

Immuntherapie bei Typ-1-Diabetes

VIELVERSPRECHENDE FORSCHUNG

Dr. rer. nat. Kerstin Kick und Prof. Dr. med. Peter Achenbach

Immuntherapie ist eine potenzielle Behandlungsoption bei Typ-1-Diabetes, um die körpereigene Insulinproduktion von Patienten zu erhalten. Die Anwendung erfolgt nach Diabetesmanifestation als adjuvante Therapie neben der Insulintherapie, oder bereits vorher im symptomlosen Frühstadium der Erkrankung.

Seit 100 Jahren basiert die Behandlung von Personen mit Typ-1-Diabetes (T1D) auf Insulinsubstitution. Bis heute kann mit dieser Therapieform jedoch meist keine physiologische Einstellung des Blutzuckers im Verlauf der chronischen Erkrankung erzielt werden. Dies fördert das Auftreten von diabetischen Folgeerkrankungen, verbunden mit reduzierter Lebensqualität und Lebenserwartung bei Betroffenen.

Die metabolische Erkrankung, bedingt durch Insulinmangel, ist eine Folge der Autoimmunerkrankung T1D, in deren Verlauf die Insulin-produzierenden Betazellen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse zerstört werden (Inselautoimmunität). In einer neuen Stadieneinteilung werden präsymptomatische Frühstadien des T1D definiert, die gekennzeichnet sind durch das Auftreten von multiplen (≥ 2 verschiedenen) Inselautoantikörpern bei Normoglykämie (Stadium 1) oder Dysglykämie mit Auffälligkeiten im Glucosestoffwechsel (Stadium 2). Diesen Frühstadien der Erkrankung folgt die Manifestation des klinisch-symptomatischen Diabetes mit Hyperglykämie nach WHO-Kriterien (Stadium 3) (Abb. 1).

Autoimmunprozess modulieren

Immuntherapeutische Ansätze verfolgen das Ziel, möglichst viele funktionstüchtige Betazellen zu erhalten. Jede noch verbliebene körpereigene Insulinproduktion trägt bei Patienten zur verbesserten Einstellung des Glucosestoffwechsels sowie zur Reduktion des exogenen Insulinbedarfs bei. Folgeerkrankungen und Hypoglykämien können so ver-

mieden bzw. reduziert werden. Die Daten von aktuellen klinischen Studien belegen, dass durch Immuntherapie der Krankheitsverlauf bei T1D modifiziert und die Abnahme der Betazell-Funktion (C-Peptid-Konzentration) verzögert werden kann. In Stadium 3 erfolgt die Immuntherapie dabei zusätzlich zur regulären Insulintherapie.

Vergleichbare Behandlungserfolge wurden für verschiedene immuntherapeutische Ansätze bei Patienten mit neu manifestiertem T1D (Stadium 3) berichtet (jeweils im Vergleich mit Placebo-behandelten Studienteilnehmern):

- In der T1GER-Studie war die Hemmung des proinflammatorischen Zytokins TNF- α durch Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Golimumab bei Patienten im Alter von 6 bis 21 Jahren mit einer Verzögerung in der Abnahme der Betazell-Funktion verbunden [1]. Die Patienten hatten einen geringeren Insulinbedarf und erreichten besser die HbA_{1c}-Zielwerte.
- Durch Behandlung mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab konnte bei Patienten im Alter von 8 bis 40 Jahren über einen Zeitraum von einem Jahr eine verbesserte Betazell-Funktion erzielt werden [2]. Rituximab richtet sich gegen CD20⁺ B-Zellen, die zur Pathogenese des T1D beitragen.
- Die Behandlung mit dem CTLA4-Immunglobulin Abatacept resultierte bei Patienten im Alter von 6 bis 45 Jahren in einer um etwa 10 Monate verzögerten Abnahme der C-Peptid-Konzentration [3]. Abatacept blockiert die Aktivierung von naiven T-Zellen.

DIE AUTOREN

Dr. rer. nat. Kerstin Kick
Studienkoordinatorin
Deutsches Forschungszentrum
für Gesundheit und Umwelt
Helmholtz Zentrum München
kerstin.kick@helmholtz-muenchen.de



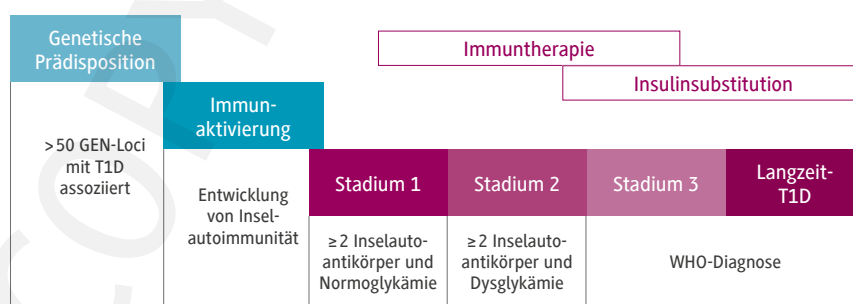
Prof. Dr. med. Peter Achenbach
Stellv. Direktor
Institut für Diabetesforschung
Helmholtz Zentrum München
Forschergruppe Diabetes
TU München
peter.achenbach@helmholtz-muenchen.de

- Patienten, die eine Kombinationstherapie mit niedrig dosiertem Antithyozytenglobulin (ATG) und Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) erhielten, wiesen ein Jahr nach Behandlung eine verbesserte Betazell-Funktion und niedrigere HbA_{1c}-Werte auf [4]. Weiterführende Studien ergaben, dass dieser Effekt vor allem mit ATG assoziiert war [5]. Eine aktuelle klinische Studie des INNODIA Konsortiums (www.innodia.eu) prüft gegenwärtig die ATG-Behandlung bei Patienten mit Stadium 3 im Alter von 5 bis 25 Jahren (ClinicalTrials.gov NCT04509791).
- Die Behandlung mit monoklonalen Anti-CD3-Antikörpern wurde in mehreren klinischen Studien geprüft und weiterentwickelt. Diese Antikörper richten sich gegen CD3⁺ aktivierte T-Zellen, die maßgeblich an der Zerstörung der Betazellen beteiligt sind. Patienten, die nach Diabetesmanifestation eine Behandlung mit dem Anti-CD3-Antikörper Teplizumab erhielten, zeigten eine deutliche Verzögerung in der Abnahme der Betazell-Funktion und wiesen nach sieben Jahren höhere C-Peptid-Konzentrationen als Placebo-behandelte Studienteilnehmer auf [6].

Optionen für nachhaltigere Therapieerfolge

Die Studienergebnisse verdeutlichen, dass im klinischen Stadium 3 der Autoimmunprozess mit verschiedenen Immuntherapien effektiv moduliert werden kann. Die Abnahme der Betazell-Funktion konnte mit bisherigen Protokollen jedoch nicht langfristig aufgehalten werden. Aktuell prüft die PROTECT-Studie (ClinicalTrials.gov NCT03875729)

ABB. 1

STADIEN DES TYP-1-DIABETES

Mod. nach Insel RA et al., Diabetes Care 2015; 38: 1964–1974 und ADA Professional Practice Committee, Diabetes Care 2022; 45: 17–38

wiederholte Therapiezyklen mit Teplizumab bei Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren. Kombinationstherapien, die auf komplementäre Aspekte der Inselautoimmunität einwirken, könnten zudem die Effizienz der Behandlung erhöhen.

Zulassung für Teplizumab zur Prävention beantragt

Herausragend ist, dass für Teplizumab gezeigt werden konnte, dass ein 14-tägiger Behandlungszyklus bei Personen im präsymptomatischen Stadium 2 die Progression zum klinischen Stadium 3 um etwa drei Jahre verzögert (Abb. 2) [7,8]. Das Ergebnis dieser Studie des Type 1 Diabetes-TrialNet Konsortiums (www.trialnet.org) wird als Durchbruch in der Prävention des Typ-1-Diabetes gewertet. Für Teplizumab wurde die Zulassung für die Behandlung von Personen mit T1D im Stadium 2 beantragt.

- 1 Quattrin T et al., NEJM 2020; 383: 2007–2017
- 2 Pescovitz MD et al., NEJM 2009; 361: 2143–2152
- 3 Orban T et al., Lancet 2011; 378: 412–419
- 4 Haller MJ et al., J Clin Invest 2015; 125: 448–455
- 5 Haller MJ et al., Diabetes Care 2018; 41: 1917–1925
- 6 Perdigoto AL et al., Diabetologia 2019; 62: 655–664
- 7 Herold KC et al., NEJM 2019; 381: 603–613
- 8 Sims EK et al., Sci Transl Med 2021; 13 eabc8980

