

# EILANDJES VAN EEN ANDER

*De mitsen, maren en mogelijkheden van eilandjestransplantatie*

De tijd dat diabetes type I een ongeneeslijke ziekte is, zou ten einde lopen. Dat optimisme is gebaseerd op berichten over transplantatie van de eilandjes van Langerhans. Ook Nederlandse onderzoekers beginnen binnenkort met eilandjestransplantatie, maar hun verwachtingen lopen uiteen.

SANNE HIJLKEMA

Het BBC News meldt begin maart dat een man is genezen van diabetes met behulp van een *groundbreaking* celtransplantatietechniek: transplantatie van de eilandjes van Langerhans. Hij is verlost van de insulinespuit en heeft zich de afgelopen dertig jaar niet zó goed gevoeld. Klinkt fantastisch. Toch is het maar de vraag of het resultaat lang standhoudt en of het betekenis heeft voor de bijna 70.000 mensen in Nederland bij wie auto-immuniteit tegen bètacellen in de eilandjes van Langerhans tot diabetes type I leidt.

Voor patiënten met diabetes mellitus type I met terminale nierinsufficiëntie is een gecombineerde nierpancreastransplantatie op dit moment de 'gouden standaard'-behandeling. Transplantatiechirurg Rutger Ploeg van het Universitair Medisch Centrum Groningen: 'Diabetes-type-I-patiënten zijn met niertransplantatie beter af dan met dialyse; met dialyse lopen ze meer risico om te overlijden. Tegelijkertijd een pancreas transplanteren, zorgt ervoor dat oogafwijkingen en zenuwafwijkingen verbeteren en dat de overleving beter is dan met alleen een nier.'

Patiënten die nog geen nierfalen hebben maar wel een moeilijk te controleren diabetes, krijgen soms een transplantatie van alleen de pancreas. Zij ruilen de insulinespuit in voor levenslange immunosuppressie.

Aangezien slechts 1 tot 3 procent van de pancreas uit de benodigde eilandjes

van Langerhans bestaat, lijkt het logischer om niet de gehele pancreas te transplanteren maar alleen de eilandjes. Dit is een veel minder belastende ingreep. Hierbij worden de eilandjes geïsoleerd uit een donorpancreas en ingespoten in de poortader van de patiënt. De eilandjes nestelen zich vervolgens in de lever. Internist Eelco de Koning van het LUMC: 'De lever is geen optimale plek voor de eilandjes, maar wel de beste die we kennen. Afweeronderdrukkende medicijnen bereiken de lever in een hoge concentra-

tie en zijn slecht voor de eilandjes. Dit is mogelijk een reden waarom veel eilandjes kapot gaan.'

## Diepte-investering

De resultaten van de eerste klinische trials met eilandjestransplantatie in de jaren zeventig waren niet erg hoopgevend. Pas in 2000 boekten chirurgen van de University of Alberta in Edmonton, Canada, een grote vooruitgang.<sup>1</sup> Alle zeven patiënten die zij behandelden, werden - weliswaar niet blijvend, maar

*In de 'clean room' wordt de pancreas voorbereid voor het proces waarbij eilandjes worden geïsoleerd.*

DE FOTO IS HELAAS  
NIET BESCHIKBAAR  
VOOR INTERNET

toch - insulineafhankelijk. De grote doorbraak in Edmonton was dat de chirurgen de afweeronderdrukkende glucocorticoiden, zoals prednison, weglieten uit de behandeling, omdat deze schadelijk zijn voor de bètacellen. Zij gebruikten voor eilandjesisolatie organen van topkwaliteit en een grote hoeveelheid eilandjes per patiënt. De succespercentages van vervolgstudies in Amerika en Europa die volgens dit Edmonton-protocol werken, blijven helaas steken op 40 tot 50 procent en variëren sterk per onderzoekscentrum.

In Nederland laat de eerste eilandjes-transplantatie nog op zich wachten. Immunoloog Bart Roep van het Leids Universitair Medisch Centrum: 'Wij willen een diepte-investering doen en niet zomaar het Edmonton-protocol overdoen.'

In 2003 voerde een chirurgenteam van het UMC Groningen wel de eerste autotransplantatie van eilandjes uit in Nederland. 'Maar eigenlijk heeft dit weinig met échte transplantatie te maken,' legt Ploeg uit. 'De patiënt had een vergevorderde pancreatitis. De eilandjes uit het laatste beetje pancreas dat hij nog had, hebben we laten isoleren en bij hemzelf ingespoten. Hij hoefde dus geen afweeronderdrukkers te gebruiken. Het doel van deze ingreep was om de moeilijk instelbare vorm van diabetes

die ontstaat zonder pancreas, iets stabielier te maken. De patiënt is weliswaar nog insulineafhankelijk, maar maakt zelf ook een kleine hoeveelheid insuline aan.'

#### IMMUNOLOGISCHE BEPROEVING

Op dit moment is het tekort aan donormateriaal het grootste obstakel voor eilandjestransplantatie in Nederland. 'Het is een gigantisch probleem dat voor eilandjestransplantatie niet genoeg organen van goede kwaliteit beschikbaar zijn,' verklaart Bart Roep. 'Eurotransplant

deze techniek in de toekomst succesvoller wordt, ontstaat er een tekort.'

Van de circa 1 miljoen eilandjes in een donorpancreas is nu maximaal de helft te isoleren. Om één patiënt van nieuwe eilandjes te voorzien, zijn dus twee tot drie donorpancreassen nodig. Onderzoekers van de Universiteit van Minnesota hebben onlangs op dit gebied vooruitgang geboekt. Zij transplanteerden eilandjes bij acht patiënten en gebruikten slechts één pancreas per persoon. Vijf patiënten waren na een jaar nog steeds insulineafhankelijk.<sup>2</sup> Vol-

## Immuunonderdrukkers kunnen het risico op een lymfoom aanzienlijk vergroten

reserveert de goede pancreassen die zij binnenkrijgt voor pancreastransplantaties, die hier in Leiden met een slagingspercentage van 93 heel succesvol zijn.'

In 2003 waren in Nederland 47 donoralvleesklieren beschikbaar, waarvan er 30 in hun geheel zijn gebruikt voor transplantatie. Van de 17 overige organen was een deel niet goed genoeg voor eilandjesisolatie. Dan blijft er weinig over. Rutger Ploeg: 'Per jaar is er dus een beperkt aantal organen beschikbaar voor eilandjestransplantatie. Maar als

gens de onderzoekers dankt deze studie haar succes aan de afwijkende immunotherapie die ze hebben toegepast.

Zowel de afstotingsreactie als de al bestaande auto-immuniteit tegen bètacellen maakt eilandjestransplantatie tot een zware immunologische beproeving. De huidige immuunonderdrukkers moeten levenslang worden gebruikt en hebben vaak ernstige bijwerkingen. 'Als je bijvoorbeeld cyclosporine neemt, is het risico op een lymfoom binnen vijf jaar aanzienlijk,' zegt Roep. 'We moeten mildere middelen ontwikkelen die niet je hele afweer platleggen, want die heb je hard nodig. Het idee hierachter heet tolerantie-inductie, een actief proces waarbij het lichaam zijn eigen fouten ongedaan maakt en tolerant wordt voor bètacellen. Als je het immuunsysteem onderdrukt, onderdruk je ook de kans om tolerant te worden. Een aantal deelnemers van de Europese studie waarbij ik betrokken ben, zijn insulineafhankelijk geworden door eilandjestransplantatie. Zij moeten zich na een jaar aan *tapering* - afbouw van afweeronderdrukking - onderwerpen. Hier houdt iedereen zijn hart voor vast. Niemand in de wereld past *tapering* toe, omdat het riskant is.'

De aankomende vijf jaar werkt het LUMC ook mee aan een andere Europese studie naar immunomodulatie, waardoor orgaantransplantatie zonder levenslange immuunsuppressie in de toekomst mogelijk moet worden.

Veel immunosuppressiva zijn slecht voor de eilandjes. Een alternatieve manier om de eilandjes na transplantatie te beschermen is immuno-isolatie. >>

*Per infuus wordt een enzym in de pancreas gebracht om de eilandjes van het exocriene weefsel te scheiden.*

DE FOTO IS HELAAS  
NIET BESCHIKBAAR  
VOOR INTERNET

Tot voor kort was onbekend welk deel van bètacellen de auto-immunreactie bij diabetes type I opwekt. Twee studies in Nature van 12 mei tonen aan dat insuline hierbij een belangrijke rol speelt.

Het lichaam van een type-I-diabetespatiënt produceert - nog voor de ziektesymptomen verschijnen - antilichamen tegen insuline. Dit maakt insuline al langer een kandidaat-antigen voor het ontstaan van diabetes type 1. Onderstaande studies bevestigen dit vermoeden.

Maki Nakayama c.s. deden onderzoek bij lab-muizen, die normaalgesproken diabetes type I krijgen. Bij een aantal muizen vervingen ze het insulinegen door een gen dat codeert voor een veranderde vorm van insuline. Dit insulinemolecuul voert wel zijn hormoonfunctie uit, maar is niet herkenbaar voor lymfocyten. Muizen met de immunologisch onherkenbare vorm van insuline ontwikkelden geen diabetes, terwijl muizen met onveranderde insuline de ziekte wél kregen.

Kent c.s. onderzochten T-cellen uit de lymfeknopen van type-I-diabetespatiënten. Uit onderzoek met muizen blijkt dat antigenen van eilandjescellen in deze lymfeknopen aan het immuunsysteem worden gepresenteerd. De helft van de T-cellen van patiënten herkent insuline, terwijl T-cellen van gezonde mensen niet reageren op insuline.

Naast insuline spelen waarschijnlijk nog andere antigenen een rol in het ontstaan van diabetes type I. ■

*Eilandjes van Langerhans (roze) uit een donorpancreas en exocrien weefsel (lichter).*

DE FOTO IS HELAAS

NIET BESCHIKBAAR

VOOR INTERNET

<< Hierbij schermt een membraan de eilandjes af voor het immuunsysteem, maar laat wél insuline en glucose door. Doordat het lichaam als reactie op het membraan veel littekenweefsel maakt, blijft succes met deze methode nog uit.

### MOEILIK INSTELBAAR

Zowel het LUMC als het UMCG wil in de nabije toekomst eilandjestransplantaties gaan doen. Vorig jaar kreeg het LUMC hiervoor een vergunning. Eelco de Koning doet op dit moment ervaring op in het Joslin Diabetescentrum in Boston, Verenigde Staten. 'Ik leer hier ontzettend veel over de organisatie en

doende donormateriaal van goede kwaliteit.'

Ploeg licht de Groningse stand van zaken toe: 'Wij hebben een vergunning aangevraagd voor eilandjestransplantatie en een protocol gemaakt dat een compilatie is van de nieuwste, bestaande protocollen uit het buitenland. We hebben een aantal potentiële kandidaten voor de wachtlijst. Een aantal van hen heeft bijvoorbeeld al een functionerend niertransplantaat, maar komt niet in aanmerking voor een pancreas. Daarnaast heb je patiënten die heel moeilijk instelbaar zijn en soms het bewustzijn verliezen. Als ze een hele pancreas aankunnen, blijft

col, zodat we de klinische resultaten uiteindelijk kunnen samenvoegen.' Ook De Koning ziet hier het belang van samenwerken: 'Voor het kleine aantal transplantaties dat we per jaar gaan doen, moeten we in de toekomst onze expertise bundelen.'

### WINST

Hoewel Roep en Ploeg zich beide inspannen voor de toepassing van eilandjestransplantatie, hebben ze daarover uiteenlopende verwachtingen. Ploeg is optimistisch: 'Ik zie wel toekomst in eilandjestransplantatie.' Roep is veel terughoudender en benadrukt dat eilandjestransplantatie een experiment is: 'Het is nog geen therapie en dat zal het ook nooit worden. We zullen niet meer dan vijf mensen per jaar kunnen helpen met eilandjestransplantatie. Maar het is wel een uitstekend leermoment.'

Roep heeft respect voor de patiënten die eilandjestransplantatie willen proberen: 'Ik zou als patiënt, wetende wat die medicijnen doen, wel honderd keer twijfelen voor ik eilandjestransplantatie zou ondergaan. Ik vind de prijs te hoog. Letterlijk ook trouwens. Het kost 140.000 euro om één patiënt insulineonafhankelijk te maken met eilandjestransplantatie. Dan kost het per jaar nog 20.000 euro om dat zo te houden. De Europese gezondheidszorg kan zich dit niet permitteren.' De andere kant van het plaatje is dat er grote winst is te boeken als eilandjes-

## 'Het wachten is op voldoende donormateriaal van goede kwaliteit'

uitvoering van humane-eilandjestransplantatie: van patiëntselectie tot eilandjes-isolatie en zelfs de nazorg van patiënten,' laat De Koning per telefoon weten. 'Ik verwacht dat de eerste Nederlandse eilandjestransplantatie nog dit jaar in Leiden zal plaatsvinden. Patiënten die al een nier- en pancreastransplantatie hebben gehad, en bij wie de getransplanteerde pancreas niet meer functioneert, komen bij ons op de wachtlijst voor eilandjestransplantatie. Zij gebruiken tóch al immunosuppressieve middelen. Het wachten is op vol-

dat de eerste keus. Maar is operatie een te groot risico, bijvoorbeeld door hartlijden, dan is een eilandjestransplantatie geschikter.'

Leiden en Groningen willen graag samenwerken in de toekomst. Ploeg: 'Het LUMC is gespecialiseerd in het isoleren en opslaan van eilandjes. Wij haken in dit stadium graag bij hen aan. Dit komt erop neer dat de eilandjesisolatie in Leiden gebeurt en dat de transplantaties in Groningen én Leiden plaatsvinden. Ik wil graag een gemeenschappelijk proto-

transplantatie diabetescomplicaties, zoals secundair vaatlijden of blindheid, kan beperken of voorkomen.

#### HOGE RISICO'S

Ploeg en Roep zijn beiden van mening dat moet worden gezocht naar alternatieve bètacelbronnen. Bijvoorbeeld stamcellen, levende donoren of xenotransplantatie. Ploeg: 'De mogelijkheden van stamcellen moeten we voluit verkennen. Tegelijkertijd moeten we ook de 'platte manier' met bestaande eilandjes blijven onderzoeken. De immunologische kennis die we hier opdoen, kunnen we straks namelijk gebruiken bij de toepassing van stamceltherapie.' Ook Roep wijst op het potentiële van stamcellen: 'Ik zie eilandjestransplantatie echt als een soort tussenstadium voor als we ooit naar stamcellen kunnen gaan. Dat is namelijk het gebied waar je écht wat kunt halen. We kunnen bijvoorbeeld kubieke centimeters insulineproducerende bètacellen kweken uit embryonale stamcellen. Maar we zitten in de tang door wat de financiers zich ethisch en praktisch gezien kunnen permitteren en dat zie ik voorlopig niet veranderen.'

Ductcellen - progenitorcellen uit de pancreas - zijn ook potentiële bètacellen. 'Pancreasmateriaal dat we vroeger na eilandjestransplantatie weggooiden, bevat vaak nog veel ductcellen,' verklaart Roep. 'Uit deze cellen kun je insulineproducerende cellen kweken. Een probleem hierbij is dat ze de glucosesensors en het regulerend vermogen van een bètacel missen.'

Levende donoren zijn ook een potentiële bron van eilandjes voor transplantatie. Een paar maanden geleden hebben Japanse chirurgen de eilandjes uit een stuk pancreas van een levende donor getransplanteerd bij een vrouw die als gevolg van chronische pancreatitis diabetes had. Drie maanden na de transplantatie maakten beiden het goed. De procedure brengt echter hoge risico's mee, zoals diabetes bij de donor.

Over de bruikbaarheid van dierlijke eilandjes is Roep optimistisch: 'Ik verwacht veel van xenotransplantatie. We gooien per jaar enorme hoeveelheden varkens-eilandjes van topkwaliteit weg, terwijl varkensinsuline heel goed

werkt bij patiënten. De problematische immuunreacties tegen suikergroepen die niet bij mensen voorkomen, kunnen we misschien oplossen met transgene varkens.' Maar maatschappelijke weerstand en angst voor infectie met onbekende ziekteverwekkers remmen het gebruik van dierlijk materiaal voor humane toepassingen.

#### COCKTAIL

Veel onderzoek naar de behandeling van diabetes richt zich op het vervangen van de bètacellen in de alvleesklier. 'Maar diabetes ontstaat door een vergissing van je eigen afweer, benadrukt Roep. 'Als je nieuwe eilandjes genereert of transplanteert zonder in te springen op deze auto-immuniteit, dweil je met de kraan open. Het immuunsysteem moet zo snel mogelijk op het rechte spoor worden gezet.'

De laatste jaren doet een nieuwe generatie antistoffen van zich spreken: humane, monoklonale antistoffen die het immuunsysteem moduleren door het CD3-complex op T-cellen te binden. Deze antistoffen blijken de insulineafhankelijkheid van patiënten met type-1-diabetes te kunnen verlagen. 'Binnenkort komen de resultaten van een nieuwe, placebogecontroleerde Europese trial uit,' verklaart Roep. Hij verwacht veel van deze groep antistoffen.

'Als we de auto-immuniteit die aan diabetes ten grondslag ligt kunnen stoppen,' vervolgt Roep, 'zorgt spontane neogenese, onder druk van de vraag, voor regeneratie van bètacellen. Dit is mogelijk doordat een volwassen diabetespatiënt nog een enorm potentieel aan nieuwe bètacellen in zijn pancreas heeft. Beenmergstamcellen kunnen in deze context bruikbaar zijn. Hoewel ze niet zélf kunnen veranderen in bètacellen, kunnen ze wel het regeneratieproces in de pancreas versnellen.'

De Koning brengt nog een ander type katalysator voor regeneratie van bètacellen naar voren: 'We moeten de juiste cocktail van groeifactoren zien te vinden. Groeifactoren die bètacelapoptose kunnen remmen en replicatie van deze cellen stimuleren, hebben een enorm perspectief voor de genezing van diabetes.' ■

#### Referenties:

1. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock G., Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *New Engl Jour Med* 2000; 343: 230-8. 2. Hering BJ et al. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005; 293, (7): 830-5.

## VELDWERK

### Lourdes



Het Lourdes-effect, dat volgens het tv-programma Zembla bij de WAO is gesignaleerd, hoort niet tot

mijn vaste repertoire. Iemand keuren, waarna de persoon genezen de deur uitgaat, overkomt mij maar zelden. Het doktersvak kent weinig spontane genezingen, eist veel geduld en biedt geregeld een forse dosis teleurstelling. In de WAO is dat niet anders. Er zijn meer overeenkomsten met de reguliere geneeskunde. Politici, verzekeraars en managers weten precies hoe een arts zijn werk het best of het voordeligst kan uitvoeren.

'Management by calculation' leidt ertoe om mensen die algeheel arbeidsongeschikt zijn, als eerste te herkeuren. Deze gevallen bieden namelijk de grootste kans op de politiek gewenste genezing van hun WAO-ziekte.

De onmacht waarmee het merendeel van deze mensen blijkt te worstelen, komt zodoende achter elkaar in mijn spreekkamer naar boven. Dat levert soms schokkende beelden op van emotionele uitputting en fysieke mishandeling. Soms zijn daar ook nog kinderen bij betrokken. Ik inventariseer de symptomen, vraag naar de details en weeg alles op een goudschaaltje. Wat er aan gezondheid overblijft, is soms net toereikend voor de sociale werkplaats. Vaker nog lijkt alleen vrijwilligerswerk het maximaal haalbare. De teruggeleiding naar de arbeidsmarkt moet in zo'n geval beginnen in de dierenambulances en het speeltuinwezen. Niet precies het beeld waarvan de politiek vanonder de Haagse kaasstolp droomt, met haar verhalen over de verantwoordelijkheid van werkgever en werknemer. De meeste herkeuringen betreffen mensen zonder werkgever, die hun droom van een beter leven in wachtkamers zijn kwijtgeraakt. Als verzekeringsarts kan ik alleen de scherven opvegen in de hoop dat met het verstrijken van de tijd er weer nieuw leven komt. Voor dit soort mensen zou een echt Lourdes-effect niet gek zijn. ■

Theo Duivenvoorden

de verzekeringsarts