

Typ-2-Diabetes

Wie Interleukin-1beta den Glukosestoffwechsel beeinflusst und was das für die Therapie bedeutet

Übergewicht, Adipositas, Insulinresistenz sind erste typische Anzeichen eines metabolischen Syndroms, das – wenn es unbehandelt bleibt – ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes und seiner gefährlichen Folgeerkrankungen nach sich zieht. Lange unverstanden, ist die Pathogenese dieser Stoffwechselerkrankung dank den bahnbrechenden Arbeiten von Marc Donath, Professor und Chefarzt für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus am Universitätsspital Basel, inzwischen geklärt: Der Organismus reagiert auf Überernährung und Bewegungsmangel mit chronischen Entzündungen, ausgelöst durch eine Überproduktion des Botenstoffs Interleukin-1beta (IL-1beta). Was bedeutet das für die Therapie des Typ-2-Diabetes heute und in Zukunft?

doXmedical: Herr Professor Donath, in einer aktuellen Publikation, erschienen 2019 in Nature Reviews (1), betonen Sie und Ihre Koautoren, dass sich die Therapie des Typ-2-Diabetes in Zukunft nicht, wie bisher, allein an den Symptomen, sondern vielmehr an den Ursachen der Erkrankung orientieren sollte. Lassen Sie uns in diesem Zusammenhang nochmals aufzeigen, welche ursächliche Rolle der Botenstoff Interleukin-1beta (IL-1beta) bei der Entstehung des Typ-2-Diabetes spielt.

Prof. Marc Donath: Wie neuere Daten zeigen, hat IL-1beta bei der Insulinfreisetzung nach Mahlzeiten primär eine physiologische Rolle: Nach jeder Mahlzeit, also durch die in der Nahrung enthaltenen Nährstoffe und Glukose, wird eine zeitlich begrenzte, vor allem über IL-1beta vermittelte Entzündung ausgelöst, durch die die Betazellen zur Insulin-Sekretion und so zum Abbau des Blutzuckers angeregt werden. Das ist der normale physiologische Vorgang, der in verschiedenen Geweben wie beispielsweise im Darm oder auch im Fettgewebe abläuft. Wenn man jedoch regelmässig zu viel isst, wird das Immunsystem überstrapaziert, da dieser Prozess in zu kurzen Zeitspannen zu häufig abläuft. Es kommt so zu einer Überproduktion von IL-1beta, sodass aus dem ursprünglich kurzfristigen inflammatorischen Stimulus

Das Interview führte

Claudia Reinke



Marc Donath

sukzessive eine chronische Entzündung entsteht, die zu einer zunehmenden Erschöpfung und schliesslich zur Apoptose der insulinproduzierenden Betazellen führt (Abbildung 1). Schliesslich entwickelt sich daraus eine destruktive Entzündung, mit toxischen Folgen für den gesamten Organismus.

Anlässlich unseres ersten Gesprächs 2017 (siehe doXmedical 2/2017) erwähnten Sie bereits eine klinische Pilotstudie, in der sich der IL-1-Antagonist Anakinra nicht nur gegen entzündliche Veränderungen bei rheumatoider Arthritis als wirksam erwiesen hat, sondern bei den Patienten gleichzeitig auch zu einer nachhaltigen Senkung des Glukosespiegels führte. Darauf folgte die inzwischen publizierte CANTOS-Studie mit dem IL-1beta-Antagonisten Canakinumab, an der Sie ebenfalls beteiligt waren. Welche Erkenntnisse konnten Sie hier gewinnen?

Bei CANTOS handelt es sich um eine wichtige Studie, an der mehr als 10 000 Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung – einer wichtigen Folgeerkrankung des Typ-2-Diabetes – beteiligt waren (2). Hier konnte sehr schön gezeigt werden, dass der anti-IL-1beta-Antikörper Canakinumab eine präventive Wirksamkeit zeigt: im Vergleich zu Placebo kam es zu deutlich weniger kardiovaskulären Ereignissen. In weiteren Subanalysen zeigte sich zudem, dass sich auch andere wichtige, ebenfalls durch IL-1beta ausgelöste Folgeerkrankungen des metabolischen Syndroms wie die Herzinsuffizienz oder die Gicht unter der Antikörpertherapie gebessert haben. Die Behandlung erfolgte durch eine Injektion, die sich die Patienten jeden dritten Monat einmal verabreicht haben.

Wie waren die Sicherheit und Verträglichkeit des Wirkstoffs?

Ich war erstaunt, wie sicher sich dieser Wirkstoff in der Behandlung erwiesen hat, wenn man bedenkt, dass man damit doch relativ tief in die immunologischen Regelkreise eingreift und das mehr als vier bis fünf Jahre lang. Bei Patienten mit sehr schweren Entzündungen haben wir jedoch eine etwas erhöhte Mortalität beobachtet, die vermutlich durch die verminderte Immunabwehr verursacht wurde.

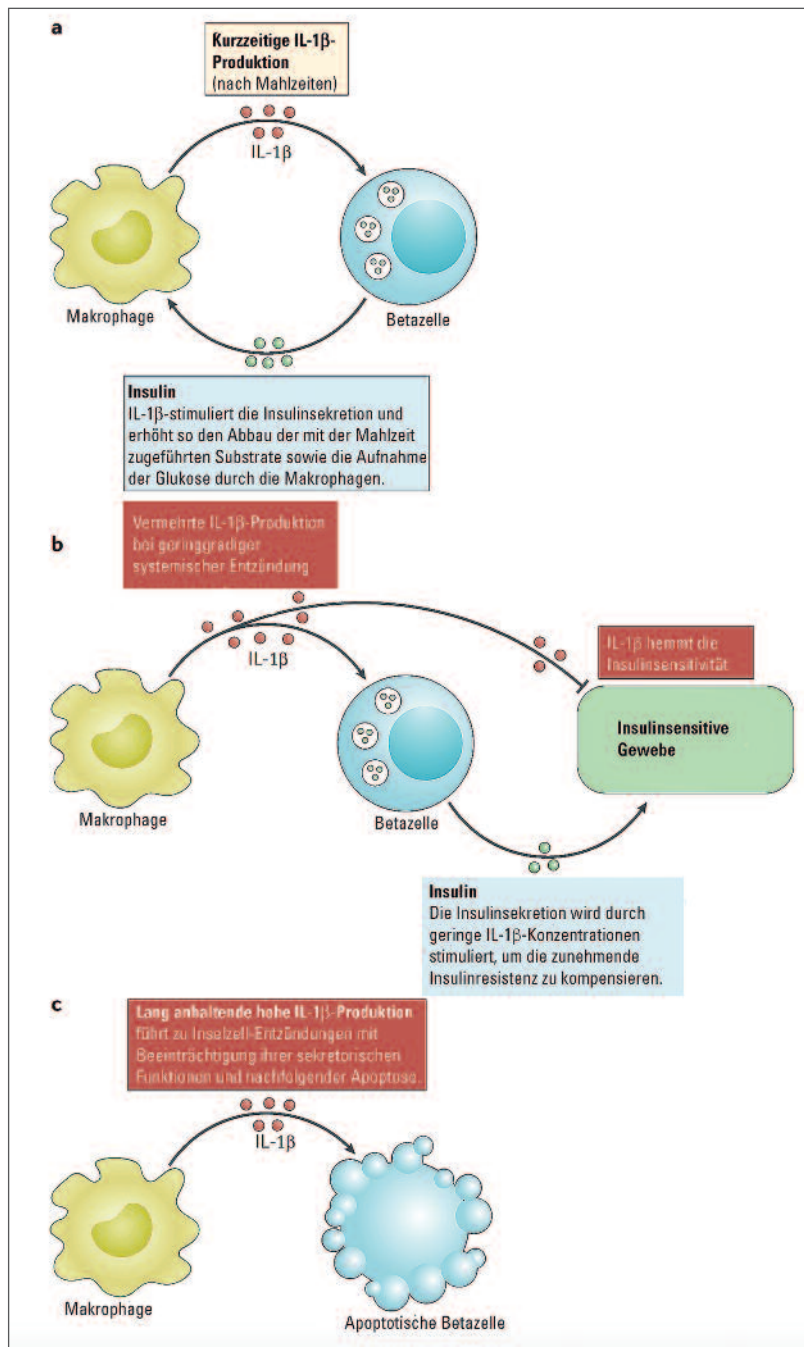


Abbildung 1: Die Entwicklung des Typ-2-Diabetes von der immunometabolischen Homöostase (a) über systemische geringgradige Entzündungsprozesse (b) bis zum Ausbruch der Erkrankung (c), die mit der Beeinträchtigung und der nachfolgenden Apoptose der Betazellen ihren Anfang nimmt (modifiziert nach [1]).

Bei CANTOS kamen zusätzlich Antidiabetika zum Einsatz. Warum?

CANTOS war ja keine reine Diabetesstudie. Es wäre daher unethisch gewesen, die diabetische Therapie während der langen Studiendauer unverändert beizubehalten. Die Ärzte wurden also angewiesen, die Antidiabetika entsprechend anzupassen. In den ersten Monaten nach Studienbeginn wurde ein Teil der Diabetespatienten zusätzlich mit Canakinumab behandelt, was gegenüber der Placebogruppe zu einer so

deutlichen Verbesserung des Diabetes führte, dass das HbA_{1c} für Typ-2-Diabetes zu tiefe Werte aufwies. Also hat man die Antidiabetika bei diesen Patienten im Vergleich zu Placebo reduziert. Diese Unterschiede in den Antidiabetikagaben führten mit der Zeit dazu, dass sich die Differenz zwischen der Verum- und der Placebogruppe zunehmend nivellierte, was zunächst irritierend wirkte. Um das genauer zu untersuchen, hat man mit den Diabetespatienten der Verumgruppe sowie anderen Patienten unter Anti-IL-1-Therapie eine grosse Metaanalyse durchgeführt, die eindeutig bestätigte, dass die Antikörperbehandlung zu einer Verbesserung des Diabetes führt.

Diese Resultate bestätigen also eindrücklich, dass Typ-2-Diabetes auf Basis einer Entzündung entsteht?

Primär – und das sollte nicht vergessen werden – ist der Typ-2-Diabetes bedingt durch Überernährung und Bewegungsmangel, aber ausgelöst wird die eigentliche Erkrankung in der Tat durch die damit einhergehende Entzündung. Dass der Typ-2-Diabetes eine Entzündungskrankheit ist und dass auch die damit verbundenen Komplikationen sowie das Versagen der insulinproduzierenden Betazellen mit diesem Entzündungsprozess zusammenhängen, ist heute allgemein anerkannt und wird nicht mehr in Frage gestellt. Dies zeigt sich auch darin, dass sich inzwischen etliche forschende Pharmafirmen intensiv mit diesem Thema beschäftigen.

Ich habe mit Erstaunen gelesen, dass im Follow-up der CANTOS-Studie festgestellt wurde, dass der protektive Effekt des IL-1-Antagonismus nur vier Jahre anhält und die Substanz danach keine Wirkung mehr zeigt. Wie ist das zu verstehen?

Hier muss man unterscheiden zwischen der Therapie des Typ-2-Diabetes und der Prävention der Erkrankung. Während die Wirksamkeit des Antikörpers in der Therapie des Typ-2-Diabetes in der Studie gezeigt werden konnte, ist seine präventive Wirkung weniger klar. Aus den Studienergebnissen konnte man entnehmen, dass die Prävention, also der Schutz vor dem Auftreten eines Typ-2-Diabetes, über vier Jahre anhält, danach verliert sich der Effekt. Die Ursache ist noch nicht geklärt – vielleicht lässt sich ein Diabetes allein durch Anti-IL-1 nicht so lange verhindern, weil auch die bereits erwähnten physiologischen Effekte als Auslöser eine Rolle spielen. Möglicherweise lag es aber auch am Design. In diesem Stadium kann man Anti-IL-1 nicht zur Prävention vor Typ-2-Diabetes empfehlen. Das heisst: Patienten mit Diabetesrisiko würde ich kein Anti-IL-1 geben, im Gegensatz zu jenen, die bereits an Diabetes erkrankt sind. Hier gibt es gute Argumente für den Einsatz dieses Wirkstoffs. Ausserdem

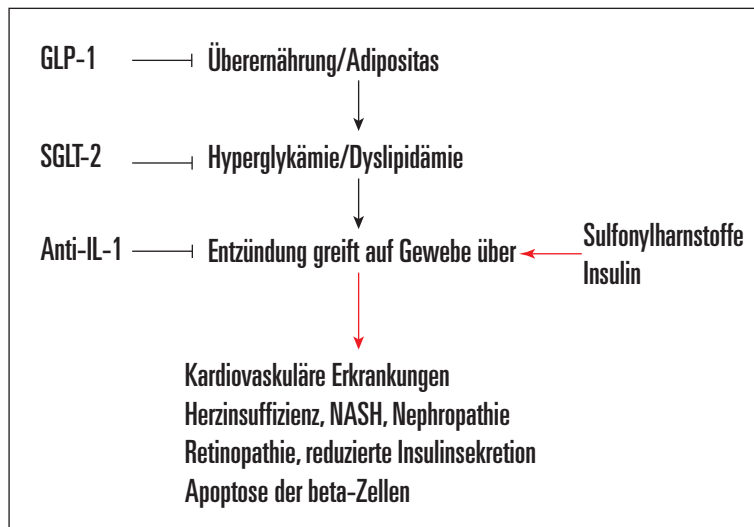


Abbildung 2: **Entwicklung, Folgeerkrankungen und Behandlung des Typ-2-Diabetes** (modifiziert nach [1]). Im Gegensatz zu GLP-1, SGLT-2 und Anti-IL-1 fehlen präventive Effekte auf die Folgeerkrankungen bei Sulfonylharnstoffen und Insulin.

wird man sich bei einem Risikopatienten in erster Linie auf eine Änderung des Lebensstils fokussieren, das ist in dieser Phase das einzig Richtige.

Zurück zu Canakinumab – der Wirkstoff hat keine Zusatzindikation für Typ-2-Diabetes, und so weit wird es ja auch nicht mehr kommen, weil es allein aus finanziellen Gründen keine entsprechende Studie geben wird. Was macht man jetzt als Diabetologe?

Als behandelnder Diabetologe muss man etwas abwarten – zur Zeit sind einige IL-1-Antikörper, aber auch Medikamente, die die Aktivierung von IL-1beta hemmen, in der Entwicklung. Bei Canakinumab hat man das Problem, dass das Patent nächstens ausläuft, und für die Diabetesbehandlung bräuchte es zudem weitere Studien, obwohl die vorliegenden Daten bereits recht gut sind. Ich bin aber sehr zuversichtlich, dass in den nächsten fünf bis zehn Jahren antiinflammatorische Therapeutika zur Behandlung des Typ-2-Diabetes verfügbar sein werden.

Werden diese neu entwickelten Medikamente auch finanziell erschwinglich sein?

Natürlich finanziert die Industrie ihre Forschung und Entwicklung mit dem Gewinn, aber der Preis orientiert sich auch am Markt. Canakinumab ist insofern besonders teuer, weil es derzeit der einzige zugelassene IL-1-Antikörper ist. Bei einem neuen spezifisch für die Diabetestherapie zugelassenen Anti-IL-1 kann man jedoch davon ausgehen, dass er preislich in einem vernünftigen Rahmen liegen wird.

In Ihrer Publikation (2) beklagen Sie, dass die Diabetologen bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes nach wie vor in erster Linie die Symptome, nämlich die Senkung des Blutzuckerspiegels, im Auge haben, die eigentlichen pathophysiologischen Ursachen – also den Entzündungsprozess – dagegen noch sehr zurückhaltend angehen. Warum ist dieser «Paradigmenwechsel» so schwierig?

Jedes neue Behandlungskonzept braucht offensichtlich Zeit, bis es heranreift und den Weg in die Praxis findet. Meine Klage war vielleicht etwas übertrieben – am Anfang war es wirklich schwierig, aber nachdem unser Artikel publiziert worden war, hatten wir sehr gutes Feedback. Die Erkenntnis, dass Übergewicht mit Entzündungsreaktionen einhergeht, die nicht nur Auslöser für Typ 2-Diabetes sind, sondern auch die Organe langfristig schädigen, setzt sich zunehmend durch. Das Problem ist derzeit nur, dass wir noch kein zugelassenes Anti-IL-1-Medikament haben. Aber das ist nur eine Frage der Zeit. Es gibt inzwischen auch andere Wege, die entzündungsbedingten Komplikationen des Typ-2-Diabetes erfolgreich zu behandeln.

In naher Zukunft wird es also darauf hinauslaufen, dass man die Immundysregulation therapiert und nicht mehr nur ihre Symptome?

Genau. Und Ausdruck dieser Immundysregulation ist rheumatische Arthritis, ist Retinopathie, ist Gicht und sind kardiovaskuläre Erkrankungen, um nur einige Folgeerscheinungen zu nennen, und die Assoziation dieser Krankheiten mit Diabetes ist bekannt und gut belegt. Die neuen Erkenntnisse im Bereich der Diabetologie und der kardiovaskulären Medizin zeigen, dass man sich in der Therapie – unabhängig von den Entzündungsprozessen – weniger auf das HbA_{1c}, also die zirkulierende Glukose, fokussieren sollte, sondern mehr darauf, was in den Organen geschieht. Mit den SGLT-2-Inhibitoren beispielsweise kann man die Herzinsuffizienz in Schach halten, mit den GLP-1-Analoga kann man die Mortalität verhindern – und beides unabhängig davon, was mit der Glukose passiert. Nur die Glukosezirkulation im Blick zu haben, ist zu wenig. HbA_{1c} wird deshalb als Biomarker immer mehr in Frage gestellt – das gilt ganz sicher für die makrovaskulären Komplikationen wie Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Krankheiten.

Für GLP-1-Analoga und SGLT-2-Inhibitoren wurde die kardioprotektive Wirkung im Vergleich zu den DPP4-Hemmern ja nachgewiesen. Wie ist das eigentlich mit dem bekannten, noch immer als First-Line-Therapeutikum eingesetzten Metformin? Diesem schreibt man ja auch eine kardioprotektive Wirkung zu, kennt aber den Wirkmechanismus nicht.

Der Wirkstoff wird derzeit sehr kontrovers diskutiert. Das altbekannte Metformin hat gute Daten, die aber auf älteren Studiendesigns beruhen, und in Vergleichen mit den neuen Wirkstoffen, wie GLP-1, SGLT-2 und Anti-IL-1, hat es keinen wirklich markanten Effekt gezeigt. Vielleicht lag es am Studiendesign, vielleicht ist es aber auch nicht so wirksam. Die Kardiologen haben jetzt neue Guidelines für die Diabetesbehandlung aufgestellt und dort Metformin nicht mehr zwingend als Einstiegsmedikament empfohlen. Also das «heilige Metformin» wackelt etwas, es ist aber billig und sicher nicht schädlich, und darum würden wir Diabetologen es hier in der Schweiz meist noch als First-Line-Therapeutikum empfehlen – allerdings häufig in Kombination mit moderneren Medikamenten. Diese neuen Guidelines stehen aber nach wie vor in Diskussion – auch bei uns in der Schweiz ist der Einsatz von Metformin nicht mehr selbstverständlich.

Angenommen, Sie hätten bereits einen IL-1beta-Antagonisten zur Diabetesbehandlung zur Verfügung – wie früh würden Sie mit der antiinflammatorischen Therapie beginnen?

Ich würde mit einer solchen Therapie erst beginnen, wenn die typischen Komplikationen des Diabetes einsetzen. Am Anfang reichen Bewegung und Appetithemmung durch die Gabe von GLP-1-Analoga, um das Übergewicht zu behandeln, dann Hemmung der Rückresorption von Glucose durch Einsatz der SGLT2-Inhibitoren. Erst in einem späteren Stadium, wenn sich die Entzündung im Gewebe festgesetzt hat, wäre die Gabe eines Immuntherapeutikums sinnvoll.

Leider steht Ihnen derzeit noch kein entsprechender Wirkstoff zur Verfügung – was heisst das jetzt für die Patienten, die bereits an den Folgeerkrankungen des Typ-2-Diabetes leiden?

Es gibt tatsächlich gewisse Patienten – und zwar nicht wenige – bei denen wir aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsgeschehens ein zusätzliches Argument haben, eine Anti-IL-1-Therapie (mit Anakinra beispielsweise) durchzuführen (3). Das Problem ist, dass die Krankenkasse die Kosten nicht in allen Fällen übernimmt, aber es gibt Patienten, die

bereit sind und es sich leisten können, die Behandlung selbst zu zahlen. Ich bekomme laufend Berichte über die Erfolge der antiinflammatorischen Therapie – wie beispielsweise über einen Patienten mit schwer einstellbarem Diabetes, der unter schwerer Gicht gelitten hat. Nach Gabe von Canakinumab ist nicht nur die Gicht verschwunden – er braucht auch kein Insulin mehr! Das ist wirklich sehr eindrücklich!

Und wie therapieren Sie die Patienten, die sich das nicht leisten können?

Trotz meiner Begeisterung und meinem Interesse an der antiinflammatorischen Behandlung ist und bleibt die beste Therapie für Typ-2-Diabetes immer noch Sport und gesunder Lifestyle. Und dafür setze ich mich genauso ein, auch wenn die Entzündung rein wissenschaftlich spannender ist.

Wenn bei einem Diabetiker eine medikamentöse Therapie erforderlich wird, weil Lifestyleänderungen und Sport nicht ausreichen und Metformin als First-Line-Therapeutikum ausfallen würde, was setzen Sie ein und in welcher Reihenfolge?

Diese Frage tangiert die ganze Diskussion, die derzeit in der Endokrinologie läuft. Wenn der Patient übergewichtig ist, würde ich ihm zunächst ein GLP-1-Analogen geben, um die Adipositas zu bekämpfen; falls er das nicht verträgt, dann sind die SGLT2-Inhibitoren sehr gute Medikamente. Ein Anti-IL-1-Wirkstoff käme erst in einer späteren Krankheitsphase zum Einsatz. x

Besten Dank für das interessante Gespräch!

Literatur:

1. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen Th: Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nature Reviews Immunology*; doi.org/10.1038/541577-019-0213-9.
2. Donath MY, Meier DT, Böni-Schnetzler M: Inflammation in the Pathophysiology and Therapy of Cardiometabolic Disease. *Endocrine Reviews* 2019; 40: 1080–1091.
3. Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, Airo P et al.: Anti-interleukin-1-treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *PLoS Med* 2019; 16(9): e1002901. doi.org/10.1371/journal.pmed.1002901.