

# Aktueller Stand der Inselzelltransplantation

## Neue Behandlungsverfahren bei Typ-1-Diabetes mellitus

Mathias D. Brendel, Michael Eckhard, Reinhard G. Bretzel

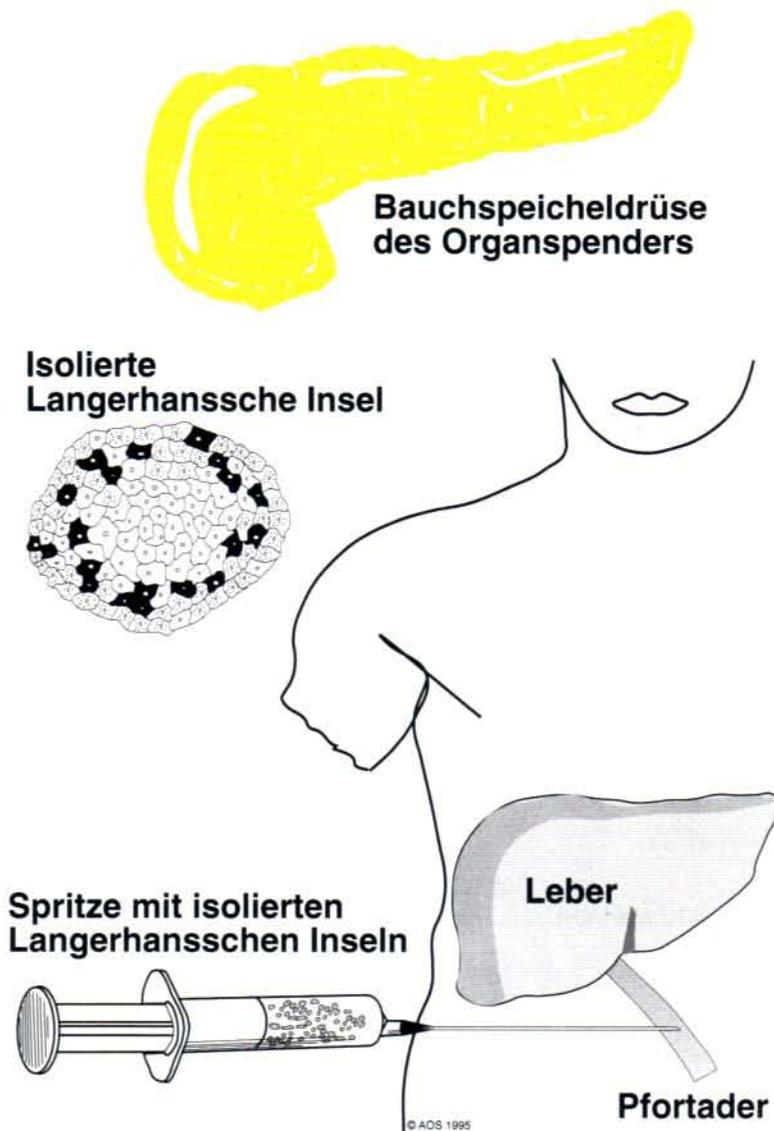


Abb. 1 Prinzip der Inselzelltransplantation

Der biologische Ersatz des erkrankten Inselapparates durch Pankreasorgan- oder Inselzelltransplantation ist gegenwärtig das einzige Therapieverfahren, mit dem sich bei Typ-1-Diabetes mellitus Insulinunabhängigkeit und Normoglykämie erzielen läßt. Der damit verbundene Nachteil ist eine lebenslange immunsuppressive Behandlung des Empfängers mit allen ihren potentiellen Risiken. Daher stellt sich die Indikation zur Pankreasorgan- oder Inselzelltransplantation gegenwärtig nahezu ausschließlich bei Typ-1-Diabetikern mit chronischer Niereninsuffizienz und Dialysebehandlung, die auf ein Nierentransplantat warten oder bereits nierentransplantiert sind und aus diesem Grunde ohnehin immunsuppressiv behandelt werden müssen. In Gießen wurden bisher weltweit die meisten Inselzelltransplantationen bei Typ-1-Diabetes mellitus durchgeführt.

Neuere Untersuchungen zeigen, daß durch eine Pankreasorgantransplantation langfristig die Progression diabetischer Sekundärkomplikationen gehemmt und eine längere Lebenserwartung dieser Patienten erreicht wird. Der immense Gewinn an Lebensqualität ist unbestritten. Die Pankreastransplantation ist aber komplikations- und risikobehaftet, die Inselzelltransplantation ein kleiner Eingriff und risikoarm. Letztere bietet zudem den Vorteil, daß die Immunogenität und Antigenität der Inseln vor der Transplantation *in vitro* abgeschwächt werden kann, eine Immuntoleranzinduktion oder eine Verkapselung und damit eine Transplantation allogener oder xenogener Inseln ohne oder mit nur temporärer immunsuppressiver Behandlung des Empfängers, wie tierexperimentell gezeigt, auch in der klinischen Situation denkbar ist (Tab. 1). Damit könnte die Indikation zur Inselzelltransplantation auf Typ-1-Diabetiker vor der chronischen Niereninsuffizienz einschließlich diabetischer Kinder erweitert werden. 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 vergangenen fünf Jahre gezeigt, daß hiermit auch beim Menschen prinzipiell eine Insulinunabhängigkeit erzielt werden kann, wenn dies bisher auch nur in wenigen Fällen längerfristig gelang. Die gegenwärtige Situation der klinischen Inselzelltransplantation bei Typ-1-Diabetes mellitus wird auf der Grundlage einer aktuellen Analyse des in Gießen geführten Internationalen Inseltransplantations Registers (ITR) berichtet und um die eigenen Erfahrungen am Zentrum Gießen ergänzt.

Sowohl eine Meta-Analyse über verschiedene randomisierte europä-

ische Studien als auch die Ergebnisse der prospektiven DCCT-Multicenterstudie in den USA und Kanada haben belegt, daß durch intensivierte Insulintherapie, Schulung und Selbstkontrolle mit nachfolgend verbesserter Stoffwechseleinstellung das Auftreten und die Progression von Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie signifikant verringert werden. Allerdings gilt dies nicht mehr für fortgeschrittenere Organläsionen; es wurde im Mittel auch nur eine Senkung, aber keine Normalisierung des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) erreicht, und die Zahl schwerer Hypoglykämien verdreifachte sich unter der intensivierten Insulintherapie bzw. nahm um durchschnittlich 9 Episoden pro 100 Patientenjahre zu, und es traten vermehrt Ketoazidosen in den Fällen von kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion auf. Das therapeutische Fenster zwischen ausreichend guter HbA1c-Einstellung und gesteigertem Hypoglykämierisiko ist sehr eng. Der biologische Ersatz des erkrankten Inselzellapparates durch Pankreasorgan- oder Inselzelltransplantation ist demgegenüber gegenwärtig das einzige Therapieverfahren mit dem sich von Insulininjektionen unabhängig eine Normoglykämie und Normalisierung des glykosylierten Hämoglobins ohne Gefahr einer Hypoglykämie erreicht werden kann.

#### Inselzelltransplantation bei Patienten mit Typ-1-Diabetes Mellitus

Die Inselzelltransplantation (Abb. 1) 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 des Patienten verbessert und seine Lebenserwartung verlängert. Seit der ersten

erfolgreichen experimentellen Transplantation isolierter Pankreasinseln bei diabetischen Ratten hat dieses Therapieverfahren in einer langen Beweisführung über 20 Jahre im Tierexperiment an Nagern und größeren Säugetieren eindrucksvoll diese Kriterien erfüllt. Sekundärkomplikationen konnten nicht nur durch frühe Inselzelltransplantation verhindert, sondern bereits bestehende Läsionen teilweise noch zurückgebildet werden. In direkten experimentellen Vergleichsstudien war die konventionelle Insulintherapie trotz vergleichbarer Effekte auf die kurz- und mittelfristige Stoffwechseleinstellung im Hinblick auf den Verlauf von diabetischen Sekundärkomplikationen unterlegen.

Die im gleichen Zeitraum parallel laufenden klinischen Versuche mit der Transplantation von isolierten Langerhansschen Inselzellen bei diabetischen Patienten waren lange Zeit wenig überzeugend und sind erst jüngst von Erfolg – im Sinne des Erreichens einer länger anhaltenden Insulinunabhängigkeit – gekrönt worden. Auf verschiedene Übersichtsarbeiten und Berichte des von unserer Arbeitsgruppe in Gießen geführten Internationalen Inseltransplantationsregisters (ITR) darf hier verwiesen werden (1).

Bis zum 31. Dezember 2000 sind im Inseltransplantationsregister (ITR) 445 Fälle von Transplantationen Langerhansscher Inselzellen

#### • Pankreasinselzell- Transplantation hat gegenüber der Pankreastransplantation entscheidende Vorteile

- kleiner und ungefährlicher Eingriff zur Implantation
- Immunalteration *in vitro* vor Transplantation
- Verkapselung vor Transplantation
- Heterologe Transplantation von Pankreasinseln tierischer Herkunft möglich und in nahezu unbegrenzter Anzahl zur Verfügung stehend

Tabelle 1: Statement der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) zu den potentiellen Vorteilen einer Inselzelltransplantation bei Diabetes mellitus. (Nach ADA Diabetes Care 15: 1668-1672, 1992 und Diabetes Care 19 suppl. 1: S 39, 1996)



Mathias D. Brendel, Jahrgang 1962, studierte Humanmedizin und Philosophie in Berlin und Gießen und arbeitet seit 1986 an der Med. Klinik und Poliklinik III., zunächst im Rahmen der Promotionsarbeit über die Neuentwicklung einer Methode zur Isolierung und Funktion von Langerhanschen Inseln aus dem Rinderpankreas, nach Abschluß des Studiums seit 1989 als wissenschaftlicher Assistent der Klinik. Von 1991 bis 1994 erfolgte eine Tätigkeit als PostDoc und Senior Research Associate am Diabetes Research Institute der University of Miami, Florida, U.S.A., in der sich Dr. Brendel mit der Inseltransplantation am Großtiermodell (Hund) unter Entwicklung von monoklonalen Antikörpern und Knochenmarkstransplantation beim Menschen beschäftigte. 1995 kehrte Dr. Brendel an die Gießener Klinik zurück und ist hier seit 1996 als Koordinator der klinischen und experimentellen Inseltransplantation sowie im Bereich der endokrinologischen und Transplantationsambulanz an der Med. Klinik und Poliklinik III tätig. Für seine wissenschaftliche Arbeit wurde er mit dem Silvia-King-Preis und dem Innovationspreis Inseltransplantation der Deutschen Diabetes-Gesellschaft ausgezeichnet.

aus adultem Spendergewebe bei Typ-1-Diabetikern erfaßt (Tab. 2).

Die 100-jährige Geschichte der klinischen Inselzelltransplantation läßt sich in drei Abschnitte aufteilen. In den ersten Fällen bis 1968 erfolgte die Transplantation von ausschließlich mechanisch gewonnenen Pankreasfragmenten. Nach der im Tierexperiment erarbeiteten Isolierung Langerhanscher Inselzellen mit Hilfe des Enzyms Kollagenase wurde in den nachfolgenden Jahren von 1974 bis etwa Mitte der achtziger Jahre versucht, mit Hilfe der sogenannten „End-point“-Kollagenaseisolierung Inselzellen aus humanen Pankreata zu isolieren. Doch die Ausbeute des Verfahrens war sehr begrenzt, nur in drei von 55 Fällen wurde eine meist nur kurzfristige Insulinunabhängigkeit

erreicht, anhaltende, exakt dokumentierte Transplantationserfolge ließen sich damit aber nicht erzielen. Durch die bahnbrechende Weiterentwicklung der Kollagenasemethode zu einem automatisierten, kontinuierlichen Digestions-Filtrationsverfahren durch die Arbeitsgruppe in St. Louis lassen sich heutzutage auch aus humanem Pankreas ausreichend Langerhansche Inselzellen isolieren. Inzwischen konnte bei 51 Patienten das maximale Therapieziel Insulinunabhängigkeit erreicht werden (Tab. 3).

In einer detaillierten Analyse über 220 vor der Inselzelltransplantation C-Peptid negativen Typ-1-Diabetiker wurden Ein-Jahres-Raten von 96 % für das Patientenüberleben und von 37 % für erhaltene endokrine Betazellfunktion gefun-

den, definiert als basale C-Peptid-Sekretion 0,5 ng/mL. Die Ein-Jahres-Rate für Insulinunabhängigkeit betrug bei diesem Patientenkollektiv 7 %.

Eine wichtige Erkenntnis konnte aus der sorgfältigen Analyse aller dem Register gemeldeten Fälle gewonnen werden. Danach sind günstige Voraussetzungen für eine erfolgreiche Inselzelltransplantation bei Typ-1-Diabetikern eine kalte Ischämiezeit des Spenderpankreas von < 8 Stunden, eine Inselmasse von 6.000 Inseläquivalenten pro kg Körpergewicht des Empfängers, die Leber als Implantationsort (via Portalvene) und eine Induktionssimmunsuppression mit Anti-Lymphozyten- (ALG) oder Anti-Thymozytenglobulin (ATG). Neueste Beobachtungen lassen vermuten, daß der Inselzellbedarf zum Erreichen einer Insulinunabhängigkeit mindestens 9.000 Inseläquivalente pro kg Körpergewicht beträgt. Weiterentwicklungen der Immunsuppressionstherapie erlauben absehbar statt der Verwendung von ALG oder ATG den Einsatz von monoklonalen Antikörpern, d. h. eine den Patienten weniger belastende immunsuppressive Behandlung. Der längste Fall von Insulinunabhängigkeit nach allogener Inselzelltransplantation bei Typ-1-Diabetikern erstreckt sich über nahezu sechs Jahre.

### Inselzelltransplantationen am Zentrum Gießen

Nach mehr als 20jährigen experimentellen Vorarbeiten, unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Forschung und Technologie und in den letzten Jahren von der Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) sowie den National Institutes of Health (NIH, beide U.S.A.), konnte mit Hilfe von EU-ROTRANSPLANT in Leiden, der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) in Neu-Isenburg, des Klinikums der Universität Gießen und in der letzten Phase mit Unterstützung durch die Kostenträger ein klinisches Inselzelltransplantationsprogramm an unserer Klinik etab-

### Anzahl der Inselzelltransplantationen zwischen 1990 und 2000 bei Typ-1-Diabetes mellitus weltweit

Institution (Transplantation/Isolation)	Jahr der Transplantation											Σ
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	
1. Giessen	-	-	1	5	5	12	11	17	6	4	5	66
2. Milan	4	3	2	4	4	4	1	-	5	5	10	42
3. Minneapolis	1	3	5	5	2	10	5	1	-	-	3	35
4. Miami	4	2	1	1	1	6	2	-	3	5	7	32
5. Pittsburgh	7	5	3	3	4	3	1	-	-	-	-	26
6. Edmonton	2	-	1	-	1	1	-	-	-	5	10	20
7. Geneva	-	-	-	-	-	-	4	2	4	5	4	19
8. St. Louis	3	3	2	4	2	-	-	-	-	-	-	14
9. Brussels	-	-	-	-	1	3	3	3	?	?	?	10
10. Indianapolis	-	-	-	-	-	-	4	5	1	-	-	10
11. Madrid	-	-	2	1	1	2	2	-	-	-	-	8
12. Oxford	-	1	1	1	1	2	-	1	1	-	-	8
13. Stockholm/Giessen	-	-	-	-	-	-	2	2	1	2	-	7
14. Grenoble/Geneva (Gragil)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3	5
15. Odense/Milan	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	5
16. San Francisco/LA (UCLA-VA)	-	-	-	1	1	1	-	-	-	2	-	5
17. Buenos Aires	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	4
18. London (Ontario)/St. Louis	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	4
19. Perugia	1	1	-	-	2	-	-	-	-	-	-	4
20. Innsbruck/Milano	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	3
21. Leicester	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	3
22. Lille	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	3
23. Los Angeles (UCLA-VA)	-	-	2	-	-	-	1	-	-	-	-	3
24. Paris	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
25. Lyon (Gragil)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
26. Nantes	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	2
27. Strasbourg/Geneva (Gragil)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2
28. Berlin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
29. Bethesda (NIH)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
30. Charlestown	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
31. Chicago (NWH)	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
32. Chicago University	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
33. Harvard	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
34. Homburg (Saar)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
35. Omaha	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
36. Seoul	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
37. Zurich	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Σ	27	22	22	26	26	52	40	33	22	34	51	355
Anzahl der Transplantationen zwischen 1974 und 1989:												90
<b>Gesamtsumme:</b>												<b>Σ 445</b>

Tabelle 2

liert werden. Bei unterschiedlichen Indikationen und Vorliegen bestimmter Kriterien (Tab. 4) führten wir bis zum 8. Mai 2001 den Eingriff bei 69 Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus durch (Tab. 5). Dabei stammten bis auf wenige Ausnahmen die isolierten Inseln jeweils nur aus einem Spenderpankreas.

Die Transplantationen erfolgten in vier verschiedenen Empfänger-kategorien (Tab. 5) nach in-vitro-Qualitätskontrolle der isolierten Präparation: bei Typ-1-Diabetikern mit simultaner Nierentransplantation (SIK), Jahre zuvor erfolgter Nierentransplantation (IAK) oder Lebertransplantation (IAL) oder als alleinige Inselzelltransplantation (ITA) bei Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämiewahrnehmungs- und/oder Gegenregulationsstörungen. In Kooperationen mit den Universitäten von Stockholm, Berlin (RV), Lübeck, Gent und Würzburg wurden weitere Inselzelltransplantationen bei Typ-1-Diabetikern bzw. bei durch Pankreatektomie induziertem Diabetes vorgenommen (Tab. 5). Dabei wurden die Spenderpankrea nach Gießen verbracht, die Langerhansschen Inseln isoliert, in Medium zurücktransportiert und dem Empfänger im jeweiligen Zentrum transplantiert. Die Inselgabe erfolgt jeweils in enger

Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Radiologie über einen portalvenösen Katheter, der in örtlicher Betäubung nach CT-gesteuerter Punktion gelegt wird (Abb. 2 und Abb. 3). Die Inselzellübertragung belastet den Patienten kaum; eine alleinige Inseltransplantation könnte während eines nur zweitägigen stationären Aufenthaltes und in Zukunft vermutlich als ambulantes Behandlungsverfahren durchgeführt werden.

In der Folge werden die Resultate einer einjährigen Verlaufsbeobachtung der ersten 55 an unserem Zentrum inseltransplantierten Typ-1-Diabetiker berichtet.

### Insel-nach-Nieren-Transplantation (IAK) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus

Zunächst wurden Transplantationen von Langerhansschen Inselzellen aus Erwachsenenpankrea ausschließlich bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus mit mindestens sechs Monate zuvor bereits erfolgter Nierentransplantation (Empfängerkategorie „Islet-After-Kidney“ (IAK)) durchgeführt.

Gründe, eine Inselzelltransplantation nach bereits erfolgter Nierentransplantation vorzunehmen, sind neben dem Gewinn an Lebensqua-

• Anzahl aller Fälle von 1990 bis 31. Dezember 1999	304
• Institutionen:	
Giessen	61
Minneapolis	32
Mailand	30
Pittsburgh	26
Miami	24
Genf	16
St. Louis	14
Edmonton	12
Indianapolis	10
22 weitere Zentren	79
• Insulin-unabhängig $\geq$ 7 Tage (1990-1999):	51 / 304 (17%)
• Insulin-unabhängig nach $\geq$ 1 Jahr	28 / 275 (10%)
• Insulin-unabhängig nach 1:1 Tx $\geq$ 7 Tage (1990-1999):	19 / 180 (10%)
• Insulin-unabhängig nach 1:1 Tx nach $\geq$ 1 Jahr	11 / 172 (7%)
• Längster Verlauf bei Insulinunabhängigkeit	70 Monate

**Tabelle 3: Erfolgreiche Inselzelltransplantationen mit nachfolgender Insulinunabhängigkeit des Typ-1 diabetischen Empfängers (n=51 [17%] von 394 Transplantationen). (Nach Angaben der International Islet Transplant Registry ITR, Gießen)**

<b>Einschlusskriterien</b> (nur eines muß erfüllt sein)
1. Vorausgegangene (> 6 Monate) Nierentransplantation (IAK)
2. Präterminale/terminale Niereninsuffizienz (SIK)
3. Vorausgegangene andere Organtransplantation (z.B. Leber) oder Immunsuppression aus anderer Indikation
4. Schwerwiegende, häufige Hypoglykämien oder kardiale autonome Neuropathie im Rahmen einer selektierten klinischen Studie, (ITA)
<b>Ausschlusskriterien</b> (jedes der folgenden Kriterien bedeutet alleine eine Kontraindikation)
1. Alter weniger als 18 Jahre oder mehr als 65 Jahre
2. C-Peptid Restsekretion (Plasma C-Peptid 6 min. nach 1 mg Glukagon i.v. $\geq$ 0,2 ng/ml)
3. Kreatinin-Clearance weniger als 45 ml/min (außer bei SIK)
4. Portale Hypertension
5. Floride Infektionen, insbesondere auch Hepatitis B und C
6. Florides Ulcus ventriculi oder duodeni
7. Psychose
8. Noncompliance
9. Medikamenten- oder Drogenabusus
10. Malignom, falls nicht geheilt und rezidivfrei für mindestens 5 Jahre

**Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für eine Inselzelltransplantation am Zentrum Gießen bei Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus. Stand 2000.**

lität durch die angestrebte Insulinunabhängigkeit ein vielleicht besserer Schutz der Transplantatniere vor einem Befall mit diabetischer Glomerulosklerose und eine mögliche Verlängerung der Lebenserwartung. So konnten bei Biopsien von Transplantatnieren bei Diabetikern nach 2-4 Jahren bereits typische Zeichen einer diabetischen Glomerulosklerose und Arteriosklerose gefunden werden. In Vergleichsstudien über zwei bis drei Jah-



Reinhard G. Bretzel, Jahrgang 1946, studierte Humanmedizin in München und kam 1977 als wissenschaftlicher Assistent an die Gießener Universitätsklinik. Er arbeitet seit über 25 Jahren auf dem Gebiet der experimentellen Inseltransplantation. Aus der wissenschaftlichen Tätigkeit entstand die bislang in Deutschland einzige Arbeitsgruppe Klinische Inseltransplantation mit dem weltweit größten Inseltransplantationsprogramm. 1984 erfolgte die Habilitation, 1985 Ernennung zum Professor und Preis der Justus-Liebig-Universität Gießen für die Habilitationsschrift. Weitere Auszeichnungen für die diabetologisch-wissenschaftliche Tätigkeit umfassen den Ferdinand-Bertram Preis (1986) und den Forschungspreis der Bürger-Büsing-Stiftung (1999). Prof. Bretzel erhielt 1999 einen Ruf auf den Lehrstuhl für Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie an der Universitätsklinik Leipzig; im Rahmen der Rufabwehr erfolgte die Ernennung zum C4-Professor für Innere Medizin – Endokrinologie/Diabetologie am Universitätsklinikum Gießen. Seit 2001 leitet er hier als Direktor die Medizinische Klinik und Poliklinik III.

<b>• Anzahl Inseltransplantationen:</b>		<b>Gesamt</b>	<b>69</b>
<b>nach Kategorie:</b>		IAK	23
		SIK	40
		ITA	5
		IAL	1
<b>• Kollaborative Programme:</b>		<b>Gesamt</b>	<b>11</b>
<b>Stockholm</b>		IAK	2
		SIK	5
<b>Würzburg</b>		SIL	1
<b>Gent</b>		Auto	1
<b>Lübeck</b>		Auto	1
<b>Berlin (RV)</b>		Allo/Auto	1

**Transplantationskategorien:**  
 IAK=Insel nach Niere, SIK=simultane Insel/Niere, ITA=Insel alleine, IAL=Insel nach Leber, SIL= simultane Insel/Leber

**Tabelle 5: Klinische Inseltransplantationen, Zentrum Gießen im Zeitraum vom 26. November 1992 bis 08. Mai 2001**

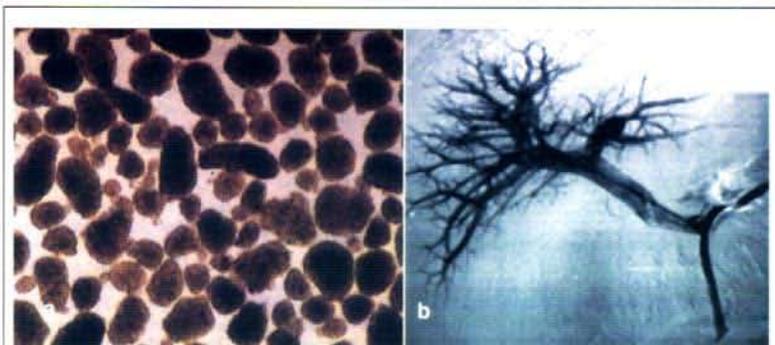
<b>• SIK (n = 35)</b>		<b>Ein-Jahres-Überlebensrate</b>	
• Patienten	35 / 35	(100 %)	
• Niere	34 / 35	(97 %)	
• Inseln	30 / 35	(86 %)	
• Insulin-Unabhängigkeit	6 / 35	(17 %)	
<small>(am Tag 249, 312, 361, 363, 503, 547 nach Inseltransplantation)</small>			
<b>• IAK (n = 21)</b>			
• Patienten	19 / 21	(90 %)	
• Niere	19 / 19	(100 %)	
• Inseln	9 / 19	(47 %)	
• Insulin-Unabhängigkeit	4 / 19	(21 %)	
<small>(am Tag 280, 382, 382, and 400 nach Inseltransplantation)</small>			
<b>Weltweite Fälle ohne Gießen (ITR, Tx-Dat. 1990-98)</b>			
• SIK (n = 131)	Inseln	50 / 131	(38 %)
	Insulin-Unabhängigkeit	9 / 131	(7 %)
• IAK (n = 89)	Inseln	30 / 89	(34 %)
	Insulin-Unabhängigkeit	6 / 89	(7 %)

**Tabelle 6: Ein-Jahres-Resultate der SIK- und IAK-Transplantationen bei Patienten mit Typ-1 Diabetes am Zentrum Gießen im Vergleich zu Daten aus der Internationalen Insel-Transplantations-Registry (ITR)**

re waren solche Veränderungen nach Nierentransplantation und konventioneller Insulintherapie, jedoch nicht nach Nierentransplantation mit Pankreastransplantation nachzuweisen. Im weiteren ist die Lebenserwartung der Patienten nach Pankreas-Nierentransplantation größer als nach alleiniger Nierentransplantation und Insulintherapie. Analog ist auch von einer optimierten Stoffwechseleinstellung durch

Bis auf drei Patienten in der Frühphase des Programms konnte bei allen Patienten eine primäre Inselfunktion (basales C-Peptid 0,5 ng/mL nach zwei Wochen post-Tx) erreicht werden. Ein Inseltransplantatversagen (basales C-Peptid < 0,5 ng/mL) trat in 8 Fällen nach 16-301 Tagen ein. In 9 Fällen hält die Inselfunktion nun mehr als ein Jahr an, die basalen C-Peptid-Werte liegen im Mittel bei 1,6 ng/mL, das

HbA1c bei 6,9 %. Vier Patienten wurden nach jeweils 280, 382, 382 und 400 Tagen insulinunabhängig und können seither auf Insulininjektionen verzichten. Die übrigen fünf Patienten haben einen deutlich niedrigeren Insulintagesbedarf als vorher (18 IE vs. 50 IE). In einem Fall trat ein Nierenversagen bedingt durch eine chronische Abstoßungsreaktion auf, das jedoch nicht mit der Inselzelltransplant



**Abbildung 2: Darstellung des Vorgehens bei der Inselzelltransplantation am Zentrum Gießen**  
**a: Gereinigte Präparation von isolierten humanen Langerhansschen Inseln**  
**b: Perkutane transhepatische Punktion der Portalvene in Lokalanästhesie mit CT-gesteuerter Portovenographie vor intraportaler Inselimplantation**

Inselzelltransplantation ein verbesserter Schutz der Transplantatniere und eine geringere Erkrankungshäufigkeit und Sterblichkeit sowie eine entscheidende Verbesserung der Lebensqualität zu erwarten.

Insgesamt wurden an unserem Zentrum in Gießen bis heute bei 21 Patienten eine Inseltransplantation nach einer vorherigen Nierentransplantation eines anderen Spenders durchgeführt. Bei 20 von diesen 21 Patienten liegen nunmehr die Ein-Jahres-Verläufe vor.



**Abb. 3: Patient nach Pfortaderpunktion und Inselzelltransplantation (Schema siehe Abb. 1).**

**Simultane Insel-Nieren-Transplantation (SIK) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus**

In dieser Empfänger-kategorie haben wir im Zeitraum zwischen dem 15. Oktober 1994 und dem 8. Mai 2001 bei insgesamt 40 Patienten mit einer Niere innerhalb von wenigen Tagen auch Inseln vom gleichen Spender intraportal in die Leber transplantiert. Bei diesen Empfängern konnte eine primäre Inselfunktion in allen Fällen erzielt werden. Bei 35 Patienten liegt nunmehr der Ein-Jahres-Verlauf vor. Fünf Patienten haben innerhalb weniger Monate nach der Inselgabe (nach 3-200 Tagen), z.T. bei wiederholter CMV-Erkrankung die Inselfunktion verloren, die transplantierte Niere weist aber eine unverändert gute Funktion auf. In 30 Fällen hält die Inselfunktion mehr als ein Jahr an, die basalen C-Peptid-Werte liegen im Mittel bei 2,2 ng/mL, das HbA1c bei 7,2 %. Sechs Patienten wurden nach 249, 312, 361 bzw. 363, 503, 547 Tagen insulinunabhängig und können seither auf Insulininjektionen verzichten. Die übrigen 24 Patienten haben einen deutlich nied-

rigeren Insulintagesbedarf als vorher (durchschnittlich 22 Einheiten pro Tag vs. 40 Einheiten pro Tag). Eine erhöhte Rate von akuten Abstoßungsepisoden der Niere bedingt durch die zusätzliche Inseltrans-

plantation wurde nicht beobachtet. Bei einem Patienten mit verzögerter Nierenfunktionsaufnahme trat ein Nierenfunktionsverlust aufgrund von chronischer Abstoßungsreaktion auf. In Untersuchungen unserer

Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit dem Inseltransplantationszentrum der Universität Mailand wurde darüberhinaus bestätigt, daß auch bei „partieller“ Inselfunktion, d. h. bei erhaltener Insulinsekretion der



Michael Eckhard, Jahrgang 1967, studierte von 1988-1994 Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Bereits seit 1991 arbeitet er wissenschaftlich auf dem Gebiet der experimentellen Inseltransplantation. Im Rahmen seiner Promotion beschäftigte er sich mit Untersuchungen zur Optimierung der Reinigung isolierter Langerhanscher Inseln aus dem Kollagenase-dissoziierten humanen Pankreas mittels isopyknischer Dichtegradientenzentrifugation. Seit 1995 als wissenschaftlicher Angestellter an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III tätig, gehören die klinische Inseltransplantation und die Diabetesambulanz zu seinen zentralen Aufgaben. Für metabolische Untersuchungen inseltransplanzierter Patienten ist er als Vigoni-Stipendiat ausgezeichnet worden (Austauschprojekt Gießen-Mailand, 1998-2000).

übertragenen Inseln und Notwendigkeit zusätzlicher Insulininjektionen eine erhebliche Verbesserung des Glukosestoffwechsels und Normalisierung des Lipid- und Proteinstoffwechsel erreicht werden kann (2).

In einer ersten kontrollierten Studie mit simultaner Insel-Nierentransplantation bei elf Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus und acht vergleichbaren Typ-1 Diabetikern, bei denen ausschließlich eine Niere transplantiert wurde, zeigte sich, daß das HbA1c nach kombinierter Transplantation zu allen Kontrollpunkten signifikant besser ( $p < 0,05$ ) eingestellt war (7,1 % vs. 8,1 %) und keiner der Patienten Hypoglykämien erlitt, wohingegen in der „nur-Nierentransplantierten“ Kontrollgruppe die Anzahl der schweren Hypoglykämien bei weiterhin durchschnittlich zwei Episoden pro Jahr lag.

Unsere Erfahrungen mit simultaner (kombinierter) Insel-Nierentransplantation (SIK) und Inselnach-Nierentransplantation (IAK) bei Typ-1 Diabetikern zusammenfassend, konnten wir die Erfolgsrate gegenüber den bisherigen Erfahrungen anderer Zentren (ITR-Newsletter, No. 8, 1999) eindrucksvoll verbessern (Tab. 6).

#### **Inselzell- und Lebertransplantation bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus**

In dieser Empfänger-kategorie erhielt an unserem Zentrum bislang ein Patient ein Insel-Transplantat bei dem zwei Jahre vor der Inselzelltransplantation eine allogene

Lebertransplantation durchgeführt worden war. Auch hier wurde eine primäre Inselfunktion erreicht, und es kam bislang zu einer deutlichen Abnahme des Insulintagesbedarfs. Vor und nach der Inselzelltransplantation bestand eine völlig normale Funktion der zuvor transplantierten Leber. Schwere Unterzuckerungsepisoden traten nach der Inselübertragung nicht mehr auf.

#### **Inselzelltransplantation alleine (ITA) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus**

Die Inseltransplantation vor Auftreten von Diabetes-bedingten Organkomplikationen stellt das wesentliche zukünftige Behandlungsziel bei Typ-1-Diabetikern dar. Die Zellübertragung im Frühstadium der Diabetes-Erkrankung wird jedoch absehbar nur in größerem Umfang realisierbar sein, wenn auf eine lebenslange Immunsuppressionsbehandlung mit dadurch bedingten möglichen Komplikationen verzichtet werden kann. Klinische Studien zur sogenannten Toleranzinduktion, d. h. zur Vermeidung einer Immunreaktion des Empfängers gegen übertragene Gewebe ohne langzeitimmunsuppressive Medikation umfassen den Einsatz von Substanzen, die Schlüsselmechanismen der Fremdgewebe-spezifischen Immunantwort in der Frühphase blockieren oder verändern, so daß in Konsequenz auch später keine Immunreaktion gegen das Transplantat auftritt.

In den Monaten Februar bis April 1995 führten wir weltweit erstmals bei fünf nicht dialysepflichtigen oder nierentransplantierten Typ-1-Diabetikern mit schwerer Hypoglykämie-neigung / defekter Gegenregulation eine allogene Inselzelltransplantation durch. Unter Verwendung eines neuartigen Immunsuppressionsprotokolls konnte in allen Fällen eine endokrine Beta-zellfunktion etabliert werden, ablesbar an der C-Peptidsekretion. Eine Patientin wurde für 14 Tage insulinunabhängig, zwei weitere Patienten hatten einen Rest-Insulinbedarf von 4 Einheiten täglich. Nach

Absetzen jeglicher Immunsuppression 30 Tage nach der Transplantation ging die Inselfunktion bei allen Patienten jedoch verloren. Interessant ist aber eine nach Inseltransplantation wiederhergestellte und durch einen Hypoglykämie-Clamp-Test dokumentierte Erkennbarkeit von Hypoglykämien einschließlich des Wiederauftretens der gegenregulatorischen Katecholaminfreisetzung.

Vor kurzem wurde durch die U.S.-amerikanischen National Institutes of Health nach zusätzlicher Zuwendung von Forschungsgeldern durch den amerikanischen Kongreß das Internationale Toleranznetzwerk (ITN) ins Leben gerufen. Durch diese Initiative werden in den nächsten sieben Jahren Forschungsmittel in Höhe von über 140 Millionen US-Dollar auf dem Gebiet der klinischen Toleranzinduktion gegenüber Organ- und Zelltransplantaten für Patienten-bezogene Forschungsvorhaben zur Verfügung gestellt werden können.

#### **Schlussfolgerungen und Perspektiven**

Inzwischen ist eindrucksvoll belegt, daß heterotop transplantierte Langerhanssche Inselzellen endokrin aktiv bleiben und sich damit im Einzelfall längerfristig eine Insulinunabhängigkeit erreichen läßt.

Gegenwärtige Zielgruppe unter den Diabetikern sind in Analogie zur Indikation für eine Pankreasorgantransplantation Dialyse-behandelte Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus, 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 Pankreas-Organtransplantation ablösen oder zumindest ergänzen, an deren während der vergangenen 5-10 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 einem Spenderpankreas eine ausreichende Insel-

JUSTUS-LIEBIG-



UNIVERSITÄT  
GIESSEN

Universitätsklinikum  
Fachbereich Humanmedizin

Dr. Mathias D. Brendel

Koordinator Klin. und Exp. Inseltransplantation  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Rodthohl 6  
35392 Gießen  
Tel.: 0641/99-42844  
Fax: 0641/99-42849  
e-mail: mathias.brendel@innere.med.uni-giessen.de

menge isoliert werden kann.

Ein wesentlich höherer Organbedarf entsteht dann, wenn die Indikation auf Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus vor Beginn des chronischen Nierenversagens erweitert wird, was einen Engpaß in der Verfügbarkeit von Spenderpankreatata nach sich zöge. Eine Lösung des Problems bestünde in der Transplantation von xenogenen Inseln, wobei am ehesten an Inselpräparationen aus Schweinepankreas zu denken ist, die praktisch unbegrenzt verfügbar sind und kryopräserviert werden können (Inselbank). Dabei wird man, wie auch im Falle der Verwendung von allogenen humanen Inseln, 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 nicht-urämischen Patienten, überhaupt diabetische Sekundärkomplikationen zu entwickeln, sehr sorgfältig abzuwägen.

Daher wird bei nicht-urämischen Patienten gegenwärtig der biologische Ersatz des Inselapparates (zur Zeit noch fast ausschließlich in Form der Pankreasorgantransplantation) nur dann vorgenommen, wenn ernsthafte Probleme des Diabetes die potentiellen Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie übersteigen. In einer Reihe von Studien zur präklinischen Inseltransplantation bei Affen sind neuartige Immunsuppressionsprotokolle entwickelt worden, die eine Ab-

wehrreaktion des Empfängers selektiver reduzieren (3).

Andererseits würde diese Patientenklientel von einer Inselzelltransplantation am meisten profitieren, und sie stellt die eigentliche Zielgruppe der Zukunft für die Behandlungsmethode dar. In diesem Zusammenhang wurde kürzlich eine sehr wichtige Arbeit des Inselzell-Transplantationszentrums der Universität Edmonton (Kanada) vorgestellt: Unter Verwendung eines neuen, kortikosteroidfreien Immunsuppressions-Protokolls und einer höheren Inselmenge, die in der Regel aus zwei Spenderpankreatata isoliert wurde, erreichten konsistent zunächst sieben Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus eine Stoffwechsellnormalisierung und fortbestehende Unabhängigkeit von Insulininjektionen

ohne Unterzuckerungen (4). In der Nachbeobachtung wurde eine Stoffwechsellnormalisierung und Insulinunabhängigkeit über einen längeren Zeitraum belegt, und erneut die Bedeutung von guten Organspendebedingungen und einer ausreichenden Inselmenge unterstrichen (5). Inzwischen sind 15 von 15 Patienten insulinunabhängig geworden, bei dreizehn der Patienten besteht eine erhaltene Insulinunabhängigkeit bei einem Nachbeobachtungszeitraum bis zu 24 Monaten. Bei diesen Patienten bestanden vor der Inselzelltransplantation gehäuft schwerste Unterzuckerungsreaktionen, die in Abwägung des Gesundheitsrisikos zu einer größeren Gefahr für den Patienten führen, als mögliche Risiken durch die Inselzelltransplantation und not-

wendige, lebenslange Immunsuppression. Die Bestätigung dieser ausgezeichneten Inseltransplantationsergebnisse ist nun in einer von den „National Institutes of Health“ (NIH) und der „Juvenile Diabetes Research Foundation“ (JDRF) initiierten Multi-Center-Studie an weltweit zehn Transplantationszentren geplant, in Europa wurden drei Zentren ausgewählt, darunter auch die Universitätsklinik Gießen.

Der wahrscheinlich attraktivste Bestandteil des Konzeptes der Inselzelltransplantation und der gegenüber einer Pankreasorgantransplantation langfristig wohl entscheidendste Vorteil besteht darin, daß Inseln vor der Transplantation in ihrer Immunogenität und Antigenität in-vitro abgeschwächt werden und in ihrer Resistenz gegen „Stressbedingungen“ verstärkt werden können. Darüber besteht bei der Inseltransplantation die höchst interessante Möglichkeit einer Im-

muntoleranzinduktion, z. B. durch Ko-Transplantation von Knochenmarkszellen des Spenders, alternativ oder ergänzend auch die Option einer Mikro- oder Makroverkapselung von allogenen Inseln oder Inseln tierischer Herkunft zum Schutz vor Immunattacken des Empfängerorganismus. Diese Methoden wurden im Tierexperiment bereits mit großem Erfolg angewandt (6,7). Auch im Großtiermodell wurden bereits erste, vielversprechende Ansätze zur Toleranzinduktion berichtet (8). Die Übertragbarkeit in die klinische Situation bleibt jedoch noch zu klären.

Die Möglichkeiten des Konzeptes Inselzelltransplantation sind klinisch noch lange nicht ausgeschöpft. Die Erwartungen liegen aktuell in Protokollen zur Etablierung einer Immuntoleranz, der Anwendung steroidfreier und Vermeidung potentiell diabetogener Immunsuppressiva sowie der Verkapselung Langerhansscher Inselzellen.

Längerfristig wird der molekularbiologischen Modifizierung von adulten Schweineinseln, der Verwendung von Pankreasinseln aus gentechnologisch gezüchteten, „humanisierten“ Schweinen oder artefiziellen Inselzellen sowie der Erzeugung von funktionellen Inselzellen aus embryonalen (9) oder adulten (10) Stammzellen eine große Bedeutung zukommen. Eine Inselzelltransplantation ohne oder mit vielleicht nur temporär begrenzter Immunsuppression des Empfängers wäre auch bei nicht-urämischen Typ-1 Diabetikern einschließlich diabetischer Kinder anwendbar und würde einen enormen Zuspruch finden.

Es bleibt jedoch die Aufgabe der Diabetologie und Transplantationsmedizin, die Inselzelltransplantation bei Diabetikern in Multi-Center-Studien und im direkten Vergleich mit der intensivierten Insulinthera-

pie und weiteren Interventionen, wie antihypertensive Therapie sowie Proteinrestriktion unter Meiden von Nikotin, auf den Prüfstand zu nehmen. Diese Bewertung muß unter den Aspekten Stoffwechselnormalisierung, Prävention und Progressionshemmung diabetischer Sekundärkomplikationen und der Atherosklerose, aber auch einer Kosten-Nutzen-Analyse sowie im Hinblick auf eine Patienten-bezogene Steigerung der Lebensqualität und Lebensverlängerung geführt werden. •

## LITERATUR

1. Brendel MD, Hering BJ, Schultz AO, Schultz B, Bretzel RG: International Islet Transplant Registry, Newsletter No. 8, 1999
2. Luzi L, Perseghin G, Brendel MD, Teruzzi I, Battezzati A, Eckhard M, Brandhorst D, Brandhorst H, Friemann S, Socci C, Di Carlo V, Piceni Sereni L, Benedini S, Secchi A, Pozza G, Bretzel RG: Metabolic effects of restoring partial beta-cell function after islet allotransplantation in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 50: 277-82, 2001
3. Kenyon NS, Chatzipetrou M, Masetti M, Ranuncoli A, Oliveira M, Wagner JL, Kirk AD, Harlan DM, Burkly LC, Ricordi C: Long-term survival and function of intrahepatic islet allografts in rhesus monkeys treated with humanized anti-CD154. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 8132-7, 1999
4. Shapiro AJM, Lakey JRT, Ryan AE, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *New England Journal of Medicine*, 343, 230-238, 2000
5. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV, Korbutt GS, Kin T, Imes S, Rabinovitch A, Elliott JF, Bigam D, Kneteman NM, Warnock GL, Larsen I, Shapiro AM: Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes* 50: 710-9, 2001
6. Seung E, Iwakoshi N, Woda BA, Markees TG, Mordes JP, Rossini AA, Greiner DL: Allogeneic hematopoietic chimerism in mice treated with sublethal myeloablation and anti-CD154 antibody: absence of graft-versus-host disease, induction of skin allograft tolerance, and prevention of recurrent autoimmunity in islet-allografted NOD/Lt mice. *Blood* 95: 2175-82, 2000
7. Zekorn TD, Horcher A, Siebers U, Federlin K, Bretzel RG: Synergistic effect of microencapsulation and immunomodulation on islet allograft survival in bioartificial pancreas. *J Mol Med* 77: 193-8, 1999
8. Contreras JL, Eckhoff DE, Cartner S, Bilbao G, Ricordi C, Neville DM Jr, Thomas FT, Thomas JM: Long-term functional islet mass and metabolic function after xenoislet transplantation in primates. *Transplantation* 69: 195-201, 2000
9. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R: Differentiation of Embryonic Stem Cells to Insulin-Secreting Structures Similar to Pancreatic Islets. *Science* 26. April 2001 [Elektronische Publikation vor Drucklegung]
10. Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ, Daniel PB, Moritz W, Muller B, Vallejo M, Thomas MK, Habener JF: Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes* 50: 521-33, 2001