

Betazellersatztherapie für Patienten mit Diabetes – aktueller Stand 2022 und Perspektiven

Barbara Ludwig¹

¹ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik und Poliklinik III und Zentrum für Regenerative Therapien Dresden, Technische Universität Dresden, und Paul Langerhans Institut Dresden des Helmholtz Zentrums München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Medizinische Fakultät, DZD – Deutsches Zentrum für Diabetesforschung

Im Bereich des biologischen Betazellersatzes für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 stellen die Pankreasorgan- und die Inselzelltransplantation nach wie vor die einzigen klinisch verfügbaren Therapieoptionen dar. Beide Therapien können effektiv vor Hypoglykämien schützen, eine normoglykämische Stoffwechsellage wiederherstellen und Komplikationen stabilisieren oder sogar verhindern [1-5]. **Allerdings bedarf es bei beiden Transplantationsformen einer dauerhaften und potenten systemischen Immunsuppression**, um Abstoßungsreaktionen gegen die körperfremden Zellen zu verhindern. Daher ist eine sorgfältige Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Abwägung einschließlich psychologischer Faktoren entscheidend für den Erfolg der Therapie [6].

Pankreas-/Pankreas-Nierentransplantation

Die meisten Pankreastransplantationen werden als simultane Pankreas-Nierentransplantation durchgeführt. Diese komplexe chirurgische Therapie kann als Goldstandard-Therapie für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und (prä-)finaler Niereninsuffizienz eingeordnet werden, sofern keine Kontraindikationen (maligne Erkrankungen, chronische Infektionen, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen) vorliegen. Ebenso bedarf es bei Patienten über fünfzig Jahren einer kritischen Evaluation [7]. Simultane Pankreas-Nierentransplantationen

Die meisten Pankreastransplantationen werden als simultane Pankreas-Nierentransplantation durchgeführt.

zeigen ein Fünf-Jahres-Pankreastransplantatüberleben von 83 Prozent und sind der Pankreastransplantation alleine sowie der Pankreas nach Nierentransplantation (55 und 70 Prozent) überlegen [8]. Nach einer erfolgreichen simultanen Pankreas-Nierentransplantation können Patienten die Vermeidung problematischer Hypoglykämien für mehr als eine Dekade erwarten [8-10].

Eine alleinige Pankreastransplantation wird meist bei jüngeren (< 50 Jahre) und schlanken Patienten (BMI < 30 kg/m²) ohne relevante Komorbiditäten durchgeführt. Diese strengen Kriterien können die operative Mortalitätsrate (< 1 Prozent) und frühe, technisch bedingte Pankreastransplantatverluste (< 10 Prozent) minimieren [11, 12].

Hauptindikationen für eine alleinige Pankreastransplantation sind häufige, akute und schwere metabolische Komplikationen (Hypoglykämien, Hyperglykämien, Ketoazidosen), klinische und/oder mentale Probleme mit der exogenen Insulintherapie oder ein beständiges Verfehlen grundlegender Therapieziele unter einem insulinbasierten Therapiemanagement einschließlich technologischer Hilfsmittel [13].

Inseltransplantation

Die Inseltransplantation stellt demgegenüber ein minimalinvasives Verfahren dar und ist primär indiziert bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und hochinstabiler Stoffwechsellage, häufigen und schweren Hypoglykämien, zum Teil kompliziert durch eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung. Auch vor einer Inseltransplantation sollte die Ausschöpfung aller konservativen Therapieoptionen einschließlich moderner technologischer Hilfsmittel gefordert werden.

Aufgrund der geringen verfahrensassozierten Risiken gibt es keine generelle Altersrestriktion, und auch Patienten mit Komorbiditäten können deutlich liberaler im Vergleich zu einer Pankreastransplantation eingeschlossen werden [2, 14, 15]. Über die letzten Jahre konnte durch eine stetige Optimierung der Inselisoliationsprotokolle und des perioperativen Managements eine substanzielle Verbesserung der Ergebnisse der Inseltransplantation erzielt werden [2]. **Insulinunabhängigkeit kann bei der Hälfte der Patienten für 5 Jahre erreicht werden** [16, 17].

Auch wenn die langfristige Insulinunabhängigkeit eine wichtige Zielsetzung jeder biologischen Ersatztherapie darstellt, so haben einige multizentrische Studien zur Inseltransplantation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und problematischen Hypoglykämien eine Kombination aus normnaher Glykämiekontrolle (HbA_{1c} < 7 Prozent) und der Elimination von schweren Hypoglykämien als primären Endpunkt

Einige multizentrische Studien haben zur Inseltransplantation eine Kombination aus normnaher Glykämiekontrolle und der Elimination von schweren Hypoglykämien als primären Endpunkt definiert.

und das eigentlich klinisch relevante Ziel der Intervention definiert [18-20]. Diese Ergebnisse scheinen auch für eine überlegene subjektive Patienteneinschätzung dieser Therapieform verantwortlich [20].

Einordnung des biologischen Betazellersatzes in die Diabetestherapie

Entsprechend der aktuellen Datenlage zeigt die Mehrheit der Patienten nach einer biologischen Betazellersatztherapie – sowohl nach Pankreas- als auch nach Inseltransplantation – eine Normalisierung der Stoffwechsellage und einen zuverlässigen Schutz vor Hypoglykämien. Tatsächlich stellen die beiden Therapieformen bis heute den einzigen therapeutischen Ansatz dar, der eine anhaltende Genesung von Hypoglykämie-assoziiertem autonomem Regulationsversagen (HAAF), die Wiederherstellung von Hypoglykämie-Gegenregulationsmechanismen und damit einen verlässlichen Schutz vor schweren Hypoglykämien bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ 1 gewährleistet [19]. Es muss allerdings konstatiert werden, dass bislang systematische vergleichende Untersuchungen von biologischen Betazellersatztherapien und den neuen „Hybrid Closed Loop“-Technologien bei dieser kritischen Patientengruppe ausstehen.

Neue und vielversprechende Therapieperspektiven

Alternative Insulin-produzierende Zellen

Sowohl **Xenotransplantation** mit porcinen Pankreasinseln als auch **humane Stammzellen** werden intensiv beforscht, um zukünftig das Problem der limitierten Verfügbarkeit humaner Spender für Pankreas- oder Inseltransplantation zu lösen [21].

Stammzellbasierte Strategien verfolgen entweder die Verwendung patientenspezifischer Stammzellen oder universeller allogener Zellen. Bei ersterem Ansatz werden patienteneigene Stammzellen reprogrammiert oder zu insulinproduzierenden Betazellen transdifferenziert. Im Gegensatz dazu könnten bei der Verwendung von nicht spezifischen allogenen Zellen zahlreiche Patienten behandelt und die Zellen zentral von einer Biobank für embryonale Stammzellen (hESCs) oder für induzierbare pluripotente Stammzellen (iPSCs) produziert werden.

Ein Schlüsselaspekt ist jedoch die Protektion der Zellen vor einer Immunreaktion des Empfängerorganismus, sowohl einer allogenen Abstoßungsreaktion als auch einer erneuten Autoimmunität bei Diabetes mellitus Typ 1. Hier werden drei generelle Strategien verfolgt: 1. Einsatz von immunsuppressiven oder immunmodulato-

Stammzellbasierte Strategien verfolgen entweder die Verwendung patientenspezifischer Stammzellen oder universeller allogener Zellen.

rischen Substanzen, 2. der Einsatz einer physischen Barriere wie der Verkapselung [22] und 3. die genetische Modifikation der Zellen und Toleranzinduktion [23]. Sowohl akademische Forschung als auch Industrie arbeiten intensiv an diesen Ansätzen und einige wenige sind bereits in klinischer Erprobung.

Immuntherapien

Immuntherapeutische Ansätze werden in Bezug auf ihr Potenzial zur Prävention des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 und die Präservierung der Betazellfunktion vor und kurz nach der klinischen Manifestation evaluiert [24]. Zahlreiche Interventionen wurden in klinischen Studien getestet. Die bislang vielversprechendsten Ergebnisse kommen von dem anti-CD3 monoklonalen Antikörper Teplizumab, low-dose Antithymocyte Globulin (ATG) und vom Anti-TNF-Medikament Golimumab. Diese Substanzen zeigen positive Effekte in Bezug auf die Präservierung der Betazellfunktion bei neu manifestiertem Diabetes mellitus Typ 1, Teplizumab konnte zudem die Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 verzögern. Einige weitere Studien werden derzeit konzipiert und lassen hoffen, nicht nur Betazellfunktion zu erhalten, sondern sogar zu verbessern und den zerstörerischen Prozess des autoimmunvermittelten Diabetes suffizient zu unterbinden und damit die Manifestation der Erkrankung zu verhindern.

Einige Studien, die derzeit konzipiert werden, lassen hoffen, dass sich letztlich die Manifestation der Erkrankung verhindern lässt.

Die Literaturliste zu dem Artikel finden Sie auf:
www.diabetologie-online.de/gesundheitsbericht oder hier:



*Prof. Dr.med. Barbara Ludwig
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
an der Technischen Universität Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
E-Mail: Barbara.ludwig@uniklinikum-dresden.de*

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Im Bereich des biologischen Betazellersatzes für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 stellen die Pankreasorgan- und die Inselzelltransplantation nach wie vor die einzigen klinisch verfügbaren Therapieoptionen dar.
- ▶ Die meisten Pankreastransplantationen werden als simultane Pankreas-Nierentransplantation durchgeführt (Goldstandard). Weitere Möglichkeiten sind eine alleinige Pankreastransplantation und eine Inseltransplantation. Entsprechend der aktuellen Datenlage zeigt die Mehrheit der Patienten nach einer biologischen Betazellersatztherapie eine Normalisierung der Stoffwechsellage und einen zuverlässigen Schutz vor Hypoglykämien.
- ▶ Sowohl Xenotransplantation mit porcinen Pankreasinseln als auch humane Stammzellen werden intensiv beforscht, um zukünftig das Problem der limitierten Verfügbarkeit humaner Spender für Pankreas- oder Inseltransplantation zu lösen. Immuntherapeutische Ansätze werden in Bezug auf ihr Potenzial zur Prävention des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 und die Präservierung der Betazellfunktion vor und kurz nach der klinischen Manifestation evaluiert.