

Transplantatie voor Diabetes: Pancreas- en Betacel Transplantatie

4^e VLAAMSE NEFROLOGIEDAG

P Gillard
UZ-Leuven

PANCREAS

BETACEL

RATIONALE

METHODE

RESULTATEN

VOORUITZICHTEN

TECHNIEK

PATIENTEN

OVERLEVING

DIABETESCOMPLICATIES

GENEZING

PANCREAS

BETACEL

RATIONALE

METHODE

RESULTATEN

VOORUITZICHTEN

TECHNIEK

PATIENTEN

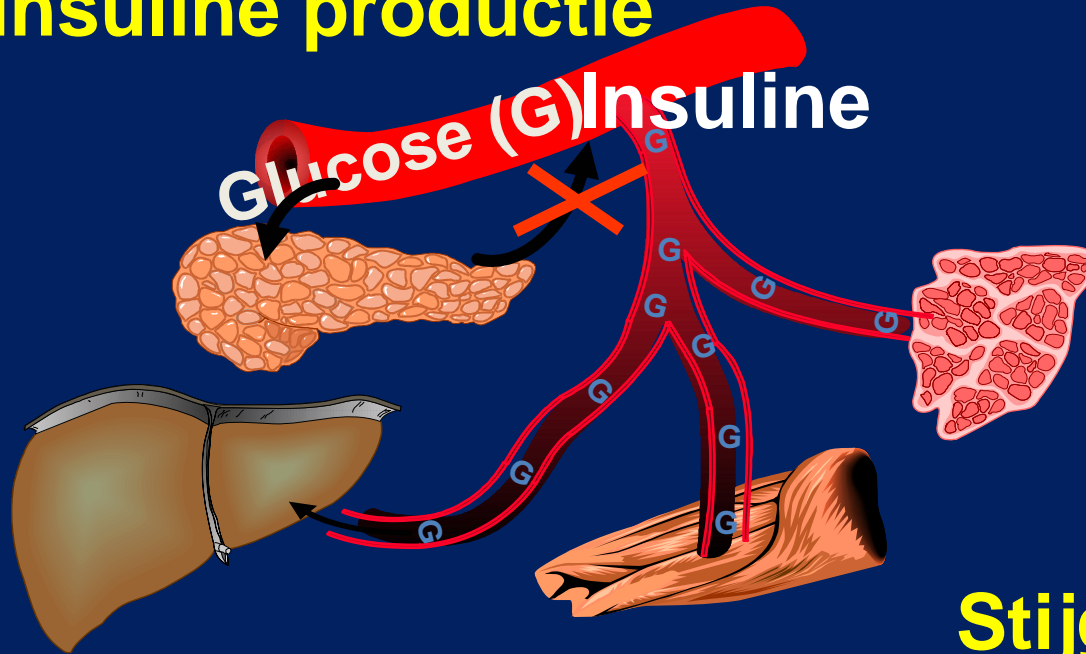
OVERLEVING

DIABETESCOMPLICATIES

GENEZING

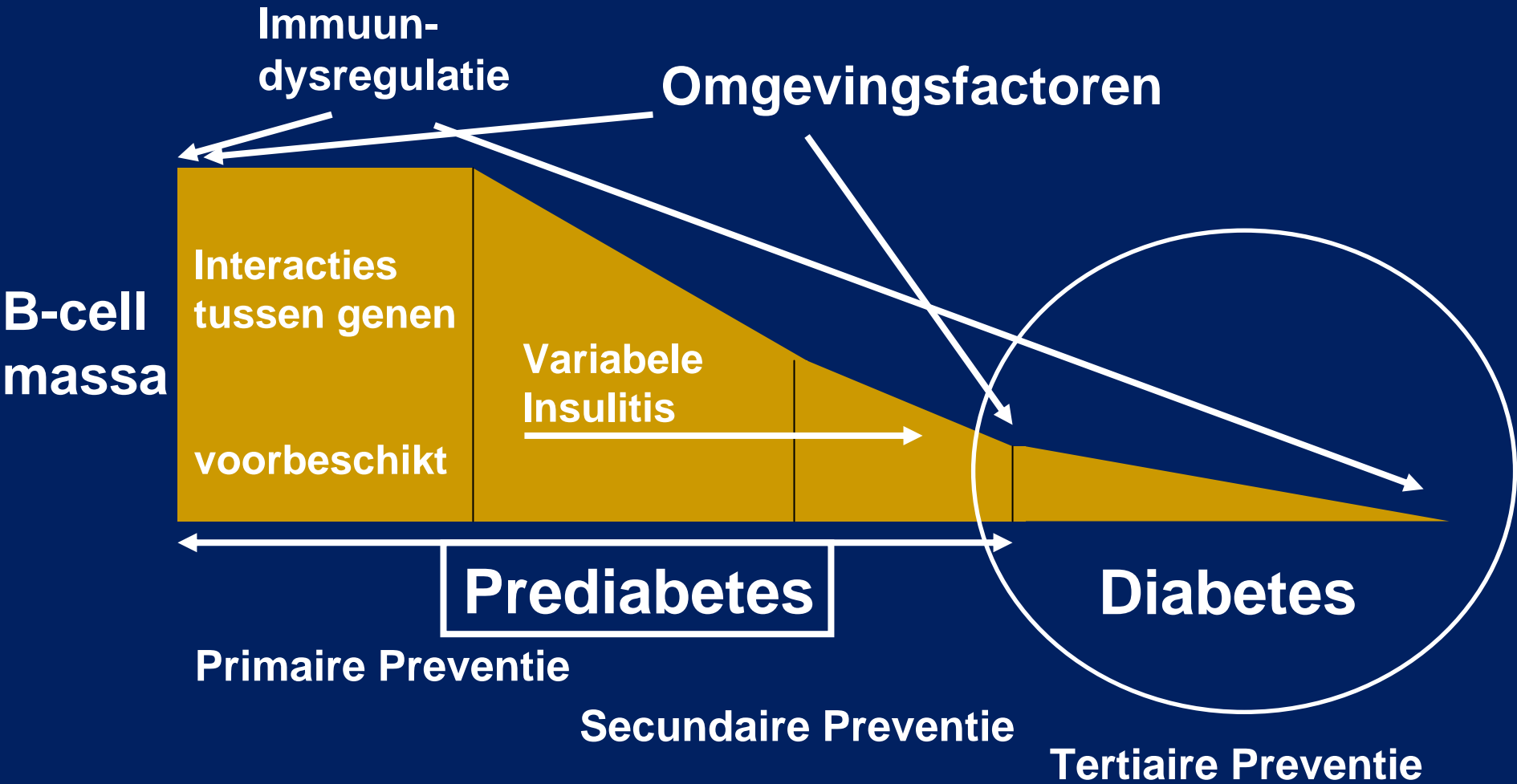
Type 1 diabetes

Geen insuline productie



Stijging glycemie

Type 1 Diabetes



Type 1 Diabetes: Tertiaire Preventie



Diabetes

Insuline

Betacel

Pancreas

Doel van therapie in diabetes



Levensverwachting
en
Levenskwaliteit

Type 1 Diabetes: Tertiaire Preventie



Diabetes

Insuline

Type 1 Diabetes



Chronische Hyperglycemie

Intensieve
Therapie



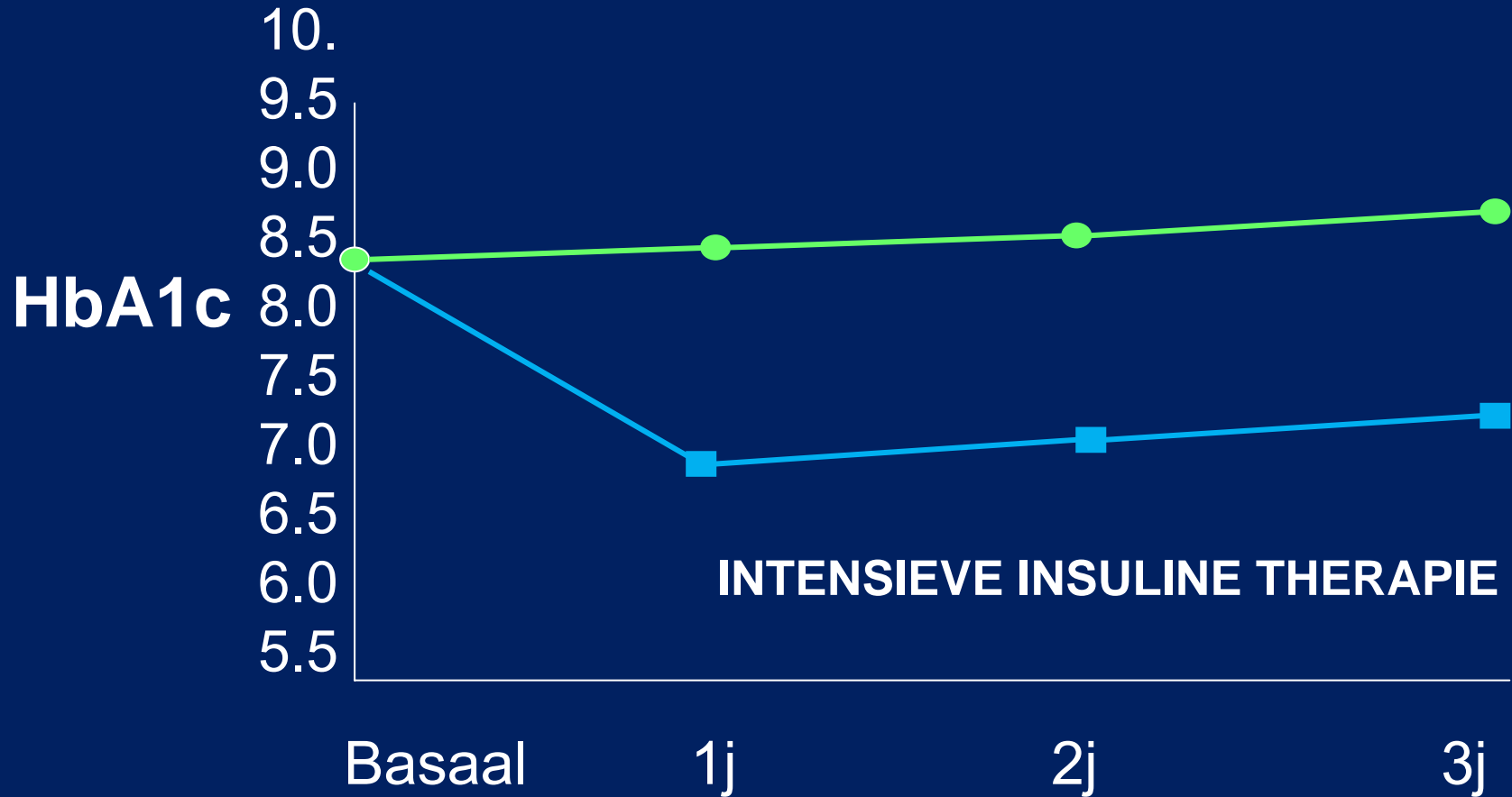
Insuline



Chronische Complicaties

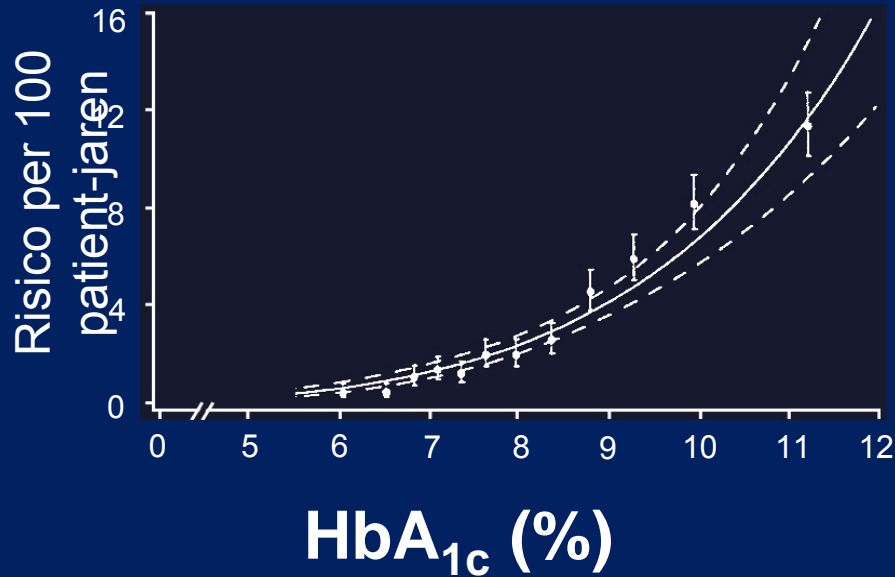
Glycemiemeting $\geq 4x/d$
Insuline $\geq 4x/d$

Resultaten van de DCCT

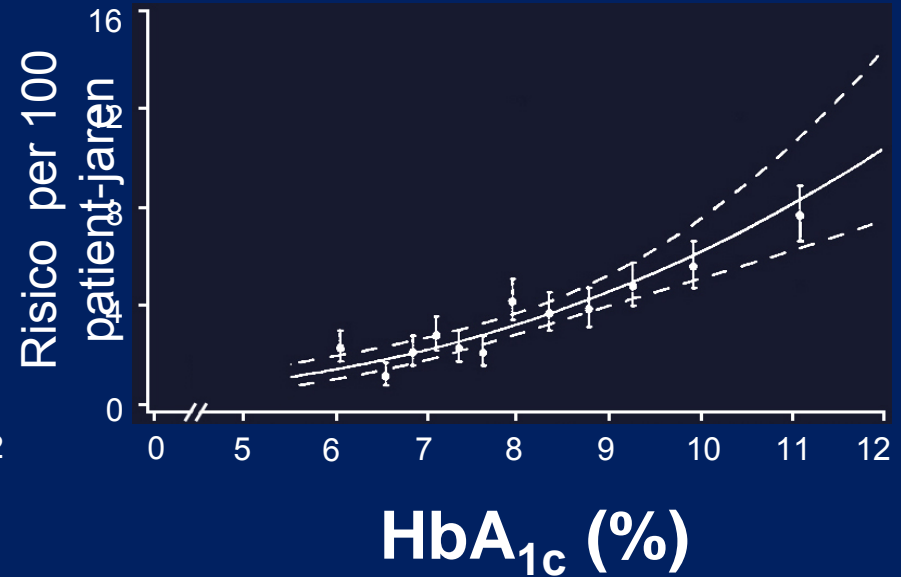


Chronische verwikkelingen van diabetes

RETINOPATHIE



NEFROPATHIE



Type 1 Diabetes



Chronische Hyperglycemie

Intensieve
Therapie



Insuline

Levenskwaliteit
Hypoglycemie
Abnormale glycemies

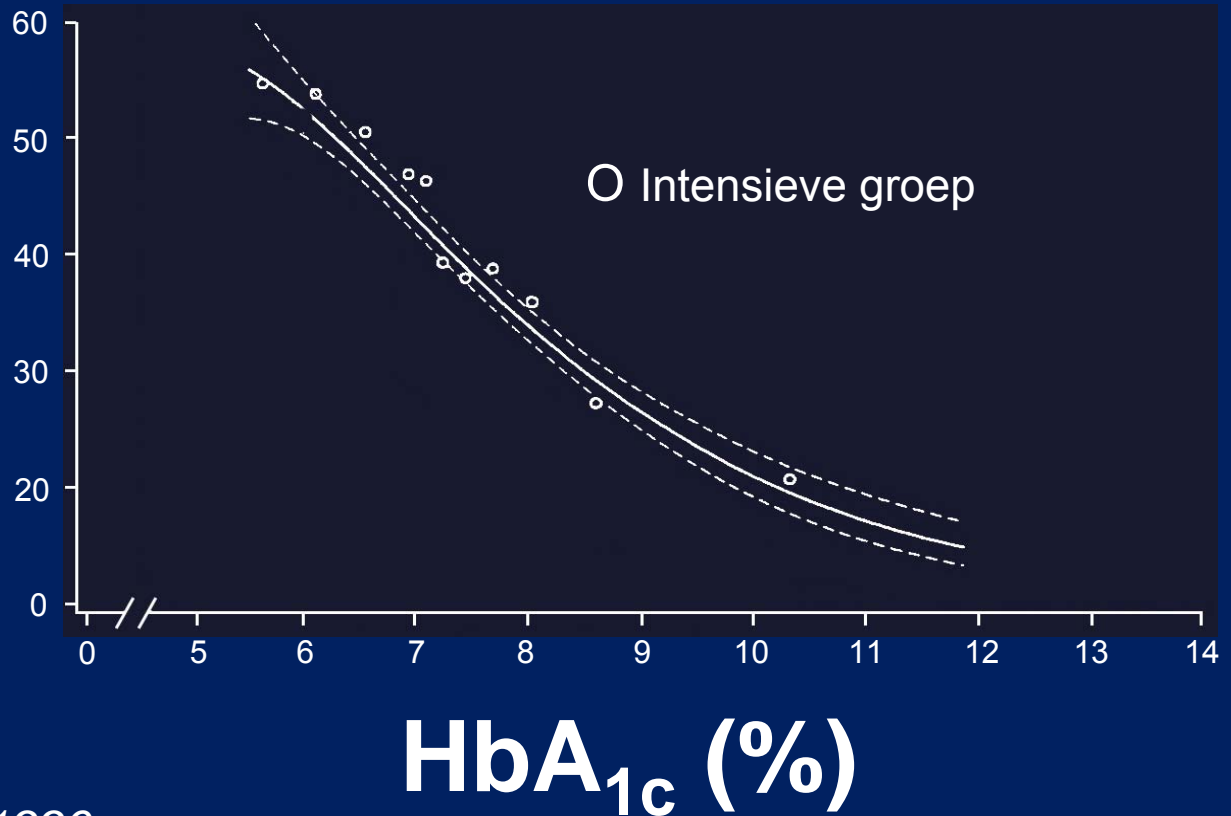
Chronische Complicaties

Nog steeds insuline en naalden



Risico op ernstige hypoglycemie in functie van de HbA_{1c} waarden

Hypoglycemie
n/100 patiëntenjaren



**INSULIN IS
NOT A CURE
FOR DIABETES.
IT JUST KEEPS
PEOPLE ALIVE
UNTIL WE
FIND ONE.**

Support the Research of the
American Diabetes Association



American
Diabetes
Association

Type 1 Diabetes



Chronische Hyperglycemie



β -cel
vervangende therapie

Chronische Complicaties

Type 1 Diabetes: Tertiaire Preventie



Diabetes

Insuline

Betacel

PANCREAS

BETACEL

RATIONALE

METHODE

RESULTATEN

VOORUITZICHTEN

TECHNIEK

PATIENTEN

OVERLEVING

DIABETESCOMPLICATIES

GENEZING

Betacelisolatie

Beta Cell Bank Brussel

> 1 Donor



Pancreas



Vertering - Zuivering
Scheiden van Fracties

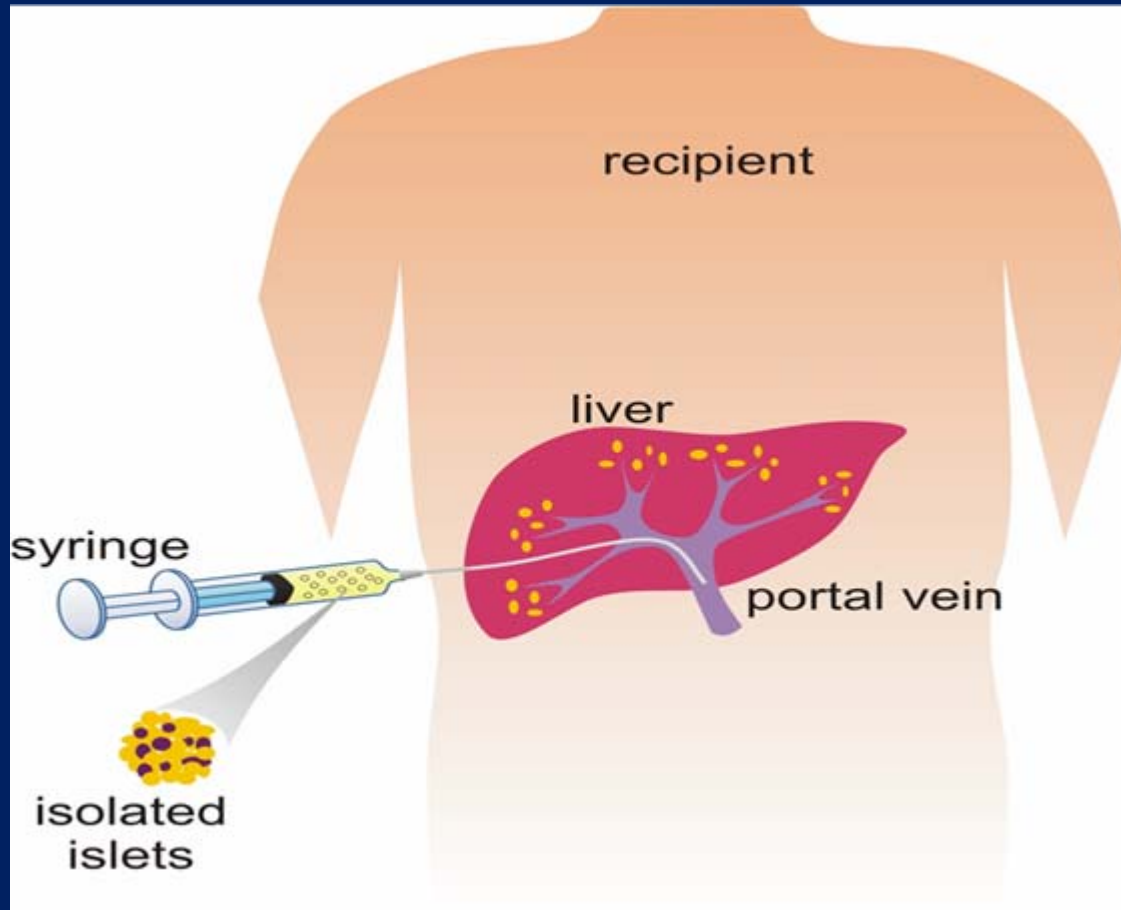


Serum-vrije Cultuur



Betacelent

Transplanttechnik

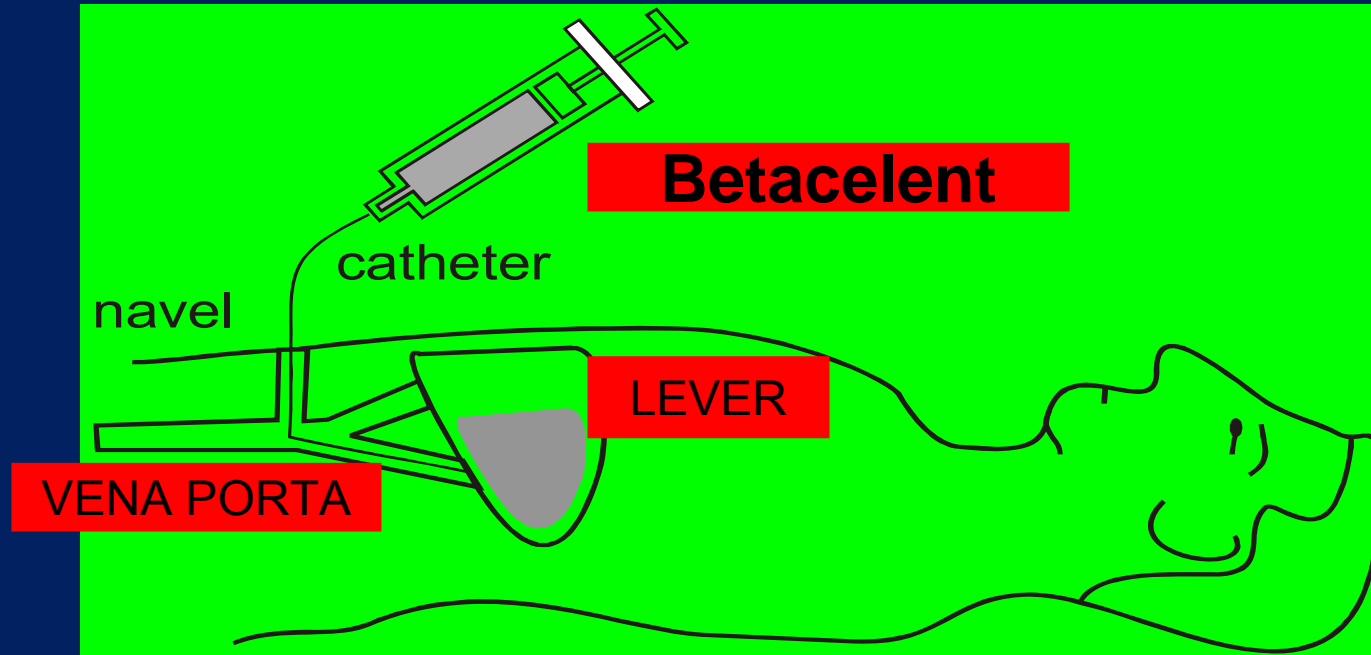


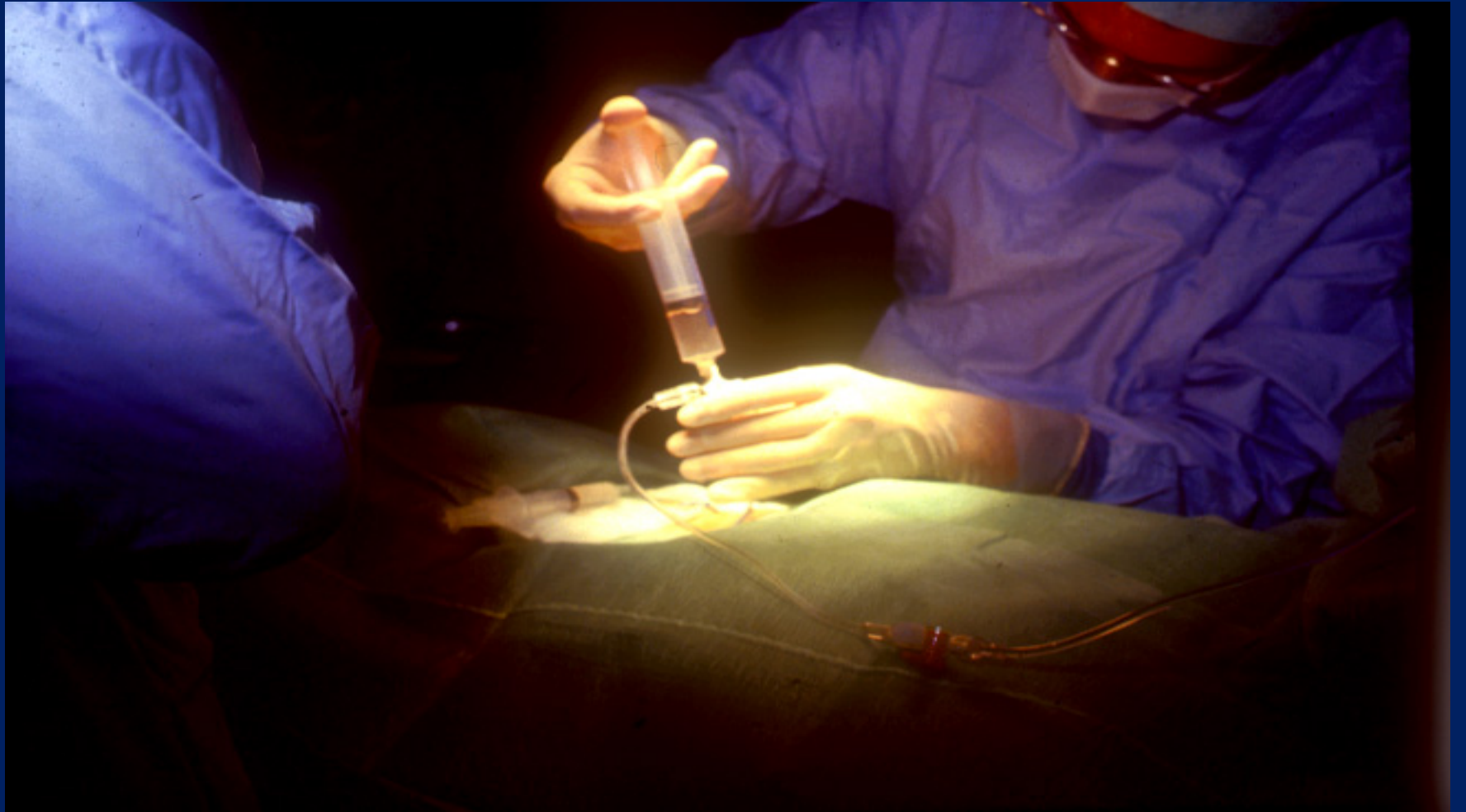
Maleux, Gillard *et al.*, *J Vasc Intervent Radiol*, 2005



Maleux, Gillard *et al.*, *J Vasc Intervent Radiol*, 2005

Transplanttechnik





PANCREAS

BETACEL

RATIONALE

METHODE

RESULTATEN

VOORUITZICHTEN

TECHNIEK

PATIENTEN

OVERLEVING

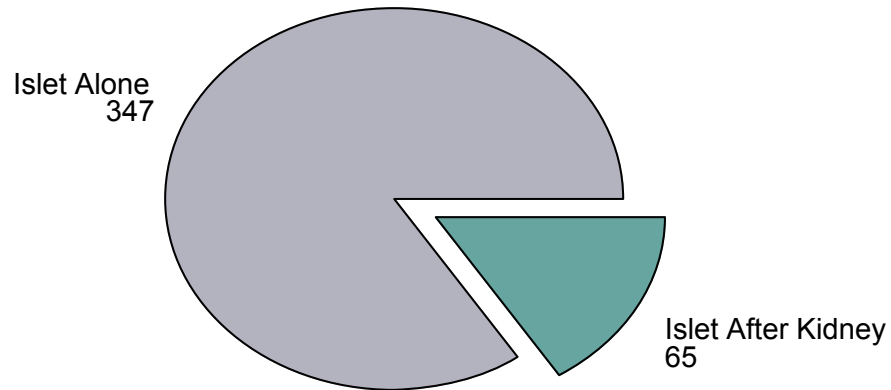
DIABETESCOMPLICATIES

GENEZING

Betacelentrecipiënten met Type 1 Diabetes

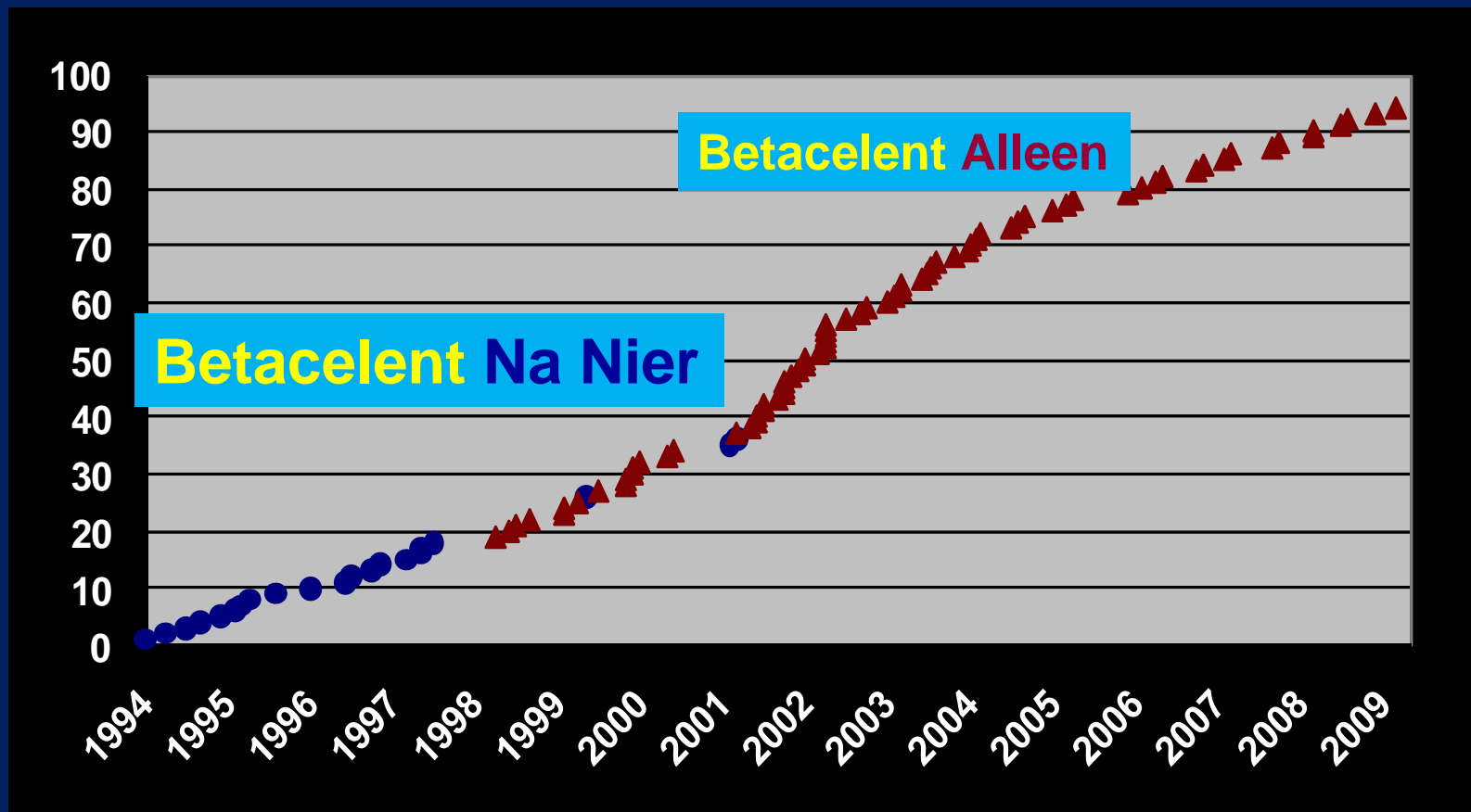
- Patiënten met eindstadium nierfalen
 - **BETACELENT** + NIER
 - **BETACELENT** NA NIER
- Patiënten zonder eindstadium nierfalen
 - **BETACELENT** ALLEEN

Betacel Alleen en **Betacel** na Nier Recipiënten
CITR-Participating Noord-Amerika en JDRF Centers Europa, 1999-2008



Recipiënten van een **Betacelent** België (1994-2009)

n



Indicatie **BETACELENT** ALLEEN

1. Hypoglycemie ongevoeligheid
2. Ernstige klinische en emotionele problemen met insulinetherapie
3. Progressie van chronische complicaties weerstandig aan intensieve insulinetherapie
4. Resistentie aan subcutane insuline
5. Insuline allergie

PANCREAS

BETACEL

RATIONALE

METHODE

RESULTATEN

VOORUITZICHTEN

TECHNIEK

PATIENTEN

OVERLEVING

DIABETESCOMPLICATIES

GENEZING

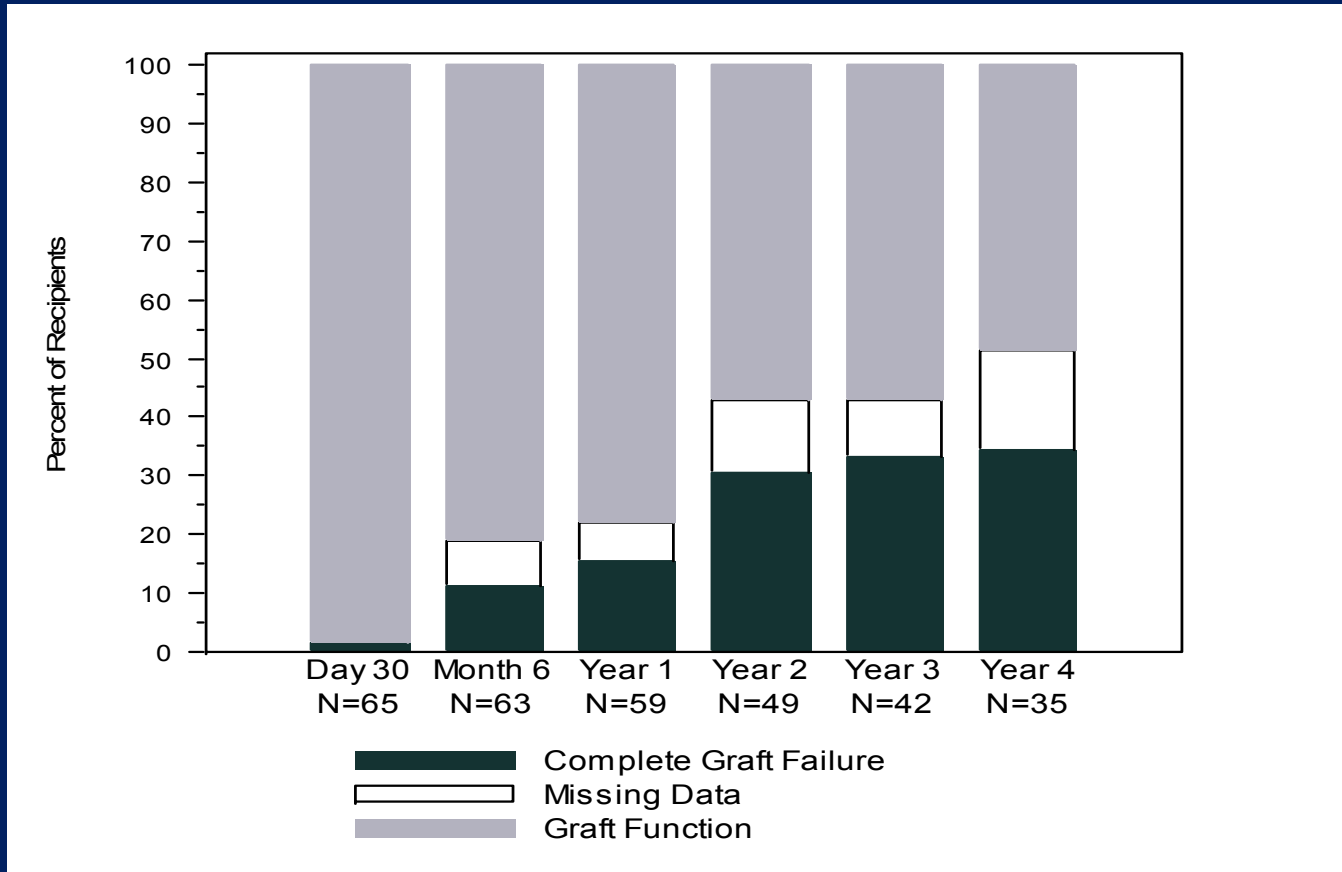
Betacelentrecipiënten met Type 1 Diabetes

- Patiënten met eindstadium nierfalen
 - BETACELENT + NIER

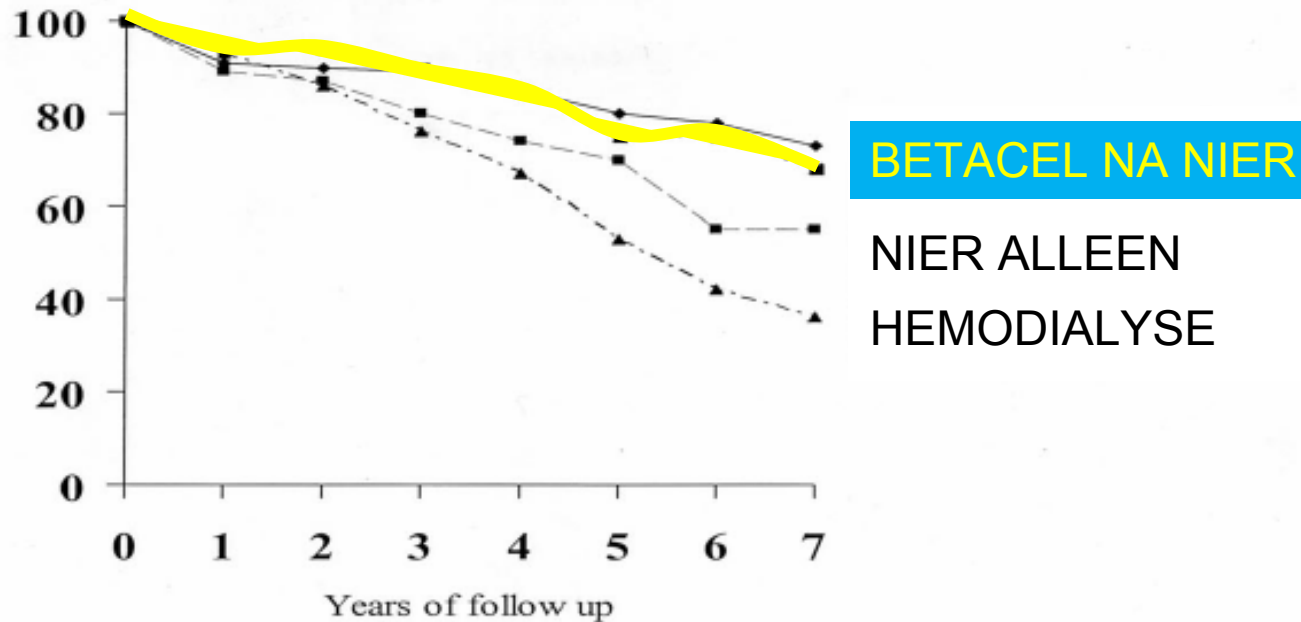
– BETACELENT NA NIER

- Patiënten zonder eindstadium nierfalen
 - BETACELENT ALLEEN

Functie van de **Betacelent** **Betacelent** na Nier







Patientenoverleving



Fiorina et al, Transplantation 2003

Effecten van betaceltransplantatie op eind-orgaan schade

- Overleving nier 
- Retinopathie 
- Neuropathie 
- Macrovasculair lijden 

GEEN RCT'S VOORHANDEN

Fiorina et al, *JASN* 2003; *Diabetes Care* 2005,
Del Caro et al, *Diabetes Care* 2007

Betacelentrecipiënten met Type 1 Diabetes

- Patiënten met eindstadium nierfalen
 - BETACELENT + NIER
 - BETACELENT NA NIER
- Patiënten zonder eindstadium nierfalen
 - BETACELENT ALLEEN

PATIENTEN MET TYPE 1 DIABETES ZONDER NIERFALEN

Humane Pancreas



BETACALENT



IMMUUNSUPPRESSIE

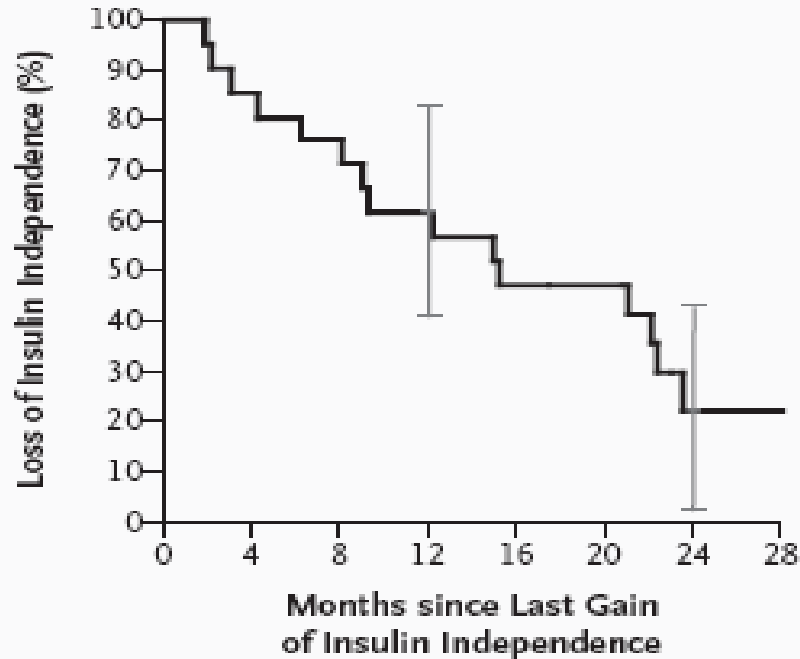


1 jaar functie 100%

1 jaar insuline-onafhankelijkheid 60-80%

Maar...: Lange Termijnfunctie

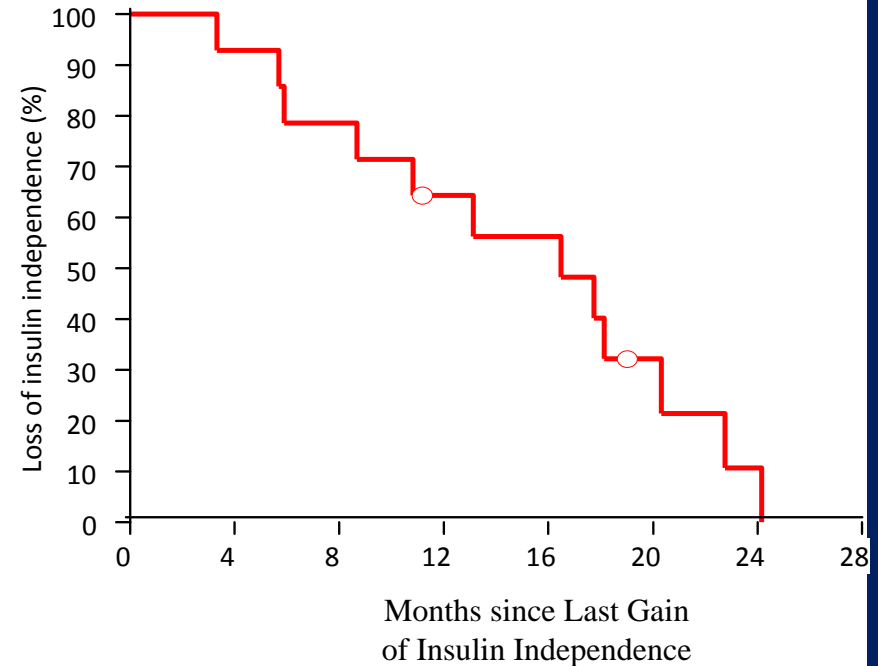
ITN: Dacluzimab SIR TAC



at Risk

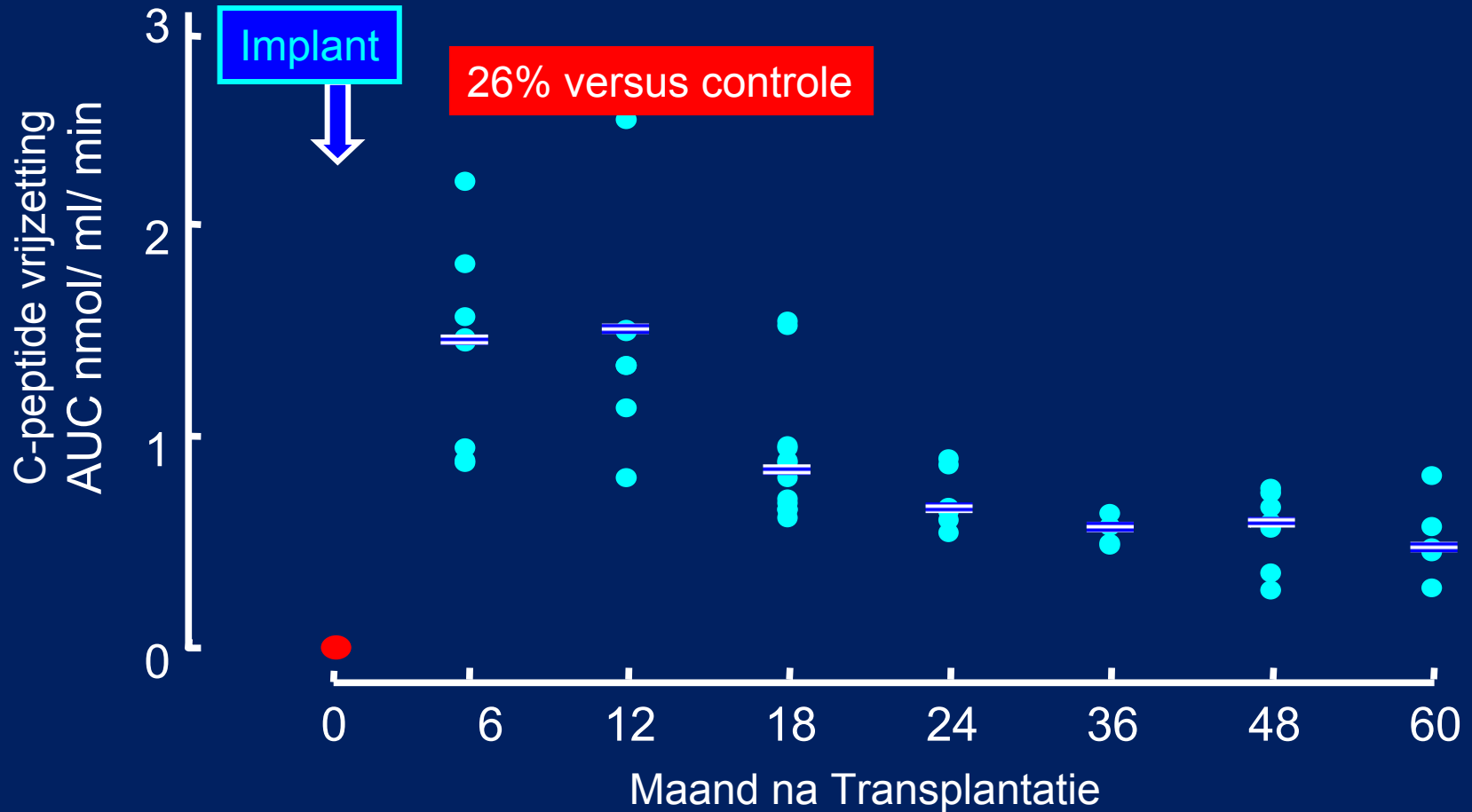
21 18 16 13 10 9 3

België: ATG MMF TAC



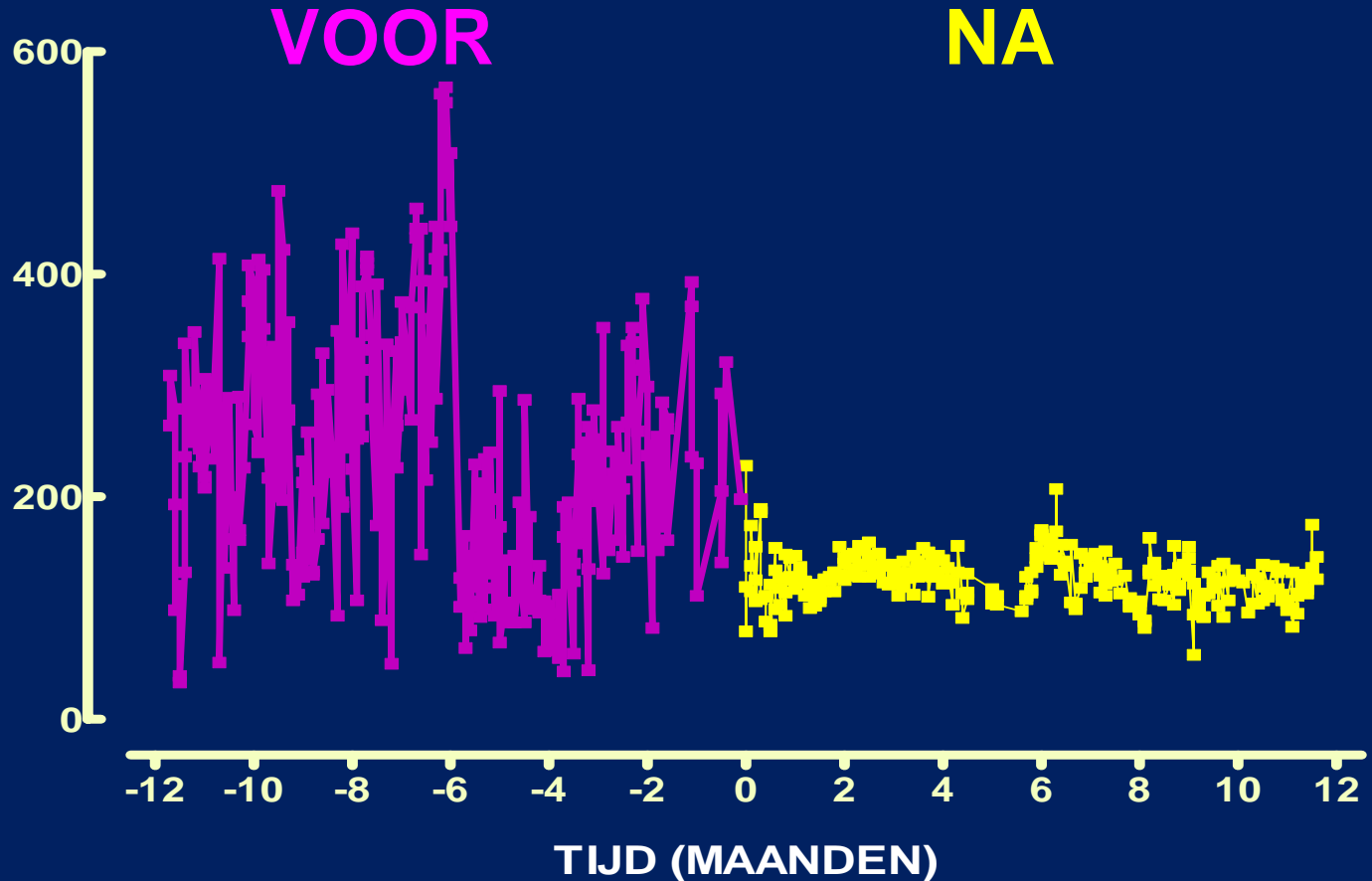
14 13 11 8 6 2 1

Insulinesecretie van de Betacelent in Insulineonafhankelijke Patiënten op 6 Maand na Transplantatie



Glucosecontrole

NUCHTERE GLYCEMIE
(mg/dl)

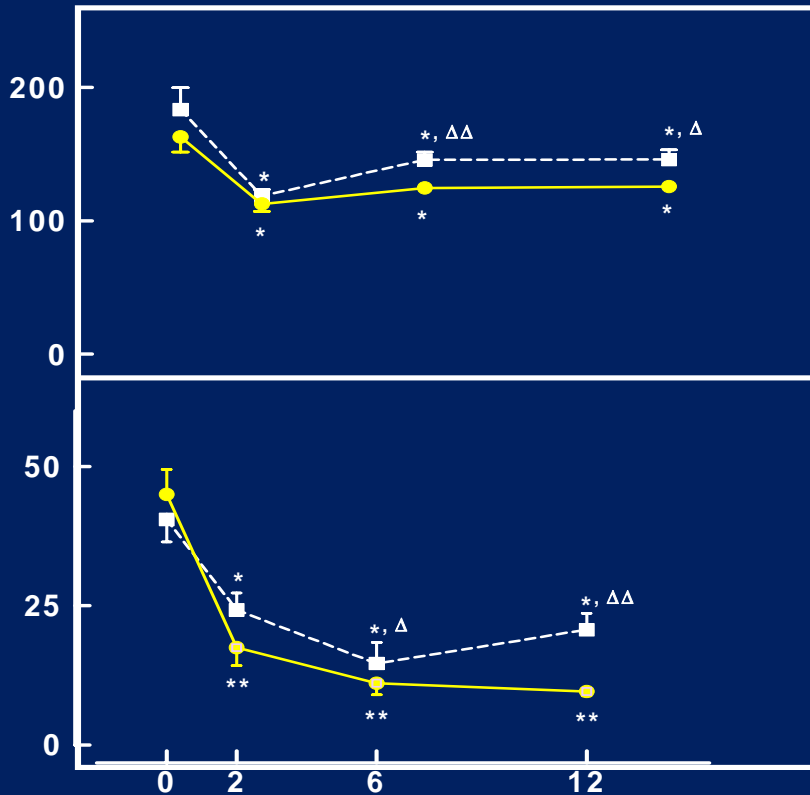


Metabool voordeel **betacelent**

Nuchtere
Glycemie

Gemiddeld
mg/dl

Variatie-
coëfficiënt
%



----- Insuline afhankelijk (n = 8)

———— Insuline onafhankelijk (n = 1)

* P < 0.01 versus preTx

** P < 0.001 versus preTx

Δ P < 0.01 versus onafhankelijk

Δ Δ P < 0.001 versus onafhankelijk

Tijd (maanden)

Risico op hypoglycemie tijdens eerste jaar na **betacelent**

Insuline Afhankelijk

JA
N=8

Nee
N=10

% Glycemie < 70 mg/dl

Voor Transplantatie

8
(5 – 12)

8
(4 – 11)

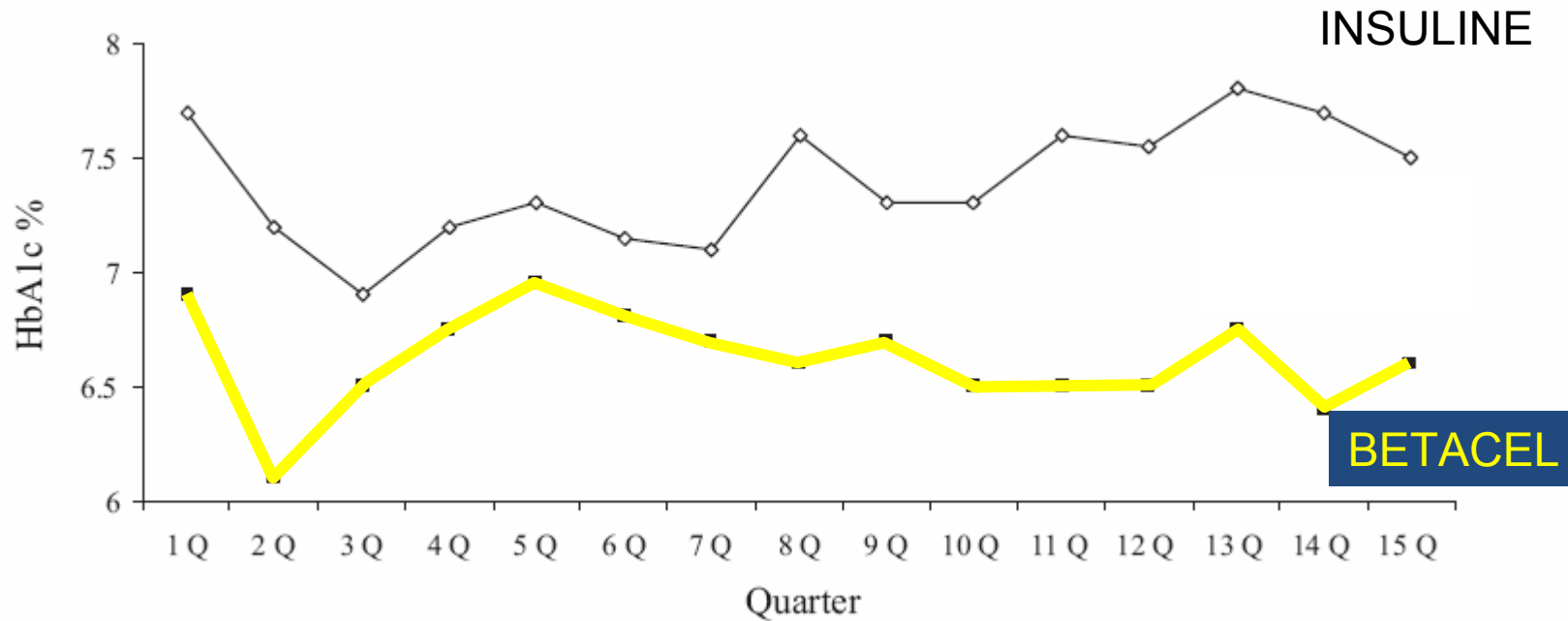
Eerste Jaar

3*
(2 – 8)

0*
(0 – 0)

* P < 0.01 versus voor Tx

HbA1c: **Betacel** versus Insuline



Warnock et al, *Transplantation* 2008

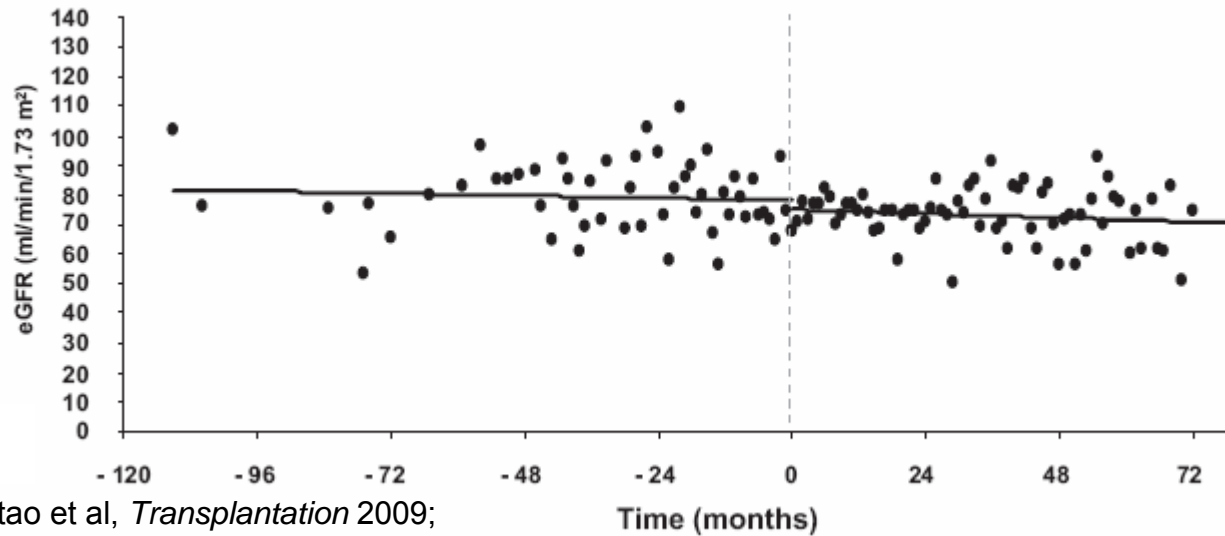
Effecten van **betacelent** op eind-orgaan schade

- Nefropathie =
- Retinopathie ↓
- Neuropathie ?
- Macrovasculair lijden ?

GEEN RCT'S VOORHANDEN

Thompson et al, *Transplantation* 2008; *Diabetes Care* 2005,
Fung et al, *Transplantation* 2007

Nierfunctie na **betacel** alleen



Insuline behandeling

Betaceltransplantatie

Δ GFR/maand
ml/min per maand

- 0,45

- 0,12

P = NS

Warnock et al, *Transplantation* 2008;

Nierfunctie na **Betacelent** (België)

	Voor	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m	P
MDRD (mL/min/1.73 m ²)	78.3	70.7	70.8	70.7	75.0	74.4	NS
Creatinine (mg/dl)	1.02	1.11	1.10	1.10	1.05	1.07	NS

PANCREAS

BETACEL

RATIONALE

METHODE

RESULTATEN

VOORUITZICHTEN

TECHNIEK

PATIENTEN

OVERLEVING

DIABETESCOMPLICATIES

GENEZING

Blaas drainage



Enterische drainage



PANCREAS

BETACEL

RATIONALE

METHODE

RESULTATEN

VOORUITZICHTEN

TECHNIEK

PATIENTEN

OVERLEVING

DIABETESCOMPLICATIES

GENEZING

Pancreasrecipiënten met Type 1 Diabetes

- Patiënten met eindstadium nierfalen
 - PANCREAS + NIER (> 85%)
 - PANCREAS NA NIER (10%)
- Patiënten zonder eindstadium nierfalen
 - PANCREAS ALLEEN (< 5%)

PANCREAS

BETACEL

RATIONALE

METHODE

RESULTATEN

VOORUITZICHTEN

TECHNIEK

PATIENTEN

OVERLEVING

DIABETESCOMPLICATIES

GENEZING

PATIENTEN MET TYPE 1 DIABETES EN NIERFALEN

Humane Pancreas



PANCREAS + NIER GRAFT



IMMUUNSUPPRESSIE



5-JAARS OVERLEVING
(Coosemans et al, 2008)

-Pancreas	84%
-Nier	84%
-Patiënt	89%

Levensverwachting na Niertransplantatie igv. Diabetes

Levensverwachting

-Nier

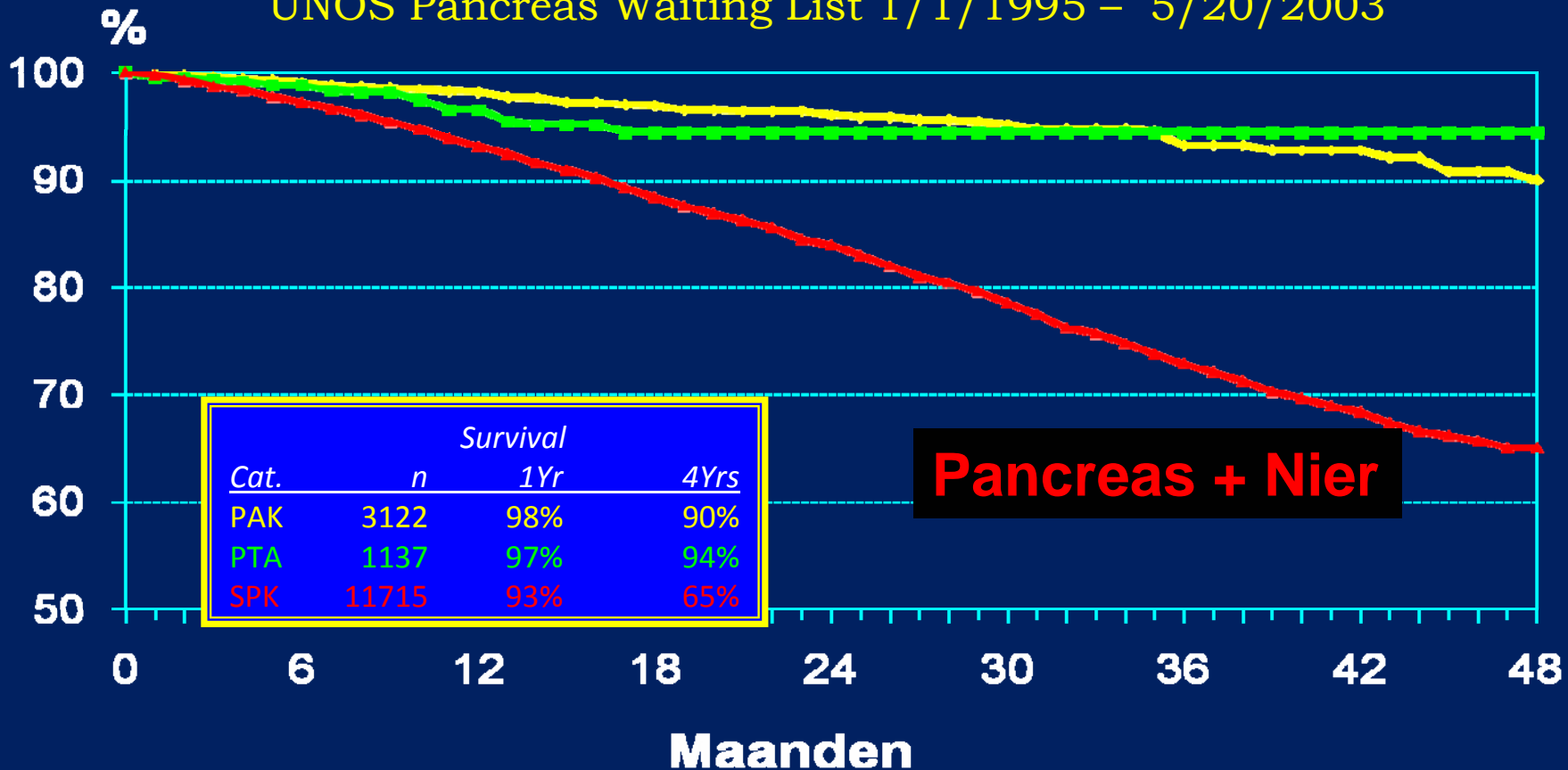
8 jaar

+Nier

19 jaar

Patientoverleving op Wachlijst

UNOS Pancreas Waiting List 1/1/1995 – 5/20/2003



Pancreas + Nier

Mortaliteit na Pancreastransplantatie

	Alleen	Na Nier	+Nier
Odds Ratio vs wachtlijst	1.57 (0.98-2.53)	1.42 (1.03-1.94)	0.43 (0.39-0.48)

Wachttijd?

Wachttijd

(Transplantatie in 2008, België)

Maanden	Nier (% patiënten)	Pancreas-Nier (% patiënten)
0-5	3.3	18.7
6-11	9.1	37.5
12-23	19.3	31
24-59	52.4	2
60+	15.7	0

Bron: ET jaarverslag 2008

PANCREAS

BETACEL

RATIONALE

METHODE

RESULTATEN

VOORUITZICHTEN

TECHNIEK

PATIENTEN

OVERLEVING

DIABETESCOMPLICATIES

GENEZING

Effecten van pancreastransplantatie op eind-orgaan schade

- Overleving nier



- Retinopathie



- Neuropathie



- Macrovasculair lijden



GEEN RCT'S VOORHANDEN

Nieroverleving na pancreas+nier

Nieroverleving 7 jaar PT

+Pancreas

72%

No pancreas

Nier (LD*)

63%

Nier (DD*)

49%

* LD Levende Donor, DD Overlevende Donor

Weiss et al. *CJASN* 2009

Nefropathie

- Herstel structuur natieve nier

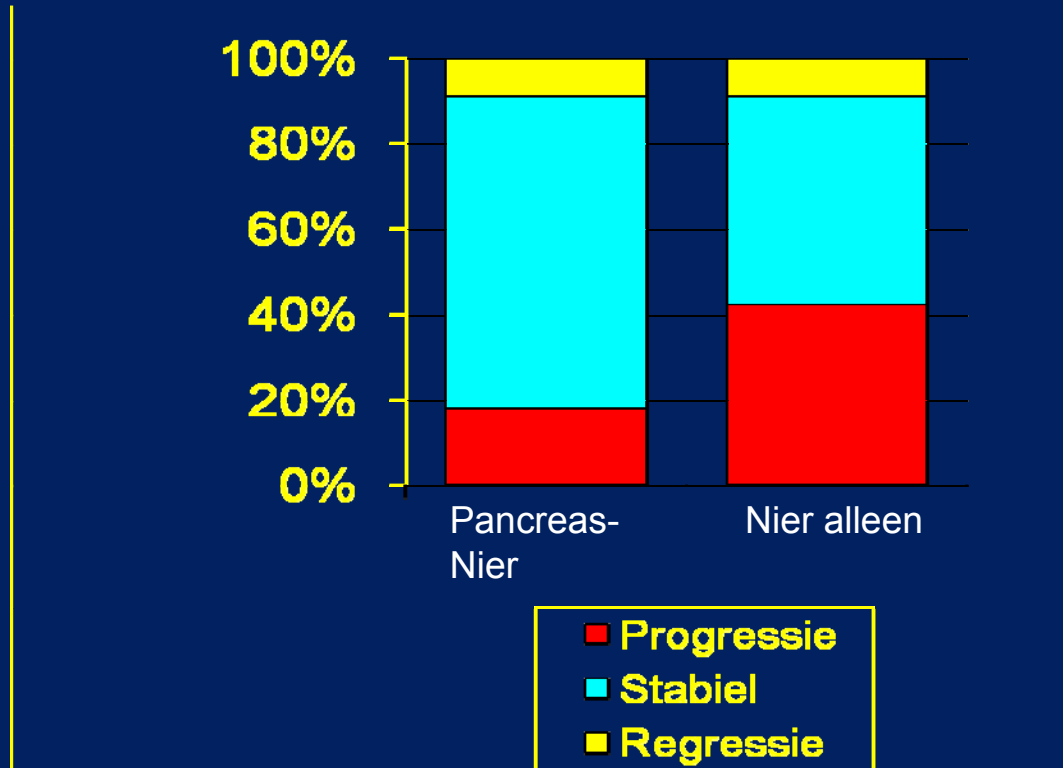
Bilous et al. *NEJM* 1989

- Preventie van diabetische glomerulopathie in getransplanteerde nier

Bohman *Diabetes* 1985

Fioretto *NEJM* 1998

Retinopathie



Voordeel vanaf 36 maand

Niet bij vergevorderd stadium

Konigsrainer et al. Diabetologia 1991

Neuropathie

- Autonome neuropathie verbeterd
Nusser et al. Diabetologia 1991
- Maaglediging verbeterd
Gaber et al. Transplant Proc 1994
- Perifere sensorimotorische neuropathie verbeterd
Muller-Felber et al. Diabetes 1993

Levenskwaliteit

- Verbeterde levenskwaliteit
- Verminderde angst
- Minder dieetrestricties
- Minder fysieke beperkingen
- Reïntegratie in normaal leven

reviewed in Landgraf Diabetologia 1996

Conclusie

Type 1 Diabetes

NIERFALEN

GEEN NIERFALEN

PANCREAS + NIER

PANCREAS NA NIER

EILANDJES NA NIER

EILANDJES + NIER

INSULINE

EILANDJES ALLEEN

PANCREAS ALLEEN

PANCREAS

BETACEL

RATIONALE

METHODE

RESULTATEN

TECHNIEK

PATIENTEN

OVERLEVING

DIABETESCOMPLICATIES

VOORUITZICHTEN

GENEZING

BETACELENT



GENEZING

Hoe Resultaten Verbeteren?

Redenen Falen Ent	Selectieve aanpak Immuunsysteem	Verminderen Immunogeniciteit ent	Andere site	Andere bronnen
Immunologisch	B-Lymph. Rituximab	T-lymph. Dacluzimab/ Basiliximab		
		Encapsulatie		

Hoe Resultaten Verbeteren?

Redenen Falen Ent	Selectieve aanpak Immunusysteem		Verminderen Immunogeniciteit ent	Andere site	Andere bronnen
Immunologisch	B-Lymph. Rituximab	T-lymph. Dacluzimab/ Basiliximab	Encapsulatie		
Ongeschikte Implantsite (bv. Lever)				Peritoneum	

Hoe Resultaten Verbeteren?

Redenen Falen Ent	Selectieve aanpak Immunusysteem		Verminderen Immunogeniciteit ent	Andere site	Andere bronnen
Immunologisch	B-Lymph. Rituximab	T-lymph. Dacluzimab/ Basiliximab	Encapsulatie		
Ongeschikte Implantsite (bv. Lever)				Peritoneum	
Onvoldoende Betacellen					Xeno Stamcel

BETACELENT



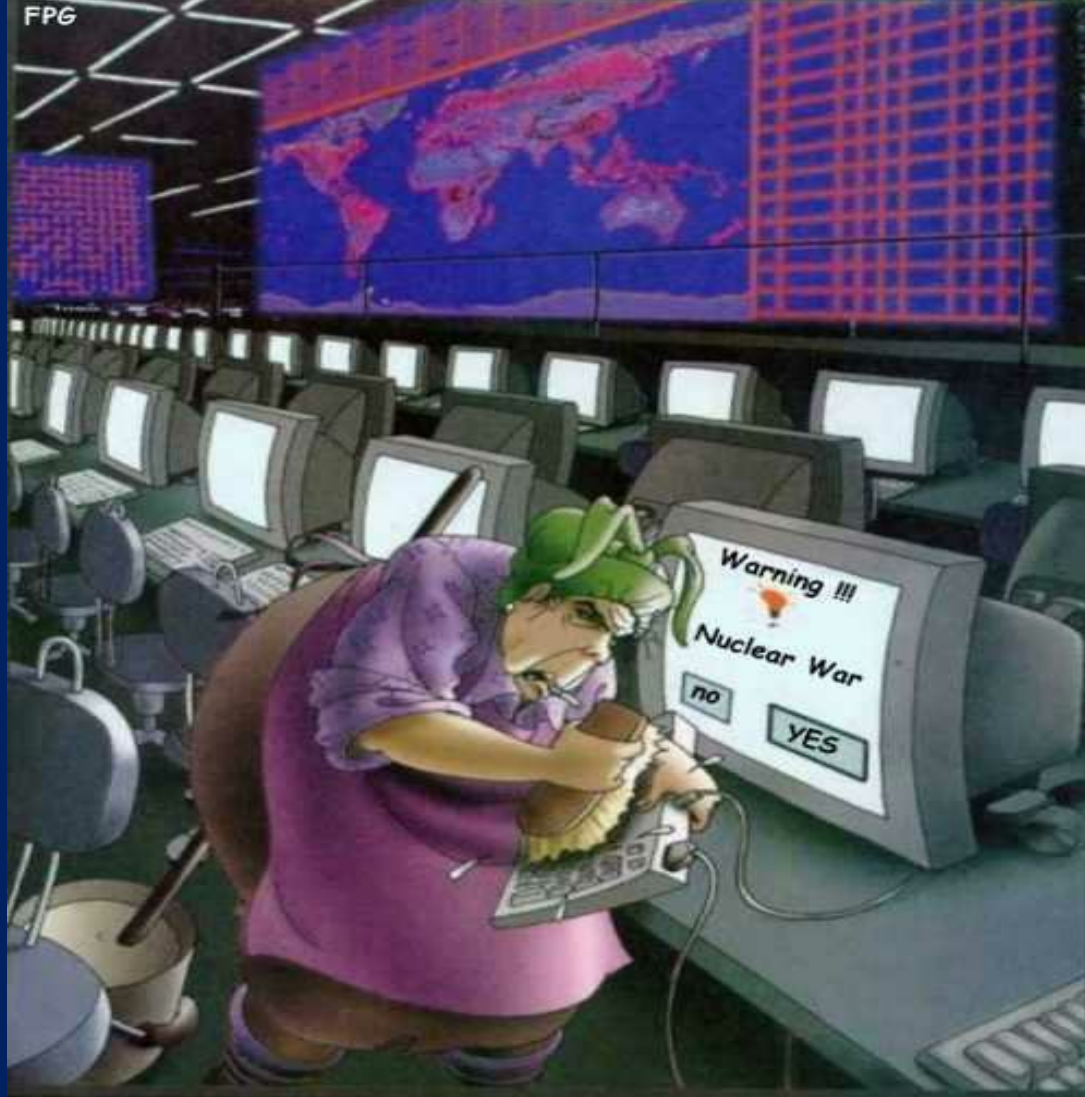
HUMAAN

XENO

STAMCEL

GENEZING

Dank U
voor
uw
Aandacht



WASHINGTON D.C. PENTAGON 1:47 a.m.