Betazellverlust bei neu manifestiertem Typ-1-Diabetes

GAD-Gabe hält ihn nicht auf

Ludvigsson J, Krisky D, Casas R et al.
GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus.
N Engl J Med.
2012;366(5):433–42.

Fragestellung: Kann die voranschreitende Betazellzerstörung bei neu manifestiertem Typ-1-Diabetes (T1D) durch die Behandlung mit GAD-alum aufgehalten werden?

Hintergrund: Nachdem sich 2011 herausgestellt hat, dass die Therapie mit Anti-CD3-Antikörpern den voranschreitenden Betazellverlust bei neu diagnostiziertem T1D nicht aufhalten konnte, hoffte man auf andere Therapieformen. Die 65kD-Isoform der Glutamatdecarboxylase (GAD65) ist eines der Hauptantigene beim Typ-1-Diabetes. Ludvigsson und Koautoren testeten die Hypothese, dass Alum-formuliertes GAD65 (GAD-alum) die Betazellfunktion bei T1D stabilisieren kann.

Patienten und Methodik: Untersucht wurden 334 T1D-Patienten im Alter von 10–20 Jahren, die nüchtern C-Peptidwerte über 0,3 ng/ml (0,1 nmol/l) hatten und positiv für GAD65-Autoantikörper waren. Innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose wurden die Patienten randomisiert einem der drei Therapiearme mit subkutaner Applikation zugewiesen: a) vier Behandlungen mit GAD-alum, b) zwei Behandlungen mit GAD-alum + zwei mit Placebo, c) vier Behandlungen mit Placebo. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des stimulierten Serum-C-Peptids (nach Mixed-Meal-Test) zwischen Studienbeginn und dem 15-Monats-Besuch gewählt. Sekundäre Endpunkte beinhalteten HbA_{1c}, den mittleren täglichen Insulingebrauch, Hypoglykämiezahl, nüchterne und maximal stimulierte C-Peptidspiegel.

Abb. 1: Mittlere Veränderungen des stimulierten C-Peptids über 15 Monate.

Ergebnisse: Das stimulierte C-Peptid nahm in allen drei Studienarmen ähnlich ab, der primäre Endpunkt nach 15 Monaten unterschied sich nicht im Vergleich der Verum- und Placebogruppen ($p=0,10$). Die Gabe von GAD-alum führte nicht zu Unterschieden im Vergleich zu Placebo in den sekundären Endpunkten Insulindosis, HbA_{1c} oder Hypoglykämien. Unerwünschte Wirkungen traten selten auf, waren mild und unterschieden sich ebenfalls nicht zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerung: Die Behandlung mit GAD-alum über 15 Monate hält demnach die Abnahme des stimulierten C-Peptids oder die klinischen Parameter nicht auf.

PD Dr. med.
Nanette C. Schloot

Kommentar: Das Ergebnis dieser Studie ist enttäuschend, hatte man doch darauf gehofft, die C-Peptid stabilisierenden Phase-II-Studien zu wiederholen. Mehrere mögliche Gründe für den Misserfolg werden von den Autoren aufgeführt: So war die Altersverteilung trotz Randomisierung so, dass die Verumgruppen aus jüngeren Patienten bestanden, bei denen der Typ-1-Diabetes häufig einen progressiveren Verlauf nimmt. Die Rekrutierungs- und somit Vakzinierungsdauer erstreckte sich über längere Zeit und zusätzlich trat zu Beginn dieser Studie eine Influenza-Epidemie auf. Auch wurden jetzt die Patienten an 63 verschiedenen Kliniken europaweit rekrutiert, so dass die unterschiedliche Behandlungsart einen Einfluss gehabt haben könnte. Vordefinierte Subanalysen der aktuellen Studie ergaben,

dass Jungen signifikant von einer Verumtherapie profitierten. Es bleibt die Frage, ob genügend Ressourcen mobilisiert werden können, Folgestudien mit dieser nebenwirkungsarmen Therapie zu versuchen. Der Bedarf ist groß, die Möglichkeiten der Finanzierung sind jedoch begrenzt und das Frustrationspotenzial ist hoch. Wie die Autoren anführen, müssen wir erst noch besser verstehen, welche Dosis, welche Form der Verabreichung am besten geeignet ist und warum. Möglicherweise sollte in der Zwischenzeit eine Kombinationstherapie versucht werden.

PD Dr. med. Nanette C. Schloot
Düsseldorf, Bad Homburg