

Immunsuppressiva für neu erkrankte Typ-1-Patienten?

Auch weiterhin wird untersucht, ob bei neu manifestiertem Typ-1-Diabetes eine Immunmodulation die Insulin-Restproduktion der Inselzellen bewahren kann. Betroffene haben davon bisher nicht profitiert.



Ein Gastbeitrag von Prof. Dr. Stephan Martin (/Nachrichten/Prof-Dr-Stephan-Martin-au3559.html)

Veröffentlicht: 28.02.2024, 04:04 Uhr



Typ-1-Diabetes schon im Kindesalter: Ob sich die frisch manifestierte Krankheit lindern lässt, wird mit verschiedenen Ansätzen erforscht.

© rkris / stock.adobe.com

Insulin ist die einzige Therapie-Option bei Typ-1-Diabetes. Bekanntlich zerstören dabei autoaggressive T-Zellen die Betazellen des Pankreas. Manifestiert sich die symptomatische Phase der Krankheit, ist aber meist noch eine gewisse endogene Insulinproduktion vorhanden. Diese versucht man schon sehr lange, durch eine Immunintervention zu erhalten. Schon vor über 30 Jahren ergab sich, dass Cyclosporin A bei neu-diagnostiziertem Typ-1-Diabetes die Rate von Remissionen erhöhte und die Dauer der endogenen Insulinproduktion verlängerte. Nach Absetzen der Therapie waren jedoch keine Langzeiteffekte nachweisbar (*Diabetologia*. 1991; 34: 429 (<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00403182>)).

Inzwischen werden moderne Wirkstoffe für solche Interventionen geprüft. In der aktuellen PROTECT-Studie wurde Teplizumab eingesetzt, ein monoklonaler Antikörper gegen das Oberflächenantigen CD3 auf T-Lymphozyten (*N Engl J Med*. 2023; 389: 2151 (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa->

2308743)). In der Studie wurden 217 Kinder und Jugendliche (8–17 Jahre) binnen sechs Wochen nach Diabetesdiagnose zweimal über je zwölf Tage mit Teplizumab i.v. oder Placebo behandelt.

Kein Einfluss auf HbA_{1c}-Wert und Insulinbedarf

Ergebnis: Im Vergleich zu Placebo lag in der Teplizumab-Gruppe nach 78 Wochen die endogene Insulinproduktion (primärer Endpunkt), gemessen anhand des stimulierten C-Peptids, im Mittel um 0,13 pmol/ml (und damit signifikant) höher ($p < 0,001$). Es gab aber keine signifikanten Effekte auf die sekundären Endpunkte wie HbA_{1c} oder den Insulinbedarf.

In der BANDIT-Studie wurde der Januskinase-Inhibitor Baricitinib eingesetzt (N Engl J Med. 2023; 389: 2140 (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2306691>)). Es nahmen 91 Typ-1-Kranke im Alter von 10 bis 30 Jahren teil. Sie wurden binnen 1.000 Tagen nach Diagnose über 48 Wochen entweder täglich oral mit Baricitinib (4 mg) oder Placebo behandelt. Ergebnis: Auch hier wurde verglichen mit Placebo die endogene Insulinproduktion (gemessen am stimulierten C-Peptid) stärker erhalten (0,43 vs. 0,65 nmol/l, $p = 0,001$). Aber auch hier gab es keine signifikanten Effekte auf HbA_{1c} oder Insulindosis.

Ähnliche Effekte gab es auch mit Atorvastatin und Verapamil

Ist es aber wirklich sinnvoll, bei frischem Typ-1-Diabetes mit Immunsuppressiva zu behandeln? Diese Arzneien sind bei potenziell tödlichen Krebserkrankungen alternativlos und können bei einigen Autoimmunkrankheiten als einzige Option das Leiden verringern. Bei Typ-1-Diabetes gibt es aber mit Insulin eine Alternative, und moderne Hilfsmittel wie kontinuierliche Glukosemessung (CGM) oder Closed-Loop-Systeme verbessern hier die Stoffwechseleinstellung und damit den Schutz vor Langzeitschäden wie mikrovaskuläre Komplikationen.

Zudem wurde bei frischem Typ-1-Diabetes auch mit Arzneien interveniert, die verglichen mit Immunsuppressiva ein viel geringeres Potenzial an Nebenwirkungen haben. So wurde in der DIATOR-Studie mit täglich 80 mg Atorvastatin im Vergleich zu Placebo die endogene Insulinproduktion besser erhalten (PLoS One. 2011; 6: e17554 (<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0017554>)). Wissenschaftliche Basis dafür sind pleiotrope Effekte von Statinen, die sich günstig auf Autoimmunreaktionen auswirken. Da bei Typ-1-Diabetes das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist, wäre eine solche Therapie doppelt wirksam.

Auch eine Intervention mit Verapamil führte in einer kontrollierten Studie zum Erhalt der residuellen Insulinproduktion (JAMA. 2023; 329: 990 (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2801974>)). Hintergrund ist der inhibierende Effekt von Verapamil auf die Apoptose, die bei der Destruktion der Betazellen eine wichtige Rolle spielt.

Langfristiger Nutzen zweifelhaft

Allerdings: Wahrscheinlich werden diese Ansätze künftig bei Typ-1-Diabetes nicht weiter verfolgt. Der Patentschutz für Atorvastatin und Verapamil ist ausgelaufen und – zumindest in Deutschland – gibt es keine ausreichenden öffentlichen Mittel, um pharmakologische Zulassungsstudien zu finanzieren.

Und welchen Effekt hat es überhaupt, die endogene Insulinproduktion bei Typ-1-Diabetes längerfristig zu erhalten? Dies wurde mit Daten von Teilnehmern des großen „Diabetes Control and Complication Trial“ (DCCT) untersucht, die ja in der „Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications“ (DCCT/EDIC)- Studie langfristig nachverfolgt werden.

Ergebnis: In den ersten sechs Krankheitsjahren war eine erhöhte endogene Insulinproduktion mit verringerten Raten schwerer Hypoglykämien, sowie einer niedrigeren Inzidenz an Retino- und Nephropathien assoziiert (Diabetes Care. 2003; 26: 832 (<https://diabetesjournals.org/care/article/26/3/832/29166/Cell-Function-and-the-Development-of-Diabetes>)). Nach 35 Jahren ergaben sich bei stärker erhaltener residueller Insulinproduktion nur noch günstige Effekte auf schwere Hypoglykämien (J Clin Invest. 2021; 131: e143011 (<https://www.jci.org/articles/view/143011>)). Diese lassen sich aber heute durch CGM besser vermeiden.

Die Studien zeigen, dass wissenschaftliche Erfolge bei Typ-1-Diabetes nur die eine Seite sind. Die andere Seite ist aber, dass sich diese Erfolge nicht unbedingt sinnvoll für die Therapie in der Praxis umsetzen lassen.

Professor Stephan Martin ist Chefarzt für Diabetologie und Direktor des Westdeutschen Diabetes- und Gesundheitszentrums (WDGZ) in Düsseldorf.