



Selbsthilfegruppe diabetischer Kinder und Typ-1 Diabetiker 97 e.V. Schweinfurt

Remissionsverlängerungen durch Immunmodulation?

Vortrag am 19.06.08, Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt (Dr. med. Reinhard Koch, Diabetologe DDG, Ltd. Oberarzt in der Klinik für Kinder und Jugendliche des Leopoldina KH Schweinfurt)



Insulin rette das Leben hunderttausender von Kindern, aber bei Diabetes sei eine intensive Behandlung erforderlich. Neben akuten lebensbedrohlichen Komplikationen wie Ketoazidosen (Anmerkung: Insulinmangel und Dehydratation) und Hypoglykämien seien auch schwerwiegende Spät komplikationen zu erwarten. Es gebe für Diabetiker keine Heilung und sie hätten gegenüber der übrigen Bevölkerung eine erhöhte Sterblichkeit. Man beobachte in den letzten Jahren eine ansteigende Häufigkeit (Inzidenz).

Remission oder Honeymoon

Bei der Ersterkrankung mit Diabetes mellitus Typ-1 hätten die Insulin produzierenden **Betazellen (β -Zellen) der Bauchspeicheldrüse noch eine Restfunktion** von 15 bis 20%. Durch die subcutane zusätzliche Insulingabe nach dem Erkrankungsbeginn und die Optimierung des Zuckerstoffwechsels erholten sich die β -Zellen so gut, dass der Patient fast kein Insulin mehr spritzen müsse.

Erhalt der β -Zellen wichtig

Dr. Koch stellt anhand von Graphiken aus der **Linköping-Studie** (Dr. Ludvigsson/Linköping/Schweden) vor, dass die diabetische Retinopathie (*Anmerkung: Augenerkrankung*) nach 30 Jahren Diabeteserkrankung zurückgegangen ist, was auf die verbesserte Therapie zurückzuführen sei. Andererseits seien aber mit dem Rückgang der Häufigkeit der Retinopathie vermehrt schwere Hypoglykämien aufgetreten. Die Studie hätte belegt, dass das **Risiko schwerer Unterzuckerungen während der Remissionsphase 62% geringer** ist als ohne eigene Insulinsekretion. Schon Jackson, so Koch, hätte 1940 festgestellt, dass eine aktive Insulintherapie eine längere Remissionsphase verursache. Dies sei wiederholt festgestellt worden und auch die klinische Erfahrung zeige, dass eine intensive Insulintherapie mit besseren Blutzuckertagesprofilen die Remission verlängere. Die Erhaltung der β -Zellfunktion verhindere Kurzzeitkomplikationen, aber auch Langzeitkomplikationen; es seien 57% weniger Retinopathien zu besorgen. Außerdem sorgten geringere Blutzuckerschwankungen für eine bessere Lebensqualität und in der Remissionsphase sei das Behandlungsschema leichter und weniger starr.

Diabetes Typ 1 – Autoimmunerkrankung

Diabetes Typ 1 sei ein **zellvermittelter Autoimmunprozess**. Die Marker dieses Autoimmunprozesses mit Zerstörung der pancreatischen Betazellen seien die Inselzellantikörper (ICA), Insulin-Auto-Antikörper (IAA), Antikörper gegen Glutaminsäuredecarboxylase (GAD) und Antikörper gegen Tyrosinphosphatasen (IA-2/IA-2b).

Was ist eine Immunmodulation?

Immunmodulation bedeute, so Koch, die Beeinflussung des Immunsystems durch pharmazeutisch wirksame Stoffe. Als **immunmodulatorische Substanzen** würden **zur Dämpfung des Immunsystems** (Immunsuppression) z.B. Medikamente nach Transplantation oder Autoimmunerkrankungen monoklonale Antikörper verwendet. **Zur Steigerung der natürlichen Immunreaktion** (Immunistimulation) werde mit pflanzliche Substanzen oder Immunglobulinen geimpft.

Ist eine Immunmodulation bei Diabetes Typ I eine Therapiemöglichkeit ?

Bei Diabetes Typ 1 würden vermehrt CD3-positive T-Lymphocyten gefunden, eine der Ursachen der Zerstörung der pancreatischen Betazellen. Daraufhin habe man gegen CD3-positive T-Zellen gerichtete monoklonale Antikörper entwickelt, die gezeigt hätten, dass die Zerstörung der Betazellen aufgehalten und die körpereigene Insulinproduktion erhalten werden könne (Anti-CD3-Antikörper). Die Wirkung sei am besten gewesen, wenn die Behandlung direkt nach der Erkrankung beginnt und habe mindestens 18 Monate angehalten. AntiCD3-Antikörper hätten aber **schwere allgemeine Nebenwirkungen**, so Koch. 80-100% der Patienten hätten über Fieber, Kopfschmerzen, Schwindel und Gelenkschmerzen geklagt. Bei 20% seien Cytokin-Freisetzungsreaktionen mit Hautreaktionen, Zittern, erniedrigte weiße und rote Blutzellen, erhöhte Infektionsgefahr, Blutungen oder Leberfunktionsstörungen zu beobachten gewesen. Auch seien Langzeitrisiken mit hormonellen Störungen oder Lymphomen zu befürchten gewesen.

Die Frage sei, so Koch, wann eine **Immunmodulation bei Diabetes Typ 1 gerechtfertigt** ist. Natürlich nur, wenn geringe Risiken und keine schweren Nebenwirkungen zu befürchten seien. Auch müsse eine entsprechende Wirkung zu erwarten sein und die Zustimmung von Eltern und Patienten nach erfolgter Information vorliegen.

Neues Konzept in der Immunmodulation

Es gebe nun ein neues Konzept in der Immunmodulation durch eine Impfung. GAD-Autoantikörper sagen den Diabetes voraus. GAD65 ist ein größeres Autoantigen. Die T-Zellen erkennen GAD65-Oberflächenepitope (*Anmerkung: kleiner Bereich auf der Oberfläche des Antigens*). Eine GAD-Impfung kann den Diabetes bei Tieren verhindern und hat eine positive Wirkung bei LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) gehabt. Aufgrund dieser Erkenntnisse sei eine Studie von Dr. Ludvigsson, Linköping/Schweden angelegt worden: Die Wirksamkeit einer Impfung von GAD65 gegenüber nicht geimpften Patienten zu überprüfen sei das Ziel gewesen. Es sollte die Erhaltung der Insulinrestsekretion als auch die Sicherheit der Behandlung untersucht werden. Voraussetzung für die Teilnahme an der **Doppelblindstudie** mit 70 Patienten im Alter von 10-18 Jahren war, dass die Diabetesersterkrankung nicht länger als 18 Monate zurücklag, positive GAD-Antikörper vorhanden waren und der C-Peptidspiegel nüchtern $>0,1\text{pmol/ml}$ war. Während der Studie sei eine subcutane Injektion einer Impfdosis am Tag 1 und

am Tag 28 erfolgt. Das aktive Medikament mit 20µg rhGAD65 hätten 35 Patienten erhalten. Das Placebomedikament mit der gleichen Zubereitung ohne rhGAD65 hätten weitere 35 Patienten bekommen. Zu Beginn der Impfung, und nach drei, neun, 15 und 21 Monaten sei ein Mahlzeitentoleranztest mit Bestimmung des C-Peptids erfolgt. Zusammengefasst sei die GAD-Impfung einfach anzuwenden gewesen, gut toleriert worden und hätte keine Nebenwirkungen gezeigt. Die GAD-Impfung hätte ihre Wirksamkeit gezeigt, nämlich den Abfall des C-Peptids abzuschwächen. Die Impfantwort halte auch 15-21 Monate nach der Impfung an. Die Anwendung einer GAD65-Impfung scheine also die Produktion einer spezifischen T-Zellen-Population auszulösen, die über den Weg einer GAD65-spezifischen Immunantwort eine schützende Immunbarriere aufbaut, die die pancreatische Restfunktion der β -Zellen erhält.

Auf Frage bejaht Dr. Koch die **Vision, der prophylaktischen Impfung**. Zumindest für Risikogruppen könne es in absehbarer Zeit eine Impfung geben, die den Ausbruch des Diabetes verzögert oder gar verhindert. Zunächst würden nun weltweit klinische Studien zur Bestätigung der Wirksamkeit der GAD65-Impfung betrieben, vermutlich auch in Deutschland.

gez.
Norbert MohrVorsitzender der SHG