

KLINISCHE LES

Transplantatie van eilandjes van Langerhans

DE PROCEDURE, INDICATIES EN UITDAGINGEN

Michiel F. Nijhoff, Volkert A.L. Huurman, Jeroen Dubbeld, Arian R. van Erkel, Ton A. Rabelink, Marten A. Engelse en Eelco J.P. de Koning

DAMES EN HEREN,

Transplantatie van de eilandjes van Langerhans is een gecompliceerde procedure. Eerst moeten de eilandjes uit het pancreas geïsoleerd worden, waarna transplantatie in de lever kan plaatsvinden. De procedure vindt in Nederland plaats in het Leids Universitair Medisch Centrum en wordt met succes toegepast bij een kleine groep patiënten. In deze klinische les belichten wij de verschillende klinische toepassingen, te verwachten uitkomsten en beperkingen van eilandjestransplantatie aan de hand van drie representatieve casussen.

Bij alle vormen van diabetes mellitus is sprake van disfunctie of verlies van bètacellen in de eilandjes van Langerhans van het pancreas, of een combinatie hiervan. De bètacel is de meest voorkomende neuro-endocriene cel in een eilandje en produceert insuline, onder andere bij stijging van de bloedglucosewaarde.

Ernstig bètacelverlies wordt onder andere gezien bij patiënten met diabetes mellitus type 1 (DM1) of na een pancreatectomie. Hoe ernstiger het verlies aan bètacellen is, hoe moeizamer de glucoseregulatie. Bij deze vormen van DM is er een verhoogd risico op recidiverende, al dan niet ernstige hypoglykemieën, een verminderd gevoel voor hypoglykemieën, microvasculaire complicaties en vroegtijdig overlijden.^{1,2} Microvasculaire complicaties ontstaan door schade aan kleine vaatjes van onder andere de nieren, ogen en zenuwen, waarschijnlijk door langdurige hyperglykemie, wat leidt tot functieverlies van de betrokken organen.

Vervanging van de bètacellen is conceptueel een logische behandeling. Transplantatie van de alveesklier is een behandeloptie die meestal wordt verricht in combinatie met een niertransplantatie bij patiënten met DM1 en terminaal of preterminaal nierfalen. Alvleeskliertransplantatie is een succesvolle behandeling die leidt tot remissie van DM1, maar die gepaard gaat met een aanzienlijk risico op proceduregerelateerde complicaties.

Sinds 2007 is in het LUMC tevens transplantatie van de eilandjes van Langerhans mogelijk. Hiervoor worden een of meer pancreassen van orgaandonoren gebruikt. Ook na deze behandeling is sprake van endogene insulineproductie, wat een gunstig effect heeft op het voorkomen van hypoglykemieën en van microvasculaire complicaties.^{1,3-7} Eilandjestransplantatie is een minimaal invasieve ingreep die bij een kwetsbaardere patiëntenpopulatie

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Afd. Interne Geneeskunde: drs. M.F. Nijhoff, internist-endocrinoloog; prof.dr. T.A. Rabelink, internist-nefroloog;

dr. M.A. Engelse, bioloog en hoofd laboratorium voor eilandjesisolatie; prof.dr. E.J.P. de Koning, internist-endocrinoloog.

Afd. Heelkunde: dr. V.A.L. Huurman en drs. J. Dubbeld, chirurgen.

Afd. Radiologie: dr. A.R. van Erkel, interventieradioloog.

Correspondentie: prof.dr. E.J.P. de Koning (e.dekoning@lumc.nl).

UITLEG

IEQ

Staat voor 'islet equivalent' (eilandjesequivalent) en is een teeleneheid voor de hoeveelheid eilandjes na isolatie, gebaseerd op een eilandjesvolume van 150 μm . Op basis van het weefselvolume en de puurheid (percentage eilandjes in geïsoleerd weefsel) wordt een schatting gemaakt van het totale aantal eilandjes in het isolaat. Een pancreas bevat 1-2 miljoen IEQ. In het LUMC wordt bij allogene eilandjestransplantatie gestreefd naar infusie van 10.000-20.000 IEQ/kg.

GMP-faciliteit

GMP staat voor 'good manufacturing practices'. Eilandjesisolatie wordt verricht in een GMP-faciliteit in een speciaal daarvoor geoutilleerde cleanroom, met de hoogste graad van steriliteit (maximale productbescherming, graad A).

(ouderen, veel comorbiditeit) kan worden uitgevoerd. Voor zowel pancreastransplantatie als allogene eilandjestransplantatie is levenslange immuunsuppressieve behandeling noodzakelijk.

DM na totale pancreatectomie gaat vaak gepaard met een instabiele glucoseregulatie. Sinds 2014 worden autologe eilandjestransplantaties uitgevoerd na een totale pancreatectomie vanwege een niet-maligne aandoening, zoals chronische pancreatitis. Hiervoor worden eilandjes uit het verwijderde eigen pancreas geïsoleerd en gereïnfundeerd bij de patiënt, waardoor de endogene insulineproductie wordt behouden; er is geen immuunsuppressieve behandeling nodig. Het optreden van DM kan meestal niet geheel afgewend worden, maar de glucoseregulatie is meestal wel veel eenvoudiger.⁸

Patiënt A, een 67-jarige man, wordt naar ons verwezen door zijn behandelend nefroloog vanwege een moeizame glucoseregulatie. Hij werd op zijn 18e gediagnosticeerd met DM1. Op 43-jarige leeftijd onderging hij een post-mortale-donorniertransplantatie wegens diabetische nefropathie. Ook is hij bekend met ernstige retinopathie en glasvochtbloedingen. Ondanks meerdere laserbehandelingen is patiënt nu blind aan zijn rechter oog en heeft hij een visus van 10% aan het linker oog. Vanwege de progressieve retinopathie en de beperkte visus streeft patiënt een scherpe regulatie na, waarbij de HbA_{1c}-waarde 45 mmol/mol is. Toch heeft hij één- tot tweemaal per dag een hypoglykemie (glucose: < 3,0 mmol/l) zonder dat hij deze zelf opmerkt. Ongeveer eenmaal per 2 maanden heeft hij een ernstige hypoglykemie waarvoor hulp van derden nodig is.

Patiënt heeft dus frequente en soms ernstige hypoglykemieën met een fors verminderd 'hypogevoel', ondanks uitgebreide begeleiding met technologische ondersteuning (insulinepomp en intensieve zelfcontrole, waaronder

een glucosesensor). Wij kunnen ook zijn wens tot scherpe glucoseregulatie invoelen omdat hij een bedreigde visus heeft door progressieve diabetische retinopathie en vinden hem een goede kandidaat voor eilandjestransplantatie. Omdat hij al immuunsuppressiva krijgt vanwege de niertransplantatie is het beginnen met immuunsuppressie geen belangrijke belemmerende factor bij de overweging om tot eilandjestransplantatie over te gaan.

Patiënt ondergaat tweemaal een eilandjestransplantatie met een interval van 8 maanden (totaal 1,97 miljoen IEQ (zie uitleg)). Bij de tweede eilandjestransplantatie treedt een nabloeding uit de lever op, waarvoor patiënt een bloedtransfusie krijgt. Hierna treedt spontaan herstel op. De immuunsuppressie wordt gehandhaafd en de insuline wordt op geleide van de glucosewaarden afgebouwd.

3 maanden na de tweede eilandjesinfusie kan patiënt de insuline staken en heeft hij een HbA_{1c}-waarde van 40 mmol/mol. Vanaf 14 maanden na de laatste eilandjestransplantatie ontstaat een lichte hyperglykemie en krijgt patiënt een lage dosering insuline. 6 jaar na de laatste eilandjestransplantatie is er nog steeds sprake van partiële eilandjesfunctie. De insulinebehoefte is gehalveerd ten opzichte van vóór de eilandjestransplantatie en patiënt heeft een HbA_{1c}-waarde van 48 mmol/mol zonder relevante hypoglykemieën.

Patiënt B is een 62-jarige man die al 26 jaar DM1 heeft. Hij wordt naar ons verwezen door de endocrinoloog omdat de DM1 moeilijk te controleren is. Er is sprake van perifere polyneuropathie en verminderd hypoglykemiebewustzijn. Patiënt heeft geen waarschuwingssymptomen voor een hypoglykemie en heeft tot tienmaal per week glucosewaarden < 2,0 mmol/l, ondanks uitgebreide begeleiding en technologische ondersteuning (insulinepomp, continue glucosesensor). De instabiele glucoseregulatie heeft een grote negatieve impact op zijn dagelijks leven. Om de neuropathie niet te verergeren streeft hij naar een HbA_{1c}-waarde van 52 mmol/mol, waarbij toch ernstige hypoglykemieën optreden. Zijn broer had ook DM1 en is overleden aan een ernstige hypoglykemie. Wij oordelen dat patiënt een goede kandidaat is voor eilandjestransplantatie vanwege de ernstige hypoglykemieën ondanks optimale begeleiding.

Er worden twee ongecompliceerde intraportale eilandjestransplantaties (totaal 2,1 miljoen IEQ) verricht met een interval van 9 maanden. De onderhoudsimmuunsuppressieve therapie bestaat uit prednisolon, tacrolimus en mycofenolaatmofetil. Vanaf de eerste eilandjestransplantatie is er partiële eilandjesfunctie, waarbij behandeling met insuline in een lage dosering nog nodig is. Ruim 2 jaar later zijn er geen relevante hypoglykemische ontregelingen meer geweest en is er sprake van een goede HbA_{1c}-waarde (48 mmol/mol).

TABEL Indicaties en contra-indicaties voor transplantatie van eilandjes van Langerhans

soort transplantatie	patiëntencategorie	indicatie	contra-indicatie
allogeen			
eilandjes-alleen	patiënt met ernstig bètacelfalen maar zonder eerdere transplantatie	<ul style="list-style-type: none"> • recidiverende ernstige hypoglykemieën, verminderd hypogeevoel • progressieve complicaties waarbij intensivering van glucoseregulatie leidt tot recidiverende ernstige hypoglykemieën 	<ul style="list-style-type: none"> • ernstige leveraandoening • contra-indicatie voor immuunsuppressie
eilandjes-na-nier	patiënt met ernstig bètacelfalen en eerdere niertransplantatie*	<ul style="list-style-type: none"> • instabiele glucoseregulatie • recidiverende (ernstige) hypoglykemieën • verminderd hypogeevoel • voorkómen van progressie van complicaties, inclusief achteruitgang van niertransplantaat 	<ul style="list-style-type: none"> • ernstige leveraandoening
autoloog	iedere patiënt die (rest)pancreatectomie ondergaat wegens niet-maligne aandoening, bijvoorbeeld trauma of chronische pancreatitis	<ul style="list-style-type: none"> • voorkómen van instabiele glucoseregulatie na pancreatectomie 	<ul style="list-style-type: none"> • ernstige leveraandoening

* Soms ook na longtransplantatie.

Patiënt C, een 60-jarige vrouw, is sinds haar 57e onder behandeling bij de chirurg vanwege onhoudbare pijn bij chronische pancreatitis e.c.i. (zonder DM). De pijn persisteert ondanks tweemaal een plexus-coeliacusblokkade en behandeling met hoge doses morfinomimetica (fentanyl 75 µg/uur en methadon 40 mg). Chirurgische drainage wordt niet zinvol geacht. Zij komt bij ons voor een totale pancreatectomie met autotransplantatie van de eilandjes.

Het atrofische en uitgebreid gecalcificeerde pancreas wordt duodenumsparend geresceerd, waarbij het pancreaskapsel zo veel mogelijk intact wordt gelaten. Hierna wordt een eilandjesisolatieprocedure verricht in de GMP-faciliteit van het LUMC (zie uitleg). Door de calcificatie en verbindweefseling verloopt deze procedure moeizamer dan gewoonlijk, maar toch worden 300.000 IEQ geïsoleerd. Dezelfde avond vindt infusie van deze eilandjes plaats.

Het postoperatieve herstel wordt gecompliceerd door het optreden van een ischemisch CVA, waar patiënte uiteindelijk geen restverschijnselen van heeft. Poliklinisch kunnen de morfinomimetica worden afgebouwd tot methadon 5 mg zo nodig. Ook de insuline kan worden afgebouwd. Een maaltijdtest zonder insuline laat een goede endogene insulinerespons zien, maar nog wel te hoge glucosewaarden. Daarom wordt patiënte vanaf 6 maanden na transplantatie behandeld met metformine/empagliflozine. Hierbij heeft zij een goede glucoseregulatie, met een HbA_{1c}-waarde van 45 mmol/mol.

BESCHOUWING

Deze casussen tonen de mogelijkheden en beperkingen van eilandjestransplantatie. Allogene eilandjestransplantatie leidt in het algemeen tot een aanmerkelijk betere en stabielere glucoseregulatie, meestal zonder ernstige hypoglykemieën. Hierdoor wordt het risico op microvasculaire complicaties kleiner; bij mensen die eerder een niertransplantatie hebben ondergaan, is er daardoor ook minder risico op schade van het niertransplantaat.

Autologe eilandjestransplantatie zorgt voor behoud van de endogene insulineproductie wanneer pancreatectomie noodzakelijk is. De indicatie voor deze ingreep ligt dus altijd primair bij de indicatie voor de pancreatectomie bij een niet-maligne onderliggende ziekte.

ALLOGENE EILANDJESTRANSPLANTATIE

Pancreastransplantatie is een effectieve behandeling die vaak leidt tot langdurige genezing van DM, maar kent veel complicaties. Daarom wordt bij kwetsbare patiënten vaak gekozen voor eilandjestransplantatie, aangezien deze procedure weinig complicaties kent. Het belangrijkste nadeel van allogene eilandjestransplantatie zonder eerdere orgaantransplantatie (eilandjes-alleentransplantatie) is de noodzaak van immuunsuppressie, zoals bij patiënt B. Bij patiënten met een eerdere orgaantransplantatie, zoals patiënt A, is deze factor minder relevant. In tegenstelling tot gecombineerde nier-pancreastrans-

plantaties vinden in Nederland vooralsnog geen gecombineerde nier-eilandjestransplantaties plaats.

Een belangrijke indicatie voor allogene eilandjestransplantatie is refractaire hypoglykemie (tabel). Hierbij moet worden gedacht aan recidiverende ernstige hypoglykemieën dan wel progressieve diabetesgerelateerde complicaties waarbij intensivering van de regulatie leidt tot ernstige hypoglykemieën. Bij patiënt A en B hadden de frequente en soms ernstige hypoglykemieën een grote impact op de kwaliteit van leven. Daarom achtten we het risico van levenslange immuunsuppressieve behandeling bij patiënt B aanvaardbaar.

Voordat patiënten voor een eilandjestransplantatie in aanmerking kunnen komen worden ze uitgebreid gescreend. Zo analyseert een team van endocrinologen, diabetesverpleegkundigen, diëtisten en een psycholoog de behandeling, met aandacht voor zelfregulatie, de nieuwste relevante technologische mogelijkheden en eventuele psychosociale problematiek. Na deze screening valt het merendeel van de potentiële kandidaten af. Als aan de criteria wordt voldaan, is het diabetestype niet van belang. Na verloop van tijd neemt de transplantaatfunctie af door verscheidene factoren (zie onder het kopje 'Uitdagingen en perspectieven'). Dit probleem speelde bij zowel patiënt A als patiënt B. Toch verbetert de glucoseregulatie al sterk bij slechts partieel herstel van de endogene insulineproductie. Dit is al genoeg om ernstige hypoglykemieën effectief te voorkomen, waarschijnlijk door herstel van contraregulatorische mechanismen, verminderde insulinebehoefte en endogene insulinesecretie. Ook is herstel van het hypoglykemiegevoel beschreven. Insuline-onafhankelijkheid is dan ook niet het belangrijkste behandeldoel voor deze patiëntengroep.

AUTOLOGE EILANDJESTRANSPLANTATIE

Pijn bij chronische pancreatitis is een belangrijk probleem. De behandelopties hiervoor zijn talrijk, variërend van orale pijnstilling of plexus-coeliacusblokkade tot endoscopische of operatieve dilatatie van de ductus pancreaticus. Voor een kleine groep patiënten zijn deze behandelingen echter niet toereikend. In deze patiëntengroep is veelal sprake van een lage kwaliteit van leven en ernstige opiaatafhankelijkheid. Voor hen kan een pancreatectomie geïndiceerd zijn, zoals voor patiënt C.

Een belangrijk nadeel van pancreatectomie is de complete afwezigheid van endogene insuline- en glucagonproductie. Dit kan leiden tot instabiele DM, met een verhoogd risico op hypoglykemieën en een verminderd hypoglykemiegevoel. Dit wordt nog versterkt door de variabele resorptie van nutriënten bij exogene pancreasinsufficiëntie en pancreasenzymgebruik. Voor deze patiënten is autotransplantatie van de eilandjes van Langethans een goede optie.

Allereerst moet het pancreas door een chirurg met relevante expertise verwijderd worden. Het orgaan wordt meestal in twee delen gereceerd via een bilaterale subcostale incisie. Hierna wordt het orgaan direct geperfundeed met preservatievloeistof en naar het eilandjesisolationelaboratorium getransporteerd. Het isoleren van eilandjes uit een dergelijk pancreas kan moeilijk zijn door de inflammatoire schade. Een ervaren eilandjesisolationsteam is een belangrijke factor voor succes, maar desondanks is de eilandjesopbrengst vaak lager door chronische schade aan de eilandjes.

Of patiënten insuline-onafhankelijkheid behouden hangt af van het aantal eilandjes: hoe meer eilandjes worden getransplanteerd, hoe groter de kans op behoud van insuline-onafhankelijkheid. Maar net als bij allogene eilandjestransplantatie zal ook infusie van een suboptimaal aantal eilandjes in het algemeen leiden tot endogene insuline- en glucagonproductie, met de bijbehorende gunstige effecten op de glucoseregulatie.

Aangezien de eilandjestransplantatieprocedure weinig complicaties kent en immuunsuppressieve behandeling niet nodig is bij autotransplantatie, is elke totale pancreatectomie of restpancreatectomie vanwege een niet-maligne aandoening een goede indicatie voor eilandjesautotransplantatie.⁷

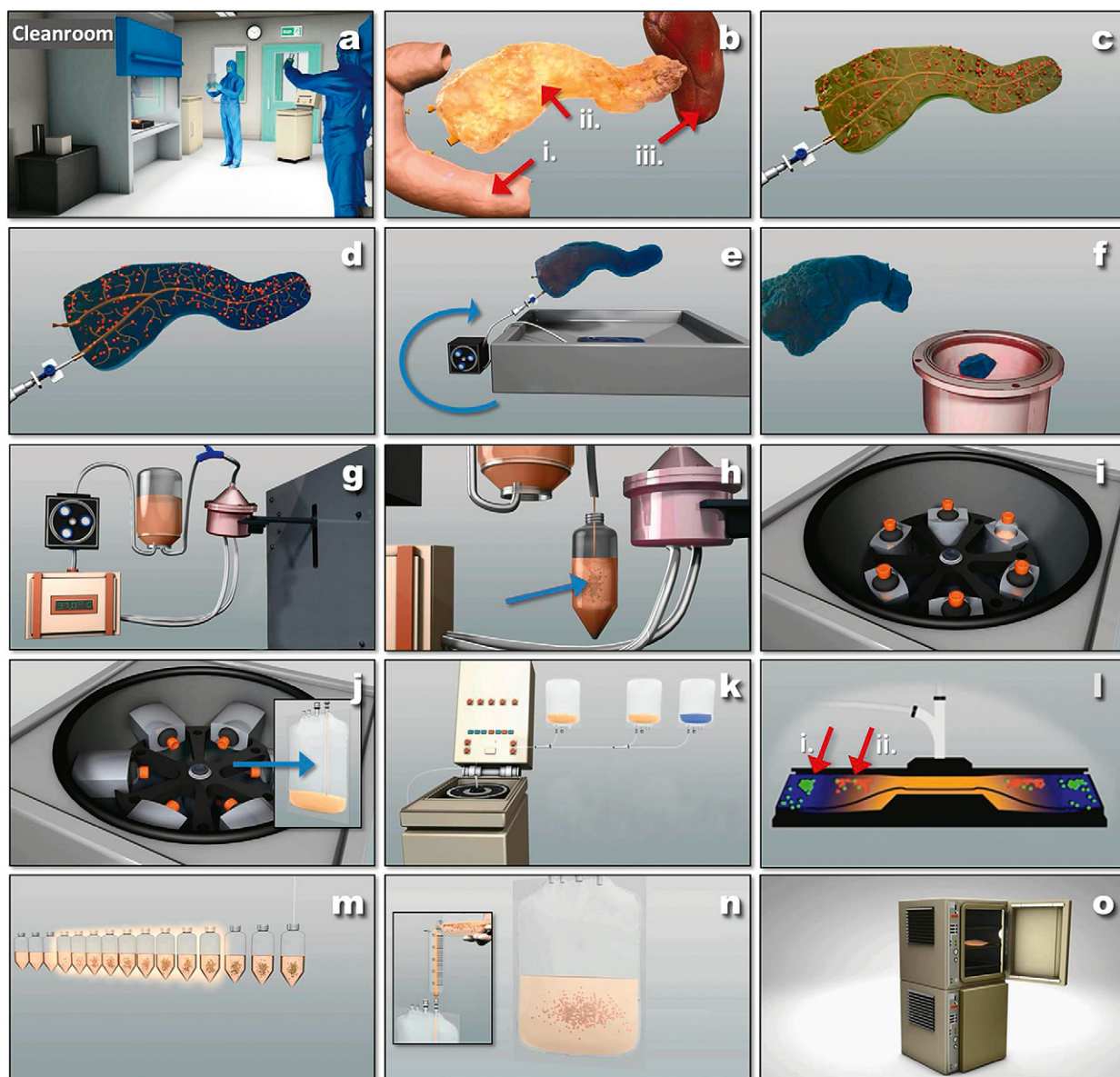
ISOLATIE- EN INFUSIEPROCEDURE

De isolatie van eilandjes uit een pancreas is een technisch ingewikkelde procedure, die in het algemeen dient plaats te vinden in een GMP-faciliteit. In figuur 1 staat een schematische weergave van de eilandjesisolatie.

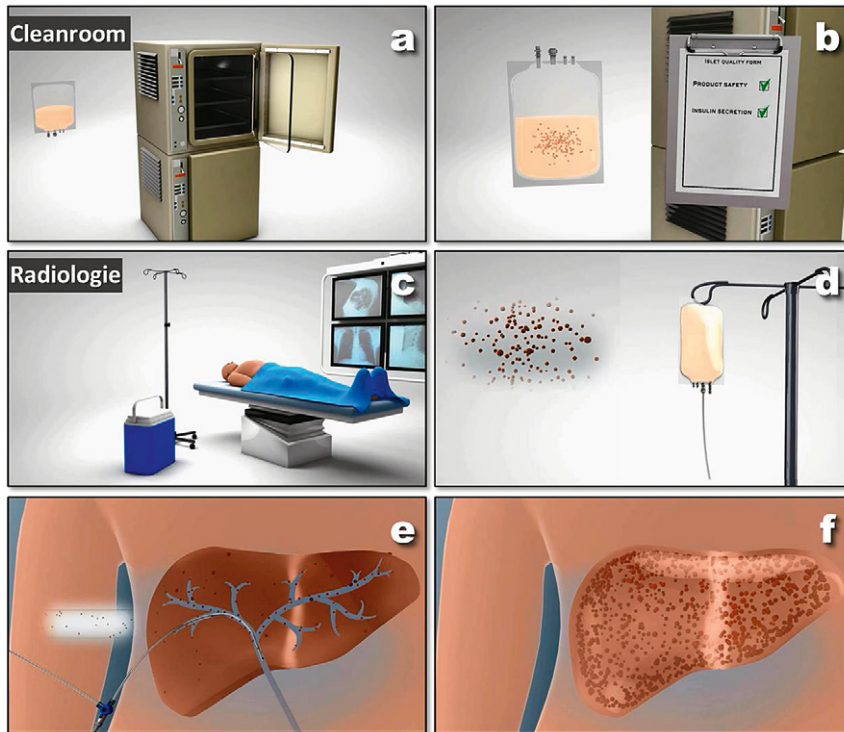
Eerst wordt het pancreas doorgespoeld en ontdaan van alle restweefsel. Daarna wordt collagenase ingespoten via de ductus pancreaticus, om na opwarming via enzymatische en mechanische digestie de eilandjes uit het exocriene weefsel vrij te maken. De eilandjes worden vervolgens in een centrifuge met een dichtheidsgradiënt gescheiden van het exocriene weefsel, om het weefselvolume dat wordt getransplanteerd te reduceren. Hiermee kan een aanzienlijk percentage van de eilandjesmassa geïsoleerd worden.

Voor een succesvolle allogene eilandjestransplantatie zijn in de praktijk meestal één of twee donorpancreassen nodig; bij onvoldoende effect of afname van de eilandjesfunctie wordt de transplantatie herhaald. Voor een autologe eilandjestransplantatie is elke hoeveelheid eilandjes relevant en er worden ook kleine hoeveelheden eilandjes getransplanteerd om zo veel mogelijk endogene insulineproductie te behouden.

De eilandjestransplantatie vindt plaats via de V. portae (figuur 2). De interventieradioloog voert een percutane transhepatische katheterisatie van de V. portae uit onder lokale verdoving en lichte sedatie. De eilandjes worden



FIGUUR 1 Eilandjesisolatie. (a) In de cleanroom wordt een pancreas ontvangen voor isolatie van de eilandjes van Langerhans. (b) Het pancreas (i.) wordt ontdaan van abdominaal vet, hematomen en ontstekingsprocessen. Bloedvaten, duodenum (ii.) en milt (iii.) worden verwijderd. (c) De ductus pancreaticus wordt gecanuleerd. De eilandjes van Langerhans (in rood) zijn gelegen in het exocriene weefsel (groen). (d) Een collagenaseoplossing (blauw) wordt via de canule geïnfundeed in het pancreas. (e) Gedurende enige tijd wordt de uittredende collagenaseoplossing koud gerecirculeerd (blauwe pijl) in het pancreas. (f) Het met collagenase gevulde pancreas wordt in enkele stukken gedeeld en in een digestiekamer geplaatst. (g) Het systeem waar de digestiekamer deel van uitmaakt zorgt met gecontroleerde agitatie en verwarming dat de eilandjes vrijkomen. (h) Het digestiesysteem wordt afgetapt, en het mengsel van eilandjes en exocrien weefsel wordt verzameld in een conische opvangbuis (blauwe pijl). (i) In een centrifuge wordt het mengsel geconcentreerd, zodat het gekoeld en gewassen kan worden. (j) Na het centrifugeren en wassen wordt het mengsel overgebracht naar een verzamelzak (blauwe pijl). (k) In een speciale centrifuge wordt een dichtheidsgradiënt opgebouwd met een vloeistof van hoge dichtheid (blauw, rechts) en een vloeistof van lage dichtheid (geel, midden). Het celproduct in de verzamelzak (geel, links) wordt op deze dichtheidsgradiënt gescheiden. (l) De doorsnede van de dichtheidsgradiënt: het exocriene weefsel (i., groen) en de eilandjes (ii., rood) zijn op dichtheid van elkaar gescheiden. Hierna kunnen ze in fracties worden afgepompt. (m) De fracties met de zuiverste eilandjes worden gecombineerd tot een eilandjespreparaat en (n) bewaard in speciale kweekzakken. (o) Het eilandjespreparaat kan enige dagen in een kweekkast in leven worden gehouden. (Illustrator: Lars Rietkerk.)



FIGUUR 2 Eilandjestransplantatie. (a) In de cleanroom wordt het eilandjespreparaat na een korte kweekperiode voorbereid op de infusie. (b) Er wordt getest of de eilandjes goed functioneren en of ze steriel en veilig zijn voor toediening. (c) De eilandjestransplantatie wordt uitgevoerd op de afdeling Radiologie. (d) Een infuuszak met het eilandjestransplantaat wordt gereedgemaakt en opgehangen aan een infuuspaal. (e) Een infusiekatheter wordt gepositioneerd in de bifurcatie van de V. portae, waarna het eilandjestransplantaat wordt geïnfundeed. (f) De insulineproducerende eilandjes worden door de portale circulatie verdeeld over de lever (rode stippen). (Illustrator: Lars Rietkerk.)

getransplanteerd als een suspensie met een volume van meestal minder dan 5 ml. Dit eilandjestransplantaat wordt langzaam geïnfundeed binnen 20 min. De eilandjes lopen vast in de portale venulen, waar zij zich nestelen en insuline gaan produceren. In de eerste weken wordt nauwgezette glucoseregulatie nagestreefd met continue intraveneuze insuline-infusie.

COMPLICATIES

De eilandjestransplantatie zelf kent als belangrijke complicaties V.-portaetrombose en bloeding uit de lever. In het LUMC is bij 52 achtereenvolgende eilandjestransplantaties geen V.-portaetrombose opgetreden, maar wel tweemaal een bloeding waarvoor een transfusie nodig was, waaronder bij patiënt A. Door het gebruik van oplosbare 'gelfoam plugs' in het punctietraject van de lever is het risico op een bloeding tegenwoordig sterk verminderd.

De belangrijkste complicaties bij een totale pancreatectomie of restpancreatectomie met eilandjesautotransplantatie zijn gerelateerd aan de pancreatectomie.

Uiteraard heeft immuunsuppressie, zoals noodzakelijk bij alle allogene transplantaties, een verhoogd risico op infecties en op sommige maligniteiten. Daarom wordt een eilandjes-alleentransplantatie enkel toegepast bij patiënten met ernstige hypoglykemieën of een moeizame glucoseregulatie ondanks maximaal ondersteunende therapie (in het algemeen insulinepomp en continue glucosensor), zoals patiënt B. Als patiënten eerder een transplantatie hebben ondergaan en dus al immuunsuppressiva moeten gebruiken, is de drempel om tot eilandjestransplantatie over te gaan bij een goede indicatie lager.

UITDAGINGEN EN PERSPECTIEVEN

Eilandjestransplantatie heeft een aantal belangrijke uitdagingen. Ten eerste treedt direct na de transplantatie een belangrijk verlies van eilandjes op, zowel bij autologe als bij allogene eilandjestransplantatie. Meerdere factoren lijken bij te dragen aan dit proces, zoals ischemie, acute inflammatie en glucotoxiciteit. Onder glucotoxiciteit verstaat men de schadelijke gevolgen van chronische hyperglykemie op cellen.

Op de langere termijn gaat de functie van het eilandjes-transplantaat geleidelijk achteruit, met name bij allogene eilandjestransplantatie. Oorzaken hiervan zijn onder andere toxische effecten van de immuunsuppressiva en chronische afstoting.

Voor allogene eilandjestransplantatie is er nog een aantal specifieke uitdagingen, zoals de noodzaak van krachtige immuunsuppressieve behandeling en het donororgaan-tekort. In 2016 waren in Nederland slechts 235 orgaandonoren beschikbaar op bijna 100.000 patiënten met DM1 in Nederland.

Huidig onderzoek richt zich op deze uitdagingen. Zo wordt gekeken naar medicamenteuze interventies om de inflammatie en hypoxemie direct na de eilandjesinfusie te antagoneren. Een mogelijke oplossing voor de noodzaak van immuunsuppressieve behandeling bij allogene eilandjestransplantatie is encapsulatie, waarbij de eilandjes individueel (micro-encapsulatie) of als cluster worden afgeschermd van het immuunsysteem (macro-encapsulatie). Door de encapsulatie kunnen immuuncellen niet binnendringen, maar kan wel uitwisseling van glucose en insuline plaatsvinden. Een andere mogelijke oplossing is het induceren van tolerantie. Met betrekking tot het orgaan-tekort loopt onderzoek naar het aanmaken van insulineproducerende bètacellen uit stamcellen.

De kosteneffectiviteit van autologe eilandjestransplantatie is uitgebreid aangetoond.⁹ Allogene eilandjestransplantatie is in de regel effectiever maar ook duurder dan intensieve insuliner therapie.¹⁰ In de praktijk moet daarom altijd eerst gekozen worden voor optimalisatie van de glucoseregulatie met de nieuwste technologische hulpmiddelen.

Dames en Heren, eilandjestransplantatie leidt tot herstel of behoud van de endogene insulineproductie. Patiënten met moeizaam te reguleren diabetes mellitus hebben mogelijk baat bij een allogene transplantatie. Voor patiënten die een totale pancreatetectomie moeten ondergaan vanwege een niet-maligne aandoening, zoals chronische pancreatitis, is autologe transplantatie een

- **Transplantatie van de eilandjes van Langerhans is een minimaal invasieve procedure waarbij de endogene insulineproductie hersteld wordt of behouden blijft.**
- **Herstel van de endogene insulineproductie door allogene eilandjestransplantatie bij patiënten met diabetes mellitus op basis van ernstig bètacelfalen (meestal DM1) leidt tot duidelijke verbetering van de glucoseregulatie en tot reductie van het aantal hypoglykemieën en van diabetesgerelateerde complicaties.**
- **Als pancreatetectomie voor een niet-maligne aandoening van het pancreas is geïndiceerd, wordt autologe eilandjestransplantatie aanbevolen ter preventie van instabiele DM.**
- **Kortetermijncomplicaties van eilandjestransplantatie zijn een bloeding en V.-portaetrombose.**
- **Voor allogene eilandjestransplantatie is levenslange immuunsuppressieve behandeling nodig, voor autotransplantatie niet.**

optie om instabiele DM te voorkomen. Bij deze specifieke patiëntencategorieën kan met deze procedure een belangrijke winst in kwaliteit van leven worden behaald en kan de langetermijnmorbiditeit worden verminderd. Momenteel kunnen patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor een eilandjestransplantatie worden verwezen naar het LUMC.

De eerste twee auteurs droegen in gelijke mate bij aan dit manuscript.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 17 januari 2018

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D2201

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D2201

LITERATUUR

- 1 Gubitosi-Klug RA; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes Care*. 2014;37:44-9.
- 2 Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide assay. *Diabetes Care*. 2012;35:465-70.
- 3 Nijhoff ME, Engelse MA, Dubbeld J, et al. Glycemic stability through islet-after-kidney transplantation using an alemtuzumab-based induction regimen and long-term triple-maintenance immunosuppression. *Am J Transplant*. 2016;16:246-53.
- 4 Wai PY, Sollinger HW. Long-term outcomes after simultaneous pancreas-kidney transplant. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16:128-34.
- 5 Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*. 2006;355:1318-30.

- 6 Brennan DC, Kopetskie HA, Sayre PH, et al. Long-term follow-up of the Edmonton Protocol of islet transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2016;16:509-17.
- 7 Brooks AM, Oram R, Home P, Steen N, Shaw JA. Demonstration of an intrinsic relationship between endogenous C-peptide concentration and determinants of glycemic control in type 1 diabetes following islet transplantation. *Diabetes Care.* 2015;38:105-12.
- 8 Sutherland DE, Radosevich DM, Bellin MD, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2012;214:409-24.
- 9 Garcea G, Pollard CA, Illouz S, Webb M, Metcalfe MS, Dennison AR. Patient satisfaction and cost-effectiveness following total pancreatectomy with islet cell transplantation for chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2013;42:322-8.
- 10 Beckwith J, Nyman JA, Flanagan B, Schrover R, Schuurman HJ. A health economic analysis of clinical islet transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26:23-3.