen jeweils aus einer einzigen gespendeten Bauchspeicheldrüse. Die Transplantationen erfolgten in vier verschiedenen Empfängerkategorien: Typ-1-Diabetiker mit gleichzeitiger Nierentransplantation, Jahre zuvor erfolgter Nierentransplantation bzw. Lebertransplantation oder als alleinige Inselzelltransplantation bei Typ-1-Diabetikern mit Wahrnehmungsstörungen der Unterzuckerung oder Gegenregulationsstörungen.

In Kooperationen mit den Universitäten von Stockholm, Würzburg und Gent wurden Inselzelltransplan-

tationen bei Typ-1-Diabetikern vorgenommen bzw. in Fällen von Diabetes, der durch Entfernung der Bauchspeicheldrüse ausgelöst wurde. Dabei wurden die gespendeten Bauchspeicheldrüsen nach Gießen verbracht, die Langerhansschen Inseln isoliert, in Medium zurücktransportiert und dem Empfänger im jeweiligen Zentrum transplantiert.

In der Folge werden die Resultate einer einjährigen Verlaufsbeobachtung der ersten 24 an unserem Zentrum Transplantierten berichtet.

Insel-nach-Nieren-Transplantation

In einer ersten Phase wurden Langerhanssche Inseln aus Bauchspeicheldrüsen von Erwachsenen ausschließlich Typ-1-Diabetikern übertragen, denen mindestens sechs Monate zuvor eine Niere transplantiert worden war.

Gründe, eine Inselzelltransplantation nach bereits erfolgter Nierentransplantation vorzunehmen, sind – neben dem Gewinn an Lebensqualität durch die angestrebte Insulin-

Tabelle 3

Anzahl der Inselzelltransplantationen zwischen 1974 und 1995 bei Typ-1-Diabetes weltweit

Institution Inselzelltransplantation/ Inselisolierung	Jahr der Transplantation							Summe
	74-90	90	91	92	93	94	95	
Minneapolis	24	1	3	5	5	2	10	50
Pittsburgh	-	7	5	3	3	4	3	25
St. Louis	13	3	3	2	4	2	-	27
Gießen	-	-	-	1	5	5	12	23
Mailand	1	4	3	1	4	4	4	21
Miami	5	4	2	1	1	1	6	20
Genua	13	-	-	-	-	-	-	13
Berlin (Charité)	8	-	-	-	-	-	-	8
Zürich	8	-	-	-	-	-	-	8
Detroit	7	-	-	-	-	-	-	7
Edmonton	2	2	-	1	-	1	1	7
Paris	3	3	1	-	-	-	-	7
Oxford	-	-	1	1	1	1	2	6
Perugia	2	1	1	-	-	2	-	6
Madrid	-	-	-	2	1	1	2	6
Brüssel	-	-	-	-	-	1	4	5
Odense/Mailand	-	-	-	-	-	-	5	5
London (Ontario)/St. Louis	-	2	1	1	-	-	-	4
San Francisco/LA	-	-	-	-	1	1	1	3
Leicester	-	-	2	1	-	-	-	3
Los Angeles (St. Vincent)	-	-	-	-	2	1	-	3
Hannover	2	-	-	-	-	-	-	2
Los Angeles (UCLA-VA)	-	-	-	2	-	-	-	2
Innsbruck/Mailand	-	-	-	-	-	-	2	2
Berlin (Moabit)	1	-	-	-	-	-	-	1
Heidelberg/Gießen	1	-	-	-	-	-	-	1
Charlestown	-	-	1	-	-	-	-	1
Homburg an der Saar	-	-	-	-	1	-	-	1
Padua/Verona	-	-	-	-	1	-	-	1
London (Ontario)	-	-	-	-	-	1	-	1
Omaha	-	-	-	-	-	1	-	1
Summe	90	27	23	21	29	28	52	270

unabhängigkeit – ein vielleicht besserer Schutz der Transplantatniere vor einem Befall mit diabetischer Sklerose der Nierenkörperchengefäße und eine mögliche Verlängerung der Lebenserwartung. So konnten bei Biopsien von Transplantatnieren bei Diabetikern nach zwei bis vier Jahren bereits typische Zeichen einer diabetischen Sklerose der Nierenkörperchengefäße und kleinster Arterien gefunden werden. In zwei Vergleichsstudien über zwei bis drei Jahre waren solche Veränderungen nach Nierentransplantation und konventioneller Insulintherapie, jedoch nicht nach gleichzeitiger Trans-

plantation von Niere und Bauchspeicheldrüse nachzuweisen. Auch scheint die Lebenserwartung der Patienten nach gleichzeitiger Transplantation von Niere und Bauchspeicheldrüse größer zu sein als nach alleiniger Nierentransplantation mit Insulintherapie. Schließlich ist die Transplantation der Bauchspeicheldrüse mit einer entscheidenden Verbesserung der Lebensqualität verknüpft.

Nach intensiven Vorbereitungen konnten wir am 26. November 1992 erstmals in Deutschland und im Bereich von Eurotransplant eine Transplantation isolierter Inseln aus einer

Bauchspeicheldrüse eines Erwachsenen bei einer 37jährigen Typ-1-Diabetikerin vornehmen. Ihr Diabetes bestand seit dem 15. Lebensjahr – dauerte also schon 22 Jahre. Sie zeigte keine Insulineigensekretion mehr, die Netzhaut der Augen war verändert und schon mehrfach mit Lasertherapiert worden, sie war auf einem Auge erblindet, zeigte Schäden am Nervensystem, eine Niere war als Lebendspende von der Mutter vier Jahre zuvor transplantiert worden, es gab keinen Hinweis auf eine abgelaufene Infektion mit Cytomegalie-Viren.

Der Reinheitsgrad der Inselpräparation betrug 92 Prozent, die Lebensfähigkeit der Zellen 89 Prozent, die Insulinsekretion auf einen Glukosestimulus stieg auf das 4,6 bis 5,9fache an, die Inselzellen wurden für viereinhalb Tage bei 22 °C kultiviert. Alle Inselzellen wurden aus einem einzigen Spenderorgan von einer 26jährigen Spenderin isoliert, die durch Hirnblutung gestorben war. Die Inseln wurden vom Radiologen nach perkutaner Punktion durch die Leber hindurch in die Portalvene unter Lokalanästhesie über einen Katheter innerhalb einer halben Stunde in die Leber einge-

Tabelle 4:

Erfolgreiche Inselzelltransplantationen mit nachfolgender Insulinunabhängigkeit bei Typ-1-Diabetikern

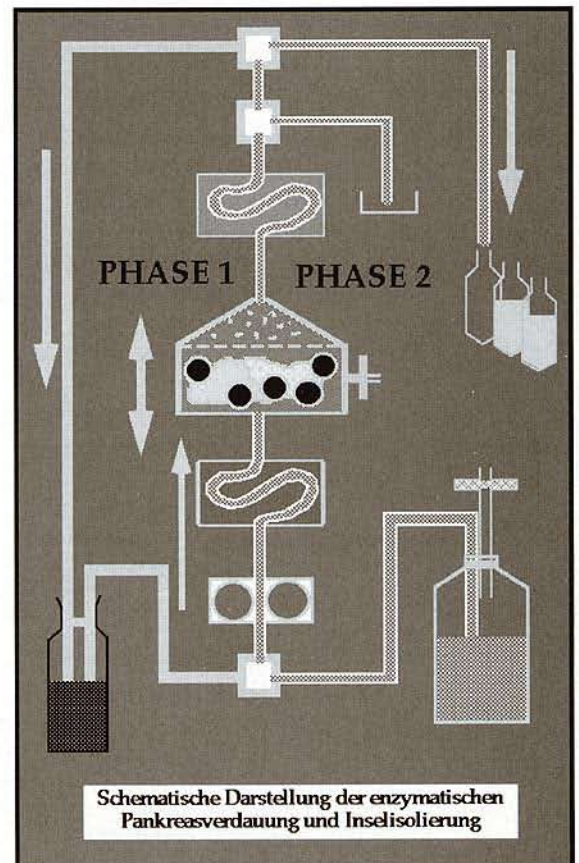
• Anzahl aller Fälle von 1974 bis 1995	270
• Anzahl der 1:1-Transplantationen	199
• insulinunabhängig (alle)	27 von 270
• insulinunabhängig nach mehr als einem Jahr	14 von 27
• insulinunabhängig nach 1:1-Transplantation	14 von 199
• insulinunabhängig nach mehr als einem Jahr und 1:1-Transplantation	6 von 14
• längster Verlauf bei Insulinunabhängigkeit	vier Jahre

Tabelle 5

Klinische Inselzelltransplantationen am Zentrum Gießen im Zeitraum vom 26. November 1992 bis 13. Januar 1998 (Transplantationsdatum)

Inselzelltransplantationen (gesamt)	52
• mit Jahre zuvor erfolgter Nierentransplantation	19
• mit gleichzeitiger Nierentransplantation	27
• alleinige Inselzelltransplantation	5
• mit zuvor erfolgter Lebertransplantation	1
in Zusammenarbeit mit (gesamt)	6
• Stockholm	
mit gleichzeitiger Nierentransplantation	2
mit Jahre zuvor erfolgter Nierentransplantation	2
• Würzburg	
mit gleichzeitiger Lebertransplantation	1
• Gent	
Eigentransplantation	1

Abbildung 4



schwemmt. Das Vorgehen nach dem Gießener Protokoll ist in Abbildung 5 illustriert.

Insgesamt wurden an unserem Zentrum in Gießen bis heute bei 17 Personen in ähnlicher Weise Inselzellen transplantiert. Bei 14 von diesen 17 Patienten liegen nunmehr die Ein-Jahres-Verläufe vor.

Bei allen Patienten konnte eine primäre Inselzellfunktion erreicht werden. Ein Versagen des Inselzell-

transplantats trat in sechs Fällen nach 16 bis 301 Tagen ein. Ein Patient verstarb bei erhaltener Inselzellfunktion an einem klinisch stummen Herzinfarkttrückfall. In den verbleibenden sieben Fällen hält die Inselzellfunktion nun mehr als ein Jahr an. Drei Patienten wurden nach jeweils 280, 382 und 400 Tagen insulinunabhängig und können seither auf Insulininjektionen verzichten. Die übrigen vier Patienten haben ei-

nen deutlich niedrigeren Insulintagesbedarf als zuvor: durchschnittlich 29 gegenüber früher 50 Einheiten pro Tag. In allen Fällen, auch denen mit Inselzelltransplantatversagen, blieb die Funktion der Transplantatniere erhalten.

Gleichzeitige Insel-Nieren-Transplantation

In dieser Empfängergruppe haben wir im Zeitraum zwischen dem

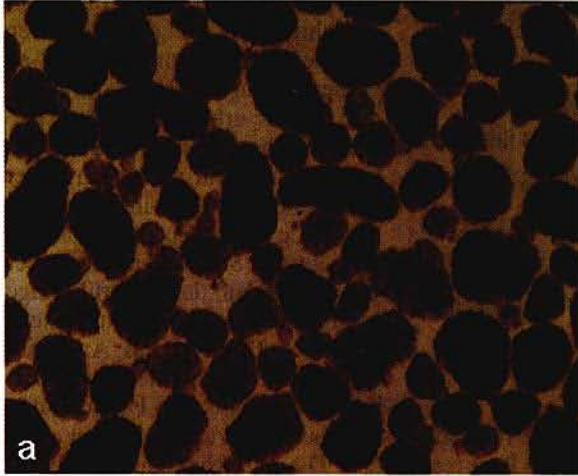


Abbildung 5:
Darstellung des Vorgehens bei der Inselzelltransplantation am Zentrum Gießen
a) reine Präparation von isolierten Langerhansschen Inseln des Menschen
b) perkutane Punktion der Portalvene durch die Leber hindurch in Lokalanästhesie vor der Inselzellimplantation

Care for Life - Eine Initiative stellt sich vor

Die Initiative CARE FOR LIFE wurde von dem pharmazeutischen Unternehmen Rhône-Poulenc Rorer ins Leben gerufen. Von dem Gedanken getragen, nicht nur durch Forschung in Klinik und Praxis dem Erhalt und der Wiederherstellung der Gesundheit zu dienen, sollte mit diesem Forum Patienten und Ärzten die Möglichkeit zum Austausch von Erfahrungen und Anliegen geboten werden. Zielsetzung war es dabei, auf dem Gebiet der Thromboembolie-Prophylaxe durch Kommunikation sowie umfassende Information Aufklärungsarbeit zu leisten und so Lebensqualität zu sichern.

1994 konnte anlässlich des Dresdner Ärztekongresses erstmals in einem „Patientenzelt“ diesem Gedanken Rechnung getragen werden. Eine Runde von Fachleuten - Mediziner, Krankenkassenbeauftragte sowie Arzneimittelhersteller - beantworteten Fragen zum Thema Gesundheit und erörterten mit Patienten deren Nöte, Wünsche und Hoffnungen.

Die Einbeziehung aller Beteiligten - dazu zählen vor allem Ärzte, Angehörige der Pflegeberufe, Patienten sowie Vertreter der Krankenkassen und der Gesundheitspolitik - in einen medizinischen Dialog, soll mit dazu beitragen, die Qualitätsstandards in der medizinischen Versorgung zu sichern und damit den Patientenschutz zu erhöhen. Dieser Dialog wird intensiv fortgesetzt.

Managed Care in Deutschland: BARMER-Engagement zur Optimierung der Diabetiker-Versorgung

Beim Diabetes mellitus ist die Lücke zwischen dem medizinischen Kenntnisstand und der von den Patienten täglich erfahrenen Versorgungsqualität so groß wie bei kaum einer Krankheit. Wird in der Routinebetreuung an den falschen Stellen gespart, entstehen für Patienten zusätzliche Gesundheitsrisiken und für die Krankenkasse wird es richtig teuer: Augenleiden, Erblindung, koronare Herzkrankheit, Herzinfarkte und Schlaganfälle, „diabetische Füße“ und Amputationen, sowie terminales Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit gehören zu den Folgeschäden einer chronisch schlecht eingestellten Stoffwechsellage beim Diabetes.

Die Folgen einer lückenhaften Informationslage bei Ärzten und Patienten sowie mangelhafter Koordination zwischen den Versorgungspartnern: Über 28.000 diabetes-bedingte Amputationen im Jahr, davon über 90% bei Typ-II-Diabetikern, mit geschätzten Kosten von 75.000 DM je Fall. Der Anteil diabetes-bedingter Dialysefälle steigt; er beträgt rund 60% aller neuen Dialysefälle. Kosten: rund 80.000 DM pro Patient und Jahr. Die gefürchteten Spätfolgen sind jedoch bei einer qualitativ verbesserten Versorgung keineswegs unvermeidlicher Bestandteil des natürlichen Krankheitsverlaufes.

Strategie der BARMER: Fallmanagement zwischen Hausarzt- und Schwerpunktpraxis

Ansätze zur Verbesserung müssen im Bereich der ambulanten Versorgung gefunden werden. Die BARMER wird dazu alle neuen Möglichkeiten der Vertragsgestaltung nutzen, insbesondere die §§ 63ff (Modellverträge) des fünften Sozialgesetzbuches (dem rechtlichen Rahmen für die Beziehungen zwischen Kassen und Leistungserbringern).

Als Grundvoraussetzungen zur Verbesserung des Therapieerfolgs werden dabei angesehen: 1. die *Schulung der Patienten*, um sie zum verantwortlichen Umgang mit ihrer Krankheit zu befähigen und 2. eine regelmäßige Kontrolle wichtiger Risikoindikatoren (wie z.B. HbA1c, Mikroalbuminurie, Blutdruck, Augenhintergrund und Füße) sowie eine bessere Dokumentation des Behandlungsverlaufs *durch den Arzt*. Dokumentation ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn auch geeignete Schlußfolgerungen daraus gezogen werden.

Die Vertragsgestaltung zielt deshalb auf eine *geregelt* Zusammenarbeit zwischen dem *Hausarzt*, der insbesondere für Typ-II-Diabetiker noch immer große Bedeutung hat, und der von einem Diabetologen geführten *Schwerpunktpraxis*. Gemeinsam werden die jeweiligen Zuständigkeitsbereiche vereinbart: Die Basisversorgung obliegt dem Hausarzt, der aufgrund definierter Kriterien an die Schwerpunktpraxis überweist, z.B. bei chronisch überhöhten Blutzuckerwerten über zwei Quartale, gemessen durch zwei konsekutive HbA1c-Werte über 8%. Die Schwerpunktpraxis übernimmt die Versorgung von „Problemfällen“ nur zeitweilig. Ihre unmittelbaren Versorgungsaufgaben bestehen in der Einstellung insulinpflichtiger Diabetiker und der Betreuung von Pumpenpatienten und Schwangeren. Darüber hinaus steht sie der hausärztlichen Versorgung vor allem konsiliarisch zur Seite.

Durch diese Zusammenarbeit, die u.a. eine regelmäßige Aufarbeitung der Verlaufsdokumentation in einem von der Schwerpunktpraxis geleiteten Qualitätszirkel vorsieht, soll letztlich auch die *Qualifikation der Hausärzte* verbessert und der Abwanderung von Diabetikern in Schwerpunktpraxen bzw. der regelmäßigen Inanspruchnahme vermeidbarer stationärer Behandlung entgegengewirkt werden.

Diese inhaltlichen Ziele müssen durch ein *geeignetes Vergütungssystem* gefördert werden. In den laufenden Verhandlungen mit den Kassenärztlichen Vereinigungen wird deshalb über ein völlig *neues Honorarmodell* beraten, das Zusammenarbeit und Ergebnisorientierung explizit belohnt. Ein Teil der Honorarsumme wird darin der Gemeinschaft aus Hausärzten und Schwerpunktpraxis zur Verfügung gestellt und kommt den Versorgungspartnern der Qualitätsgemeinschaft Diabetes jeweils entsprechend der Erfüllung ihrer definierten Aufgaben zugute.

Weitere Informationen zu diesem Thema erhalten Sie in der Abteilung medizinisch-wissenschaftliche Grundsatzfragen der BARMER Ersatzkasse, 42271 Wuppertal (<http://www.barmer.de>).

Managed Care bedeutet sinngemäß „geführte Versorgung“: Der Kostenträger setzt Versorgungsziele und übernimmt die betriebswirtschaftliche Führung (das Management) des medizinischen Leistungsgeschehens. In den USA wird dies durch selektive Verträge und Behandlungsleitlinien erreicht. Ziel ist es, das Handeln der einzelnen Leistungsanbieter so aufeinander abzustimmen, daß die Patienten jeweils mit einem gesicherten Qualitätsstandard auf die wirtschaftlichste Art behandelt werden.

Fallmanagement heißt: Das Behandlungsgeschehen einzelner Patienten(gruppen) wird im Rahmen einer definierten Versorgungskette „geführt“, die Tätigkeiten der beteiligten Leistungserbringer werden dabei auf der Basis medizinisch wie ökonomisch optimaler Behandlungsstrategien abgestimmt. Durch gezielte Verträge werden die Patienten in den jeweils geeigneten Arztpraxen, Krankenhäusern oder Reha-Einrichtungen behandelt. Chronische Krankheiten wie Diabetes eignen sich besonders gut für den Einsatz von Fallmanagement-Verfahren.

15. Oktober 1994 und dem 1. Dezember 1997 bei insgesamt 27 Patienten mit einer Niere innerhalb von wenigen Tagen auch Inselzellen vom gleichen Spender über die Portalvene in die Leber transplantiert. Auch bei diesen Empfängern konnte eine primäre Inselzellfunktion in allen Fällen erzielt werden. Bei zehn Patienten liegt nunmehr der Ein-Jahres-Verlauf vor. Ein Patient hat nach dem 83. Tag bei wiederholter Cytomegalie-Viruserkrankung die Inselzellfunktion verloren, die transplantierte Niere weist aber eine unverändert gute Funktion auf. In den verbleibenden acht Fällen hält die Inselzellfunktion nun mehr als ein Jahr an. Vier Patienten wurden nach 300 bis 550 Tagen insulinunabhängig und können seither auf Insulininjektionen verzichten. Die übrigen Patienten haben einen deutlich niedrigeren Insulintagesbedarf als vorher (durchschnittlich 18 gegenüber

früher 38 Einheiten pro Tag). In allen Fällen – auch dem einen Fall von Inselzelltransplantatversagen – blieb die Funktion der Transplantatniere erhalten.

In einer ersten kontrollierten Studie mit gleichzeitiger Insel-Nieren-Transplantation bei acht Typ-1-Diabetikern und acht vergleichbaren Typ-1-Diabetikern, bei denen eine Niere transplantiert wurde, zeigte sich, daß das glykosylierte Hämoglobin nach kombinierter Transplantation um nahezu zwei Prozent besser eingestellt war (6,1 gegenüber 7,9 Prozent) und keiner der Patienten Unterzuckerungskrisen erlitt, wohingegen in der nur nierentransplantierten Kontrollgruppe die Anzahl der schweren Unterzuckerungsschocks bei weiterhin durchschnittlich 2,6 Episoden pro Jahr lag.

Um unsere Erfahrung mit kombinierter Insel-Nieren-Transplantation und Insel-nach-Nieren-Transplanta-

tion bei Typ-1-Diabetikern zusammenzufassen: Wir konnten die Erfolgsrate gegenüber den bisherigen Erfahrungen anderer Zentren eindrucksvoll verbessern (Abbildung 6).

Insel- und Lebertransplantation

In dieser Empfänger-kategorie erhielt an unserem Zentrum bislang ein Patient ein Inselzell-Transplantat, bei dem zwei Jahre vor der Inselzelltransplantation eine fremde Leber übertragen worden war. Auch hier wurde eine primäre Inselzellfunktion erreicht und der Insulintagesbedarf nahm deutlich ab. Vor und nach der Inselzelltransplantation bestand eine völlig normale Funktion der zuvor transplantierten Leber.

Inselzelltransplantation alleine

Die eigentliche Zielgruppe der klinischen Inselzelltransplantation sind Typ-1-Diabetiker vor der chronischen Niereninsuffizienz. In den Monaten Februar bis April 1995 führten wir weltweit erstmals bei fünf nicht dialysepflichtigen oder nierentransplantierten Typ-1-Diabetikern mit schwerer Neigung zu Unterzuckerung bzw. defekter Gegenregulation eine Transplantation fremder Inselzellen durch. Unter Verwendung eines neuartigen Immunsuppressionsprotokolls konnte in allen Fällen eine primäre Inselzellfunktion etabliert werden. Eine Patientin wurde für vierzehn Tage insulinunabhängig, zwei weitere Pa-

JUSTUS-LIEBIG-
UNIVERSITÄT
GIESSEN

Prof. Dr. Reinhard G. Bretzel

Inselzelltransplantationszentrum
Medizinische Klinik III und Poliklinik
Rodthohl 6
35385 Gießen
Telefon (0641) 99-4 28 42
Fax (0641) 99-4 28 49

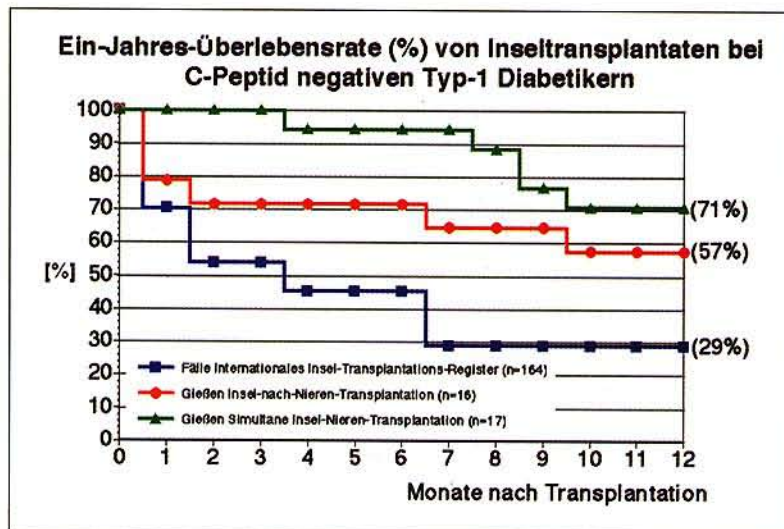


Abbildung 6

tientinnen hatten einen Rest-Insulinbedarf von vier Einheiten täglich. Nach Absetzen jeglicher Immunsuppression 30 Tage nach der Transplantation ging die Inselzellfunktion jedoch bei allen Patienten verloren. Interessant ist aber, daß die Wahrnehmungsfähigkeit für Unterzuckerungen und die gegenregulatorische Freisetzung von Katecholaminen wiederhergestellt wurde

Schlußfolgerungen und Perspektiven

Gegenwärtige Zielgruppe unter den Diabetikern sind in Analogie zur Indikation für eine Transplantation der Bauchspeicheldrüse dialysebehandelte Typ-1-Diabetiker, für die eine Indikation zur Nierentransplantation besteht oder solche Patienten, bei denen bereits eine Niere transplantiert wurde. Für diese Indikationen könnte in der nächsten Zeit die Inselzelltransplantation die bisherige Transplantation der gesam-

ten Bauchspeicheldrüse ablösen oder zumindest ergänzen, an deren während der vergangenen fünf bis zehn Jahre erzielten Erfolge sie sich andererseits aber auch messen lassen muß. Für diese Indikation stehen genügend Organe zur Verfügung, sofern, wie an unserem Zentrum erreicht, aus einer Bauchspeicheldrüse genügend Inselzellen isoliert werden können.

Ein wesentlich höherer Organbedarf entsteht dann, wenn die Indikation auf Typ-1-Diabetiker vor Beginn des chronischen Nierenversagens erweitert wird, was einen Engpaß in der Verfügbarkeit von Spenderbauchspeicheldrüsen nach sich zöge. Eine Lösung des Problems bestünde in der Transplantation von tierischen Inselzellen, wobei am ehesten an Inselzellpräparationen aus Schweinebauchspeicheldrüsen zu denken ist, die praktisch unbegrenzt verfügbar sind und in der Kälte konserviert werden können.

Der Ausgang der gegenwärtigen Diskussion um eine Übertragung potentiell für den Menschen pathogener Keime und zur Klärung dieser Fragen sicher noch notwendiger Untersuchungen muß abgewartet werden. Weitere Perspektiven liegen in der Züchtung von Betazellen aus Precursorzellen (Tabelle 6).

Dabei wird man, wie auch im Falle der Verwendung von Inselzellen fremder menschlicher Spender, mit dem zweiten größeren Problem der Inselzelltransplantation konfrontiert, der Transplantatabstoßung. Solange zu deren Verhinderung eine lebenslange Immunsuppression erforderlich ist, sind die Risiken einer Immunsuppression gegen das Risiko dieser Patienten ohne Niereninsuffizienz, überhaupt diabetische Sekundärkomplikationen zu entwickeln, sehr sorgfältig abzuwägen.

Daher wird bei Patienten ohne Niereninsuffizienz gegenwärtig der biologische Ersatz des Inselapparates – zur Zeit noch ausschließlich in Form der Transplantation der Bauchspeicheldrüse – nur dann vorgenommen, wenn ernsthafte Probleme des Diabetes die potentiellen Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie übersteigen.

Andererseits würde diese Patientenklientel von einer Inselzelltransplantation am meisten profitieren und stellt die eigentliche Zielgruppe der Zukunft für die Behandlungsmethode dar. Der wahrscheinlich attraktivste Bestandteil des Konzeptes der Inselzelltransplantation und der gegenüber einer Transplantation der gesamten Bauchspeicheldrüse langfristig wohl entscheidende Vorteil besteht nun darin, daß bei Inselzellen vor der Transplantation der Reiz abgeschwächt werden kann, den sie auf das Immunsystem ausüben, eine Implantation in immunologisch privilegierte Orte die höchst interessante Möglichkeit einer Immuntoleranzinduktion eröffnet und fremde menschliche oder tierische Inselzellen, mikro- oder makroverkapselt transplantiert, den Immunattacken des Empfängerorganismus entzogen werden können. Diese Methoden wurden im Tierexperiment bereits mit großem Erfolg angewandt. Die Übertragbarkeit in die klinische Situation ist aber noch weitgehend ungeklärt und wird ge-

Tabelle 6

Perspektiven der Inselzelltransplantation – Quellen der Inselzellen –

- Betazellvermehrung durch Differenzierung von duktalem pankreatischen Precursor-Zellen oder Replikation präexistenter Betazellen
- Xenotransplantation von fetalen, neonatalen oder adulten Schweineinseln
- Xenotransplantation von Inseln transgener Schweine
- Gentechnologische Herstellung von artifiziellen Betazelllinien

genwärtig am präklinischen Großtiermodell als Zwischenstufe überprüft.

Die Möglichkeiten des Konzeptes Inselzelltransplantation sind klinisch noch lange nicht ausgeschöpft. Die Hoffnungen liegen kurzfristig unter anderem in intelligenten Protokollen zur Etablierung einer Immuntoleranz (Tabelle 7), der Anwendung steroidfreier und Ver-

meidung potentiell diabetiserzeugender Immunsuppressiva, der Verkapselung Langerhansscher Inseln und – längerfristig – der gentechnologischen Modifizierung von Inselzellen erwachsener Schweine oder Verwendung von Bauchspeicheldrüseninseln aus gentechnologisch gezüchteten, „humanisierten“ Schweinen. Eine Inselzelltransplantation ohne oder mit vielleicht nur zeitlich

begrenzter Immunsuppression des Empfängers wäre auch bei Typ-1-Diabetikern ohne Niereninsuffizienz einschließlich diabetischer Kinder ohne Einschränkungen anwendbar und würde einen enormen Zuspruch finden. Es bleibt jedoch die Aufgabe der Kliniker, die Inselzelltransplantation bei Diabetikern in Studien an vielen Zentren und im direkten Vergleich mit der intensivierten Insulintherapie und weiteren Interventionen, wie Bluthochdrucktherapie sowie Proteineinschränkungen beim Essen unter Meiden von Nikotin, auf den Prüfstand zu nehmen. Dieser Vergleich muß unter den Gesichtspunkten Stoffwechsellnormalisierung, Prävention und Hemmung fortschreitender Sekundärkomplikationen und der Arterienverkalkung, einer Kosten-Nutzen-Analyse und im Hinblick auf Lebensqualitätssteigerung und Lebensverlängerung geführt werden. •

[Literatur kann bei den Verfassern erfragt werden.]

Tabelle 7

Perspektiven der Inselzelltransplantation

– Immuntoleranzinduktion –

- temporäre systemische Gabe von anti-CD4 / anti-CD45 monoklonalen Antikörpern
- systemische Gabe von CTLA4-Immunglobulin
- Intrathymale Transplantation von Inseln oder Spenderantigenen
- Co-Transplantation von Knochenmarkstammzellen des Spenders
- Viraler und ballistischer Gentransfer zur lokalen Expression von immunregulatorischen, anti-inflammatorischen oder apoptose-induzierenden Proteinen und Zytokinen in Inseln oder durch co-transplantierte „Bystander“-Zellen (z.B. Myoblasten, Sertoli-Zellen)