

## **Die AIDA-Studie: Neue Untersuchung zum „frisch-manifestierten“ Typ 1 Diabetes mellitus mit dem Ziel, die insulin-produzierende $\beta$ -Zellen zu erhalten**

Beim insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 1 führt ein fehlgeleitetes Immunsystem zur chronischen Zerstörung der insulin-produzierenden  $\beta$ -Zellen. Man weiß heute sehr viel mehr über die dabei ablaufenden Mechanismen; neben aktivierten T-Lymphozyten spielen die im Rahmen des Immunprozesses freigesetzte Botenstoffe (proinflammatorische Zytokine) eine entscheidende Rolle beim  $\beta$ -Zelluntergang. Auf Grundlage dieser neuen Erkenntnisse zur Pathogenese des T1D versucht jetzt eine europäische Studiengruppe (**Anti-Interleukin 1 in Diabetes Action [AIDA]**) gezielt in den Krankheitsprozess einzugreifen. Ziel der geplanten Intervention ist es, die noch vorhandenen insulin-produzierenden  $\beta$ -Zellen zu erhalten.

In den letzten Jahren ist klar geworden, dass bestimmte Botenstoffe der Immunzellen besonders zur Störung der  $\beta$ -Zellfunktion und damit auch zum Untergang der insulin-produzierenden  $\beta$ -Zellen beitragen können. Einer dieser Botenstoffe ist das Interleukin 1. Ist zu viel Interleukin 1 vorhanden, führt dessen Überschuss zum programmierten Tod der  $\beta$ -Zellen. In umfangreichen *in vitro* - und tierexperimentellen Untersuchungen sowie in klinischen Pilotstudien konnte ein positiver Effekt auf die  $\beta$ -Zellfunktion durch Neutralisieren von Interleukin 1 bereits überzeugend nachgewiesen werden.

Das Arzneimittel, das in der AIDA-Studie zum Einsatz kommen soll (Anakinra, Kinaret®; humaner rekombinanter nicht-glycosylierter IL-1 Rezeptor Antagonist in der Dosierung 100 mg pro Tag), wird wie Insulin subcutan appliziert. Anakinra wird bereits seit vielen Jahren mit Erfolg zur Behandlung von Patienten, die unter einer chronischen Polyarthritiden leiden, angewendet. Bei der chronischen Polyarthritiden wird Interleukin 1 vermehrt in den entzündlich veränderten Gelenken freigesetzt.

In der AIDA-Studie ist geplant, jeden Morgen 9 Monate lang diesen Wirkstoff oder Placebo neben der üblichen Insulinbehandlung zu geben. Während der Anwendung von Anakinra wird als Zielgröße genau untersucht, wie die noch verbliebenen insulin-produzierenden  $\beta$ -Zellen auf diese Intervention reagieren. Dies wird mittels Testmahlzeiten und die dadurch vermittelte C-Peptidfreisetzung wiederholt geprüft werden. Aus den bisher vorliegenden Untersuchungen am Menschen kann man annehmen, dass die insulin-produzierenden  $\beta$ -Zellen durch eine Neutralisation von Interleukin 1 geschützt werden und somit auch wieder besser funktionieren können. Sollte sich tatsächlich ein solcher Effekt nach 6 Monaten abzeichnen, würde die Behandlung mit dem Medikament bis zu einer Dauer von 2 Jahren verlängert werden (Zeitablauf: Screening Visite, Basis Visite, Follow-ups nach 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Monaten).

- Für die Teilnahme an der AIDA-Untersuchung gelten folgende **Einschlusskriterien:**
  - Typ 1 Diabetes mellitus (nach WHO-Kriterien [WHO 1999])
  - Positiver GAD und/oder IA-2 Autoantikörper Titer
  - Manifestationsalter zwischen 18 und 35 Jahren
  - Rekrutierung innerhalb der ersten 12 Wochen nach Auftreten der ersten T1D Symptome
  - Vorhandene Restsekretion definiert über ein C-Peptid  $\geq$  200pM nach standardisiertem Mixed-Meal Test

- **Ausschlusskriterien** sind:
  - Schwerer Leber- oder Nierenschaden
  - Herzerkrankungen
  - Bösartige Erkrankungen
  - Schwangerschaft, stillende Mütter
  - Kinderwunsch innerhalb von zwei Jahren
  - Teilnahme in anderen Interventionsstudien
  - Anti-inflammatorische Therapien (außer Aspirin  $\leq$  100 mg/d)
  - Akute Infektionen
  - Neutropenie (ANC  $<$   $1.5 \cdot 10^9/L$ ), Anämie (Hämoglobin  $<$  8.0 g/dL)
  - Immunsuppressive Behandlung oder Immunschwäche
  - Bereits vorhandene Spätfolgen eines Typ 1 Diabetes mellitus
  - Simultane Vakzinierung mit einem Lebendimpfstoff
  - Hypersensitivität gegenüber von E. Coli abgeleiteten Proteinen, Anakinra oder anderen Bestandteilen des Produktes

Da der Wirkstoff Anakina schon recht lange therapeutisch bei der chronischen Polyarthritis eingesetzt wird, lassen sich die zu erwartenden Nebenwirkungen recht gut abschätzen. Die häufigste Nebenwirkung ist eine milde Reizung an der Einstichstelle, die normalerweise innerhalb von ein paar Wochen auch bei Fortführen der Behandlung abklingt. Bei 2 von 100 Patienten, die mit Anakinra behandelt worden sind, verringerte sich die Anzahl der weißen Blutkörperchen (sog. Neutropenie), wobei jedoch regelhaft eine nur geringfügige Abnahme der weißen Blutkörperchen ohne klinische Zeichen oder weitere Folgen einer Neutropenie beobachtet wurde. Im Rahmen der AIDA-Studie werden aus Sicherheitsgründen engmaschige Blutbildkontrollen im Rahmen der üblichen safety-Untersuchungen durchgeführt werden.

Die AIDA-Studie wird nach dem Muster einer „randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie“ durchgeführt. Der Einsatz von Anakinra und das Studiendesign wurde durch die zuständige Behörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geprüft und Ende 2008 zugelassen (BfArM # 61-3910-4034541). Die zuständigen Ethikkommissionen haben die Studie ebenfalls genehmigt.

Die AIDA-Studie ist **keine** durch die Pharmaindustrie gesponsorte Studie, sondern eine durch das europäische AIDA-Konsortium unabhängig entwickelte und selbständig durchgeführte Arzneimittelprüfung („**Investigator Initiated Clinical Trial**“). Das Monitoring der Studie erfolgt durch das Zentrum für klinische Studien (CenTrial GmbH) am Universitätsklinikum Ulm.

Bei Rückfragen kontaktieren Sie bitte das Studienzentrum in Ulm, Prof. Dr. B. Böhm oder Frau Dr. S. Rosinger Tel.: +49 731-500-44515 (E-mail: [silke.rosinger@uniklinik-ulm.de](mailto:silke.rosinger@uniklinik-ulm.de)) oder Dipl. EW Dajana Wolff, CenTrial, Am Universitätsklinikum Ulm, Staudinger Str. 5, 89081 Ulm Tel.: +49 731-500-43038.

Die klinischen Zentren, die in Deutschland die Untersuchung durchführen, sind (Standorte in alphabetischer Reihenfolge):

- Düsseldorf (Prof. Dr. M. Roden);
- Frankfurt (Prof. Dr. K. Badenhoop);
- München (Prof. Dr. A.G. Ziegler);
- Ulm (Prof. Dr. B. Böhm).

*Wir geben Ihnen gerne unter den genannten Kontakten weitere Auskunft zur AIDA-Studie und vermitteln den Kontakt an die standortnahen klinischen Prüfzentren.*

Förderung des AIDA-Projektes erfolgt durch die National Institutes of Health (USA), Juvenile Diabetes Research Foundation International (JDRF) und das Exzellenzzentrum "Stoffwechselforschung" des Landes Baden-Württemberg an der Universität Ulm.

#### **Literatur:**

Boehm BO, Bluestone JA. Differential roles of costimulatory signaling pathways in type 1 diabetes mellitus. Rev Diabet Stud. 2004;1(4):156-64.

Donath MY, Størling J, Berchtold LA, Billestrup N, Mandrup-Poulsen T. Cytokines and beta-cell biology: from concept to clinical translation. Endocr Rev. 2008 May;29(3):334-50

Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2007 Apr 12;356(15):1517-26

## **AIDA-Studie**

### **INFORMATION FÜR PATIENTEN MIT NEU-MANIFESTIERTEM TYP 1 DIABETES**

- **Wer könnte an der AIDA-Studie teilnehmen?**

- Typ 1 Diabetes mellitus, der vor weniger als 12 Wochen entdeckt wurde
- Im Bluttest Autoantikörper nachgewiesen (GAD-Antikörper und/oder IA2-Antikörper)
- Alter bei Erkrankungsbeginn zwischen 18 und 35 Jahre
- Nach einer Testmahlzeit lässt sich C-Peptid nachweisen/stimulieren

- **Wer kann nicht an der AIDA-Studie teilnehmen?**

- Schwangere oder stillende Frauen
- Keine sichere Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter, Kinderwunsch innerhalb von zwei Jahren
- Vorliegen einer schweren Infektionserkrankung
- Vorliegen schwerer Leber- und Nierenschäden, Herzerkrankungen
- Vorliegen bösartige Erkrankungen

**Kontakt: Studienzentrum in Ulm**  
**Frau Dr. S. Rosinger Tel.: +49 731-500-44515**  
**(E-mail: [silke.rosinger@uniklinik-ulm.de](mailto:silke.rosinger@uniklinik-ulm.de))**