

### Ciclosporinbehandlung des neuentdeckten Typ-I-Diabetes

Der Diabetes mellitus Typ I ist eine chronische Krankheit, die durch den Verlust insulinproduzierender  $\beta$ -Zellen des Pankreas hervorgerufen wird. Zahlreiche Befunde legen nahe, daß es sich dabei um eine Autoimmunerkrankung handelt. Auf dieser Annahme gründen sich verschiedene immunologische Therapieansätze, die auf eine Wiederherstellung einer ausreichenden  $\beta$ -Zellmasse und damit auf eine Remission des Diabetes abzielen (4).

Nachdem unkontrollierte Studien annehmen ließen, daß das Immunsuppressivum Ciclosporin A die Rate und Dauer von Remissionen beim Typ-I-Diabetes bessern kann, publizierten nun Feutren und Mitarbeiter (2) erstmals die Ergebnisse einer Doppelblindstudie, die eine solche Wirkung belegen.

122 Patienten mit neuentdecktem Typ-I-Diabetes (Insulinbehandlung maximal zwei Monate) wurden entweder mit Ciclosporin A oder mit Placebo behandelt. Unabhängig von den erreichten Blutspiegeln wurden initial Standarddosen von täglich 7,5 mg/kg Körpergewicht und nach drei Monaten 10 mg/kg verabreicht. Wenn nach einem halben Jahr keine Remission eingetreten war, wurde die Therapie abgebrochen.

Eine komplette Remission galt als erreicht bei fehlendem Insulinbedarf, Nüchtern-Blutzuckerwerten unter 7,8 mmol/l, postprandialem Blutzucker unter 11,1 mmol/l und Hämoglobin-A1-Werten unter 7,5%. Eine Teilremission wurde definiert durch einen täglichen Insulinbedarf von  $< 0,25$  E/kg Körpergewicht bei den

oben angeführten Stoffwechselkriterien. Wenn nach einem halben Jahr eine Teil- oder Vollremission eingetreten war, wurde die Behandlung mit einer reduzierten Dosis von Ciclosporin A (5 mg pro kg Körpergewicht und Tag) oder mit Placebo fortgesetzt.

Nach sechs Monaten betrug der Anteil der kompletten Remissionen in der Placebogruppe 11 von 59 (19%) und in der Ciclosporingruppe 16 von 63 (24%). Nach neun Monaten lag jedoch bei den ciclosporinbehandelten Patienten der Prozentsatz sowohl der kompletten (24%) als auch der kompletten und partiellen Remissionen (37%) signifikant höher als in der Placebogruppe (6% und 13,5%).

Die Remissionsrate war abhängig von den Ciclosporin-Vollblutspiegeln, die mit den gewichtsbezogenen Standarddosen erreicht wurden. Wenn die initialen Spiegel  $< 300$  ng/ml lagen, betrug die Rate der Vollremissionen nach neun Monaten 17%, bei Blutspiegeln  $\geq 300$  ng/ml waren es 37%. Der Prozentsatz der Voll- und Teilremissionen betrug bei niedrigen Ciclosporinspiegeln 25% und bei Werten über 300 ng/ml 56%. Geschlecht, HLA-Typ und Inselzellantikörper korrelierten nicht mit der Rate und Dauer der Remissionen. Schwere Nebenwirkungen von Ciclosporin wurden nicht beobachtet.

#### Kommentar

Die Doppelblindstudie der französischen Arbeitsgruppe bestätigt die Ergebnisse der kanadischen (5) und der französischen (1) Feldstudien. Sie zeigt, daß Ciclosporin A bei neuentdeckten Typ-I-Diabetikern die Remissionsrate und -dauer günstig beeinflusst, während Spontanremissionen unter Placebogabe nur von kurzer Dauer sind. Die Autoren haben ihre Patienten nur einer konventionellen Insulintherapie unterzogen, da eine initiale intensivierte Insulintherapie, zum Beispiel mit dem externen künstlichen Pankreas, allein die Rate der Spontanremissionen vorübergehend bessern kann (3).

Die günstige Wirkung von Ciclosporin A, einem Hemmer der T-Zell-vermittelten Immunität, bekräftigt die Annahme einer autoimmunen Pathogenese des Typ-I-Diabetes. Die Ergebnisse der Studie zeigen, daß der mit  $\beta$ -Zellverlust einherge-

hende Prozeß der Diabetesentstehung günstig beeinflußt werden kann, wenn die Therapie früh genug einsetzt. Es bleibt allerdings abzuwarten, wie lange ein solcher Effekt aufrechterhalten werden kann. Eine Verlaufsbeobachtung während neun Monaten ist noch viel zu kurz, um gültige Aussagen zu erlauben.

Viele Fragen bleiben noch offen. Was geschieht, wenn man schließlich das Cyclosporin absetzt? Einzelbeobachtungen in den offenen Feldstudien lassen annehmen, daß die meisten Patienten dann wieder insulinpflichtig werden. Das hätte zur Konsequenz, daß die meist jungen Patienten lebenslang immunsuppressiv behandelt werden müßten. Infektionen mit nosokomialen Keimen und das Entstehen von Lymphomen sind nur einige der möglichen Risiken. Zudem ist mit ciclosporinspezifischen Nebenwirkungen wie Nierenfunktionsstörungen, Anämie, Hyper-

trichose und Zahnfleischhyperplasie zu rechnen, die auch in der Studie von Feutren und Mitarbeitern (2) beobachtet worden sind. Die Patienten müßten sich zeitlebens entsprechenden Kontrolluntersuchungen und auch Blutzuckermessungen unterziehen. Dabei ist noch nicht bekannt, ob sich durch die Cyclosporinbehandlung auch das Risiko diabetischer Spätkomplikationen vermindern läßt.

Insgesamt erscheint es sehr zweifelhaft, ob sich eine Cyclosporinbehandlung für den Patienten lohnt. Eine Anwendung von Immunsuppressiva zur Therapie des Typ-I-Diabetes ist nur in kontrollierten Studien zu rechtfertigen. Vom therapeutischen Ziel, den Typ-I-Diabetes zu heilen oder seine Manifestation zu verhindern, sind wir noch weit entfernt.

W. A. Scherbaum, Ulm

(1) Assan, R., G. Feutren, M. Debray-Sachs, M. C. Quiniou-Debrie, C. Laborie, G. Thomas, L.

Chatenoud, J.-F. Bach: Metabolic and immunological effects of cyclosporin in recently diagnosed type I-diabetes mellitus. *Lancet* 1985/I, 67.

(2) Feutren, G., L. Papoz, R. Assan, B. Vialettes, G. Karsenty, P. Vexiau, H. DuRostu, M. Rodier, J. Sirmay, A. Lallemand, J.-F. Bach: Cyclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. Results of a multicentre double-blind trial. *Lancet* 1986/II, 119.

(3) Hedderich, U., E. Heinze, E. F. Pfeiffer: Intensivierte Insulinbehandlung in der Frühphase des Typ-I-Diabetes mellitus. Klinische Remissionen in Relation zu endokrinologischen und immunologischen Befunden. *Münch. med. Wschr.* 126 (1984), 1473.

(4) Scherbaum, W. A., U. Hedderich, E. F. Pfeiffer: Immunologie des Typ-I-Diabetes. Erste Ansätze zu einer kausalen Therapie. *Dtsch. med. Wschr.* 111 (1986), 593.

(5) Stiller, C. R., J. Dupré, M. Gent, M. R. Jenner, P. A. Keown, A. Laupacis, R. Martell, N. W. Rodger, B. J. Graffenried, B. M. J. Wolfe: Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *Science* 223 (1984), 1362.