

Diabetologe 2020 · 16:654–661

<https://doi.org/10.1007/s11428-020-00668-x>

Online publiziert: 19. August 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Benjamin A. Marcus¹ · Peter Achenbach^{1,2,3} · Anette-Gabriele Ziegler^{1,2,3}¹ Forschergruppe Diabetes der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland² Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland³ Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD) e. V. München-Neuherberg, Neuherberg, Deutschland

Typ-1-Diabetes: Früherkennung und Ansätze zur Prävention

Update 2020

Typ-1-Diabetes ist die häufigste chronische Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter, mit seit Jahren rasch zunehmender Inzidenz, insbesondere bei sehr jungen Kindern. Im asymptomatischen Frühstadium lassen sich schon im Kleinkindalter Inselautoantikörper nachweisen. Die ersten Lebensjahre sind daher entscheidend für Ansätze zur Primärprävention, v. a. bei Säuglingen mit genetischer Prädisposition. Die frühe Diagnosestellung verhindert Komplikationen bei der Manifestation und ermöglicht Kindern aus bisher nicht betroffenen Familien die Teilnahme an klinischen Studien zur Sekundärprävention.

Hintergrund

Große prospektive Geburtskohorten haben unser Verständnis für die Entstehung des Typ-1-Diabetes und den natürlichen Verlauf dieser chronischen Autoimmunerkrankung entscheidend vorangebracht, und tun dies ist auch weiterhin. Wir kennen die genetischen Faktoren, die das Auftreten der Erkrankung begünstigen. Wir können einen Typ-1-Diabetes heute durch den Nachweis von Inselantikörpern diagnostizieren, lange bevor es zu Veränderungen des Glukosestoffwechsels oder gar zu Symptomen kommt. In einer bahnbrechenden Präventionsstudie konnten die klinische Manifestation bereits um mehrere Jahre hinausgezögert und die Betazellfunktion stabilisiert werden, was auch die Suche nach ei-

ner kausalen Therapie befruchten könnte. Das immer bessere Verständnis der komplexen Vorgänge, die zur Fehlleitung des Immunsystems und zur fortschreitenden Zerstörung von Betazellen führen, eröffnet darüber hinaus verschiedene Ansatzpunkte, das Entstehen von Autoimmunität zu verhindern und den Prozess aufzuhalten. Im Themenheft dieser Zeitschrift *Früherkennung und präventive Behandlung des Typ-1-Diabetes – Weichenstellungen für die Zukunft* [1] vom Juni 2018 wurden diese Bereiche bereits ausführlich dargestellt. In diesem Beitrag sollen als Update ausgewählte neue Ergebnisse und Entwicklungen der letzten 2 Jahre vorgestellt werden.

Früherkennung durch Immundiagnostik

Der Nachweis von gegen unterschiedliche Betazellantigene gerichteten Autoantikörpern im Blut ist der etablierte und derzeit wichtigste Marker für den Autoimmunprozess, der den Typ-1-Diabetes charakterisiert. Es kommt zu einem Untergang der insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse durch autoreaktive T-Zellen mit zunächst langsam, dann kurz vor der Manifestation rasch abnehmender Insulinproduktion. Eine gestörte Glukosetoleranz lässt sich erst feststellen, wenn bereits ein Großteil der Betazellen ihrer Funktion nicht mehr nachkommen kann. Die 4 wesentlichen Autoantikörper sind Insulinautoantikörper (IAA), Glutamatdecarboxylaseautoantikörper (GADA), Antikörper ge-

gen das insulinomassoziierte Antigen 2 (IA-2A) und Zinktransporter-8-Autoantikörper (ZnT8A).

» Das Vorliegen von ≥ 2 Autoantikörpern markiert das Frühstadium des Typ-1-Diabetes

Der Nachweis von 2 oder mehr dieser Autoantikörper beim asymptomatischen Kind ohne gestörten Glukosestoffwechsel ist inzwischen als eines der Frühstadien des Typ-1-Diabetes (Stadium 1) anerkannt. Beim Stadium 2 liegen zudem mäßig erhöhte Nüchternglukosewerte und/oder eine gestörte Glukosetoleranz vor. Der (neu) manifestierte Typ-1-Diabetes nach gültigen klinischen und laborchemischen Kriterien ist das Stadium 3 (■ **Tab. 1**).

Anhand des Zeitpunkts der Serokonversion (d. h. dem erstmaligen Auftreten diabetesspezifischer Autoantikörper), der Anzahl und Art der Antikörper sowie der Dynamik ihres Auftretens können unterschiedliche Endotypen abgegrenzt werden. Diese unterscheiden sich auch hinsichtlich des Risikos einer raschen Stadienprogredienz. Mathematische Algorithmen werden entwickelt, um Modelle komplexer, longitudinaler Antikörperprofile abzubilden und die Progressionsraten zu stratifizieren [8]. Metabolische Marker wie der orale Glukosetoleranztest und Verlaufparameter wie das HbA_{1c} (glykiertes Hämoglobin A_{1c}) sind weiterhin unerlässlich [7], um den individuellen Zeitpunkt der Manifestation

Hier steht eine Anzeige.



tation abschätzen zu können, aber auch das kontinuierliche Glukosemonitoring wurde in Studien schon bei Patienten im Frühstadium erfolgreich eingesetzt [30]. Zukünftig könnten auch immunologische Biomarker wie T-Zell-Assays eine Rolle spielen, die Einblicke in das Geschehen in den Zellen geben, die für die Zerstörung der Betazellen bzw. die Aufrechterhaltung einer Immuntoleranz wesentlich sind [21].

Frühstadium – meist schon im Kleinkindalter nachweisbar

Inselautoantikörper treten bereits bei Säuglingen und Kleinkindern auf, meist im Alter zwischen 6 Monaten und 3 Jahren, mit einem Peak der Serokonversion bei ca. 1 Jahr. Dabei sind meist Insulinautoantikörper vor den anderen, gegen Bestandteile der Betazellen gerichteten Antikörpern nachweisbar, was nahelegt, dass Insulin das Schlüsselantigen der frühen Autoimmunreaktion ist [38].

» Treten keine Autoantikörper auf, halbiert sich das Diabetesrisiko alle 3–4 Jahre

Auch das Fehlen von Autoantikörpern hat eine wichtige prognostische Bedeutung, besonders für Kinder aus Familien mit Typ-1-Diabetes bei Eltern oder Geschwistern. Kürzlich wurde eindrücklich nachgewiesen, wie das Manifestationsrisiko dieser Kinder bis zum Erwachsenenalter kontinuierlich abnimmt. Bei 2441 Kindern aus betroffenen Familien der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie sank das Risiko, bis zum Alter von 20 Jahren Autoantikörper zu entwickeln, von 8 % bei der Geburt auf 0,9 % in der Pubertät. Es halbierte sich dabei alle 3–4 Jahre, wenn an den Meilensteinen 3,5 Jahre, 6,5 Jahre und 12,5 Jahre keine Autoantikörper aufgetreten waren. Nach der Pubertät hatten antikörpernegative Kinder aus Risikofamilien ein 16-fach geringeres, gegenüber Kindern aus der Allgemeinbevölkerung kaum mehr erhöhtes Diabetesrisiko. Für Kinder mit bereits nachgewiesenem Frühstadium sank das Risiko einer manifesten Erkrankung hingegen nicht mit der Zeit.

Diabetologe 2020 · 16:654–661 <https://doi.org/10.1007/s11428-020-00668-x>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

B. A. Marcus · P. Achenbach · A.-G. Ziegler

Typ-1-Diabetes: Früherkennung und Ansätze zur Prävention. Update 2020

Zusammenfassung

Die Inzidenz des Typ-1-Diabetes nimmt zu, besonders bei Kleinkindern. Die Erkrankung kann effektiv bereits im asymptomatischen Frühstadium der Inselautoimmunität erkannt werden. Ein Screening ist nicht nur für Risikofamilien, sondern auch in bevölkerungsweiten Studien wie Fr1da^{plus} in Bayern möglich und sinnvoll. Komplikationen bei der Manifestation kann durch eine frühe Diagnosestellung vorgebeugt werden. Die Teilnahme an experimentellen Interventionen zur Verzögerung der Stadienprogression ist möglich. Unterschiedliche Ansätze zur sekundären Prävention werden verfolgt. Mit dem monoklonalen Antikörper Teplizumab gelang es erstmals, bei Patienten in Stadium 2 den Zeitpunkt der Manifestation hinauszuzögern. Säuglinge mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes können durch genetisches Screening identifiziert

werden. Bei der Primärprävention wird u. a. das Ziel verfolgt, das Entstehen der Autoimmunreaktion zu verhindern. In der POInT-Studie sollen bei Risikokindern durch frühe orale Exposition zu Insulin die Immuntoleranz verbessert und das Auftreten eines Frühstadiums verzögert oder verhindert werden. Anknüpfend an das Leitthemenheft *Früherkennung und präventive Behandlung des Typ-1-Diabetes* dieser Zeitschrift von 2018 werden in diesem Beitrag ausgewählte Entwicklungen als Update der letzten 2 Jahre vorgestellt.

Schlüsselwörter

Autoimmundiabetes, Verhütung & Bekämpfung · Genetische Veranlagung für eine Krankheit · Diagnostische Screeningprogramme · Klinische Studien · Minderjährige

Type 1 diabetes: Early diagnosis and preventive approaches. Update 2020

Abstract

The incidence of type 1 diabetes is increasing, especially in young children. Early diagnosis is possible in the asymptomatic stage of islet autoimmunity. Screening is offered to high-risk families, but also feasible and useful in the general population, in studies such as Fr1da^{plus} in Bavaria (Germany). Complications at clinical manifestation can be prevented by early diagnosis. Participation in experimental interventions to delay stage progression is possible. Numerous approaches to secondary prevention are being pursued. Treatment with the monoclonal antibody teplizumab successfully delayed progression to clinical diabetes in patients in stage 2. Infants at high risk for developing type 1 diabetes can be identified by genetic screening. Primary

prevention pursues, among others, the goal of preventing the onset of the autoimmune reaction. The POInT trial aims to improve immune tolerance to insulin by oral exposure in high-risk children and to delay or prevent the onset of autoimmunity. Following up on the focus issue "Early detection and preventive treatment of type 1 diabetes" published in this journal in 2018, this article gives an update on selected developments over the past 2 years.

Keywords

Autoimmune diabetes, prevention & control · Genetic predisposition to disease · Diagnostic screening programs · Clinical studies as topic · Minors

Diese Ergebnisse tragen dazu bei, die optimalen Screeningzeitpunkte für Interventions- und Beobachtungsstudien und die Dauer des Follow-ups festzulegen [15].

Fr1da-Studie zur Typ-1-Diabetes-Früherkennung in Bayern

Die Fr1da-Studie ist das weltweit erste bevölkerungsweite Screening auf das Vorliegen eines Frühstadiums des Typ-1-Diabetes. In ganz Bayern wird seit 2015 über ein großes Netzwerk von Kinder- und Jugendarztpraxen die Untersuchung

Tab. 1 Stadieneinteilung des Typ-1-Diabetes. (Nach [3])

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Charakteristika	Normoglykämie	Dysglykämie	Neu aufgetretene Hyperglykämie
	Asymptomatisch	Asymptomatisch	Symptomatisch oder asymptomatisch
Diagnostische Kriterien	≥2 Autoantikörper	≥2 Autoantikörper	Klinische Symptome
	Keine gestörte Glukosetoleranz und keine erhöhten Nüchtern-glukosewerte	Erhöhte Nüchtern-glukosewerte (100–125 mg/dl [5,6–6,9 mmol/l]) und/oder 2-h-Glukose 140–199 mg/dl [7,8–11,0 mmol/l] im oGTT HbA _{1c} 5,7–6,4% [39–47 mmol/mol] oder Anstieg ≥10%	Diabetes nach üblichen diagnostischen Kriterien

HbA_{1c} glykiertes Hämoglobin A_{1c}, oGTT oraler Glukosetoleranztest

auf das Vorliegen von multiplen Autoantikörpern mittels einer kapillaren Blutprobe für alle Kinder von 2–5 Jahren angeboten [34]. Nach dem Erreichen des ersten Etappenziels von 100.000 Teilnehmern wird die Studie seit 2019 als Fr1da^{plus} fortgesetzt (s. **Infobox 1**: Fr1da^{plus}, Informationen für Familien und Ärzte).

Der bisherige Ertrag des Fr1da-Screenings wurde kürzlich im *Journal of the American Medical Association* (JAMA) vorgestellt [39]. Von 90.632 in 4 Jahren gescreenten Kindern hatten 0,31% (280) einen asymptomatischen Typ-1-Diabetes. Der Großteil der Familien stimmte einem initialen metabolischen Staging mittels oralem Glukosetoleranztest und weiteren Verlaufsuntersuchungen zu. Innerhalb eines im Mittel ca. 2,5-jährigen Follow-ups entwickelte bereits 1/4 der Kinder mit Stadium 1 oder 2 im Screening einen klinisch manifesten Typ-1-Diabetes (Stadium 3).

» Bei Kindern mit 4 Antikörpern manifestiert sich die Erkrankung schneller

Das Vorliegen von 4 vs. 2 Autoantikörpern und das Auftreten von IA-2A waren mit einem signifikant höheren Manifestationsrisiko verbunden, das Vorliegen von GADA [36] dagegen verlangsamte die Progressionsrate. Darin unterschieden sich die Kinder der Fr1da-Studie nicht von solchen mit familiärer

oder genetischer Prädisposition. Der genetische Risikoscore war mit dem von Kindern mit manifestem Typ-1-Diabetes vergleichbar.

Bei klinischer Manifestation hatten nur 2 von 62 Kindern aus Fr1da (3,2%) eine Ketoazidose, mussten aber nicht intensivmedizinisch betreut werden, während die Ketoazidoserate bei nicht gescreenten Kindern in Deutschland bei bis zu 35,2% liegt [20].

Bei jeder Screeninguntersuchung stellt sich die Frage, wie sehr diese für die teilnehmenden Familien eine psychische Belastung darstellt, besonders wenn sie mit der frühen Diagnose eines Typ-1-Diabetes konfrontiert werden. In der Fr1da-Studie war die psychische Belastung von Müttern von Kindern mit einem Frühstadium gegenüber Müttern antikörpernegativer Kinder mild bis moderat erhöht, aber geringer als nach klinischer Erstmanifestation ohne vorausgegangenem Screening in der DiMELLI-Studie, und sie nahm innerhalb von 12 Monaten signifikant ab.

» Fr1da wird fortgesetzt und erweitert

Das Screening ist nun bis zu einem Alter von 10 Jahren möglich. Familien von Kindern mit Frühstadium werden weiterhin in Zusammenarbeit mit regionalen kinderdiabetologischen Zentren geschult. Sie erhalten das Angebot zur Teilnahme an einer Verlaufsbeobachtung und

experimentellen Interventionen, beispielsweise der eigenen Fr1da-Insulin-Interventionsstudie oder Studien aus dem internationalen „Type 1 Diabetes TrialNet“ [6, 29].

Fr1da^{plus} in der Coronapandemie

In der COVID-19-Pandemie leistet die Fr1da^{plus}-Studie einen über die Typ-1-Diabetes-Früherkennung hinausgehenden Beitrag zur epidemiologischen Forschung. Mit einem von italienischen Wissenschaftlern entwickelten, nicht-kommerziellen Verfahren werden die Kapillarblutproben auch auf IgG-Antikörper (IgG: Immunglobulin G) gegen die Rezeptorbindungsdomäne des S-Proteins von SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) untersucht. Der Luciferaseimmunopräzipitationstest (LIPS) funktioniert nach einem ähnlichen Prinzip wie der Nachweis von IAA [19]. Dabei wird auch auf anonymisierte Fr1da-Proben seit August 2019 zurückgegriffen. So kann die Immunitätslage von Kindern im stark betroffenen Bayern vor und im gesamten Verlauf der Pandemie ermittelt werden [13].

Weitere Screeningstudien in Deutschland

Die bisherigen Ergebnisse der Fr1da-Studie bilden eine solide Basis für Überlegungen, das Angebot auf ein allen Kindern offenstehendes Typ-1-Diabetes-Screening auszuweiten. Neben Fr1da^{plus} in Bayern ist dies aktuell noch in Niedersachsen, Hamburg und Bremen für Kinder zwischen 2 und 6 Jahren im Rahmen der 2016 gestarteten Fr1dolin-Studie möglich.

Für Angehörige von Typ-1-Diabetes-Patienten besteht z. B. mit dem Typ-1-Diabetes Früherkennungstest für Verwandte oder dem INNODIA-Projekt deutschland- und europaweit die Möglichkeit, über die frühe Diagnose an der Erforschung innovativer Präventions- und Therapieansätze teilzuhaben (s. **Infobox 1**: Typ-1-Diabetes-Screening).

Infobox 1

- Fr1da^{plus}, Informationen für Familien und Ärzte: <https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de/>
- Typ-1-Diabetes-Screening:
 - <https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de/verwandte-in-deutschland.html>
 - <https://www.fr1dolin.de/>
 - <https://www.innodia.eu/de/>
- Freder1k T1D-Risikoscreening: <https://www.gppad.org/de/projekt-freder1k/>
- GPPAD-POInT-Studie: <https://www.gppad.org/de/point-studie/>

Sekundärprävention durch Immunmodulation

Das bestehende Interesse aller Familien an experimentellen Behandlungsmöglichkeiten zeigt sich auch bei Fr1da: Die Hälfte der Familien nahm für ihre Kinder im Stadium 1 das Angebot der Teilnahme an der Fr1da-Insulin-Interventionsstudie an [17].

Behandlung mit oralem Insulin im Frühstadium

Die Fr1da-Insulin-Interventionsstudie ist eine randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde, monozentrische sekundäre Interventionsstudie mit hochdosiertem oralem Insulin bei Kindern im Alter von 2–12 Jahren im Stadium 1 (ClinicalTrials.gov, NCT02620072). In der 1-jährigen Behandlungsphase mit täglicher oraler Insulingabe und dem mehrjährigen Follow-up werden die Immunantwort und die Auswirkung auf die Progression zur Dysglykämie oder zum manifesten Diabetes untersucht. Hintergrund sind erfolgreiche antigenbasierte orale Immunmodulationen zur Toleranzentwicklung aus der Allergieforschung und Erfolge bei Teilgruppen der Diabetespräventionsstudien DPT-1 und TrialNet. Dabei ist die Dosis des als Pulver mit der Nahrung eingenommenen Insulins bei der Fr1da-Insulin-Interventionsstudie mit 67,5 mg (1937,3 I.E.) deutlich höher als in den meisten vorausgegangenen Studien, was eine bessere immunologische Wirksamkeit erwarten lässt [2].

Teplizumab**Verlangsamung des Funktionsverlusts der Betazellen**

Der gegen den CD3-Korezeptor (CD: „cluster of differentiation“) auf T-Zelloberflächen gerichtete, nicht bindende monoklonale Antikörper Teplizumab hatte bereits in klinischen Studien den fortschreitenden Verlust der Betazellfunktion bei Personen mit manifestem Typ-1-Diabetes verzögert. Seine Wirkung wird einer vollständigen oder teilweisen Erschöpfung von T-Zellen zugeschrieben, die an der Zerstörung der Betazellen beteiligt sind. Ein Teil der Patienten, die kurz nach Manifestation des Typ-1-Diabetes behandelt worden waren, hatte nach 2 Jahren noch einen geringeren Insulinbedarf und niedrigere HbA_{1c}-Werte [12]. Auch wenn der klinische Effekt danach nicht mehr anhielt, ließ sich auch nach 7 Jahren noch eine signifikant höhere C-Peptid-Antwort nachweisen. Zudem fanden sich bei den fast 50 % Respondern immunologische Marker, die auf einen anhaltenden Effekt hindeuten [25]. Besonders Kinder und Jugendliche von 8–17 Jahren sprachen gut an. In dieser Altersgruppe läuft aktuell auch in Deutschland eine Zulassungsstudie innerhalb von 6 Wochen nach klinischer Manifestation, mit einem zweiten Zyklus nach 6 Monaten, in die insgesamt 300 Patienten eingeschlossen werden sollen (ClinicalTrials.gov, NCT03875729).

» Eine Phase-3-Studie bei Kindern und Jugendlichen kurz nach klinischer Manifestation wurde begonnen

Der Erhalt der Restfunktion der Betazellen ist nachgewiesenermaßen von klinischer Relevanz: In den DCCT- und EPIC-Studien wurde eindeutig gezeigt, dass eine höhere Insulineigenproduktion mit selteneren Hypoglykämien und geringeren diabetischen Sekundärkomplikationen assoziiert ist [4].

Die Teplizumabbehandlung wird in der Regel gut vertragen, die während der kurzen Behandlungsphasen von 14 Ta-

gen auftretenden unerwünschten Effekte waren nur vorübergehend. Trotz mit der Zytokinausschüttung assoziierter Nebenwirkungen wie Hautausschlag, Erbrechen und Kopfschmerzen brachen weniger als 10 % die Behandlung ab. Eine transiente Lymphozytopenie führte nicht zu vermehrten Infektionen. Bisher sind keine langfristigen unerwünschten Wirkungen bekannt.

Sekundärprävention – Verzögerung der Manifestation um 3 Jahre

Um zu prüfen, ob Teplizumab die klinische Manifestation verhindern kann, wurden in einer TrialNet-Studie Angehörige von Personen mit Typ-1-Diabetes behandelt, die selbst bereits ein Frühstadium mit multiplen Inselautoantikörpern und eine Dysglykämie oder gestörte Glukosetoleranz (Stadium 2) entwickelt hatten. Die Ergebnisse dieser Untersuchung, die für mehr als die Hälfte der Behandelten eine Verdoppelung der Zeit bis zur klinischen Erkrankung auf 4 Jahre ergaben, wurden im *New England Journal of Medicine* (NEJM) publiziert [14]. Somit konnte erstmals die Manifestation der Erkrankung wirksam hinausgezögert werden, was einen Durchbruch für die präventive Therapie des Typ-1-Diabetes darstellt.

In die doppelblinde, randomisierte und plazebokontrollierte Phase-2-Studie wurden 76 Verwandte von Patienten mit Typ-1-Diabetes, 2 oder mehr Autoantikörpern und Dysglykämie eingeschlossen, mehrheitlich Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche. Sie erhielten 2 Wochen lang 1-mal täglich Infusionen mit Teplizumab oder Kochsalz. Im Follow-up erfolgten mindestens halbjährlich Glukosetoleranztests, die Nachbeobachtungszeit betrug im Median etwas über 2 Jahre, 75 % der Probanden konnten über mehr als 3 Jahre nachverfolgt werden.

Bei 19 (43 %) der 44 mit Teplizumab behandelten Teilnehmenden und 23 (72 %) von 32 in der Plazebogruppe wurde ein klinischer Typ-1-Diabetes diagnostiziert. Im ersten Jahr nach der Behandlung war der Effekt besonders ausgeprägt: Hier manifestierte sich die Erkrankung nur bei 3 (7 %) Teilneh-

mern in der Teplizumab- vs. 14 (44 %) in der Placebogruppe. Jährlich erkrankten 14,9 % in der Teplizumab- und 35,9 % in der Kontrollgruppe. Die mediane Zeit bis zur Diabetesdiagnose war bei Teplizumabbehandlung mit 48,4 Monaten doppelt so lang wie nach Placebo mit 24,4 Monaten.

» Ein 14-tägiger Infusionszyklus mit Teplizumab verzögerte die Manifestation um 3 Jahre

Auf den diesjährigen „Scientific Sessions“ der „American Diabetes Association“ (ADA) wurden Daten aus dem erweiterten Follow-up der Studie vorgestellt – und bei der medianen Hinauszögerung noch ein weiteres, 3., Jahr hinzugefügt. Zudem war Teplizumab in der Lage, den C-Peptid-Abfall nach Manifestation nicht nur zu bremsen, sondern signifikant umzukehren. Dies könnte bedeuten, dass nicht nur die Zerstörung der Betazellen gestoppt, sondern auch die Insulinproduktion in dysfunktionalen Zellen teilweise wiederhergestellt wurde [26].

Auch wenn derzeit noch „nur“ davon ausgegangen werden sollte, dass sich für die behandelten Patienten der Beginn der Erkrankung weiter in die Zukunft verschiebt und der Effekt bei einer dauerhaft therapiebedürftigen Erkrankung moderat erscheinen mag, wirkt sich gerade bei Kindern jedes gewonnene klinisch gesunde Jahr noch weit mehr aus als im Erwachsenenalter. Für eine individualisierte Sekundärprävention interessant wird die Tatsache, dass anhand von Biomarkern – HLA-Merkmalen (HLA: humanes Leukozytenantigen) und dem Fehlen von ZnT8A – abgeschätzt werden kann, bei welchen Patienten ein Ansprechen auf die Anti-CD3-Behandlung bessere Erfolgchancen hat [28].

Genetisches Risikoscreening und Primärprävention

Inzwischen wurden mehr als 60 Genloci identifiziert, die in unterschiedlichem Ausmaß für das Entstehen eines Typ-1-Diabetes prädisponieren. Die meisten davon sind mit der Immunantwort so-

wie der Entwicklung und dem Erhalt von Toleranz gegenüber Antigenen assoziiert [4]. Die genetische Empfänglichkeit allein führt aber wahrscheinlich nicht zum Entstehen der Inselautoimmunität. Es wird angenommen, dass Umweltfaktoren, die auf eine genetische Prädisposition treffen, entscheidend mit zur Initiierung des Autoimmunprozesses beitragen. Dabei liegt es nahe, dass dem frühen Säuglingsalter, in dem dieser Prozess noch nicht in Gang gekommen ist, eine besondere Bedeutung zukommt [23].

Präventionsansätze im Säuglingsalter

Nichtpharmakologische Interventionen zielen auf die Zusammensetzung der Ernährung und ggf. gezielte Supplementationen ab, auch das Darmmikrobiom rückt immer mehr in den Fokus [33]. In der interventionellen Präventionsstudie BABYDIET wurde gezeigt, dass – obwohl die zu frühe Einführung von Gluten mit der Beikost, vor dem 3. Lebensmonat, mit einem höheren Risiko einhergeht – eine darüber hinausgehende glutenfreie Ernährung das Entstehen der Inselautoimmunität nicht verhindert. Auch durch Elimination anderer potenziell antigener Proteine durch die Verwendung stark hydrolysiertes Säuglingsmilch konnte in der prospektiven TRIGR-Studie die Diabetesinzidenz nicht gesenkt werden [16, 18]. Es lassen sich weiterhin keine über die allgemeingültigen Empfehlungen zu einer gesunden Säuglingsernährung hinausgehenden Ernährungsmaßnahmen zur Senkung des Typ-1-Diabetes-Risikos ableiten.

Risikoscreening im Säuglingsalter

Die Identifikation von Neugeborenen und Säuglingen mit einem hohen genetischen Typ-1-Diabetes-Risiko ist heute einfach und kostengünstig möglich, sodass sie auch in bevölkerungsweiten Studien angeboten werden kann. Die „Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes“ (GPPAD), ein Netzwerk kooperierender Wissenschaftler und Institutionen [37], führt dies seit 2017 regional in 5 europäischen Ländern durch. In Deutschland wird das

Freder1k-Screening über kooperierende Geburtskliniken und Kinderärzte allen Neugeborenen in Bayern, Sachsen, Thüringen und Niedersachsen angeboten. Deutschlandweit können auch Kinder aus Risikofamilien gescreent werden (s. **Infobox 1**: Freder1k T1D-Risikoscreening). Eine Risikostratifizierung ermöglicht es, Kinder mit einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung 25-fach höheren Risiko eines Frühstadiums oder manifesten Diabetes bereits im Kleinkindalter zu ermitteln. Die betroffenen Familien werden zum Diabetesrisiko beraten, und die Teilnahme an einer Primärpräventionsstudie mit oralem Insulin wird angeboten [35].

„Primary Oral Insulin Trial“ (POInT)

Bei POInT handelt es sich um eine von GPPAD koordinierte, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde und multizentrische primäre Interventionsstudie bei Säuglingen ab 4 Monaten (ClinicalTrials.gov, NCT03364868). An 7 Studienzentren in Deutschland, Polen, Schweden, Belgien und Großbritannien werden insgesamt 1040 Kinder mit einem im genetischen Screening ermittelten hohen Risiko eingeschlossen (s. **Infobox 1**: GPPAD-POInT-Studie). Ziele der täglichen, mit 67,5 mg hochdosierten, oralen Insulingabe bis zum Ende des 3. Lebensjahrs sind die Schaffung einer Immuntoleranz, noch bevor es zur Bildung von Inselautoantikörpern kommt, und damit eine Senkung der Inzidenz von Autoimmunität und Typ-1-Diabetes. Die frühe Exposition mit dem Schlüsselautoantigen Insulin erfolgt nach begonnener Beikosteinführung, also zu einem Zeitpunkt, an dem die natürlichen Mechanismen darauf ausgelegt sind, eine Toleranz gegenüber neuen Nahrungsbestandteilen und Mikroorganismen zu entwickeln.

» Orale Exposition mit dem Schlüsselantigen soll den Immunprozess beeinflussen

Das äußerst günstige Sicherheitsprofil von oral verabreichtem Insulin, das sich in vielfachen Studien bereits gezeigt

hatte [2], ermöglicht die Behandlung gesunder Risikokinder im Rahmen einer primären Präventionsstudie [37, 38]. Beim Nachweis persistierender Autoantikörper werden die Familien informiert und geschult, damit eine eventuelle klinische Manifestation rechtzeitig erkannt werden kann. Begonnen wurde POInT im Jahr 2018 und wird gut angenommen, es wurden bisher fast 180.000 Neugeborene gescreent, bereits bis Juni 2020 konnten 700 der vorgesehenen Kinder in die Studie eingeschlossen werden, die Drop-out-Rate ist niedrig.

Ausblick

Senkung des Typ-1-Diabetes-Risikos durch Impfungen

Virusinfekte werden mit dem Typ-1-Diabetes in Verbindung gebracht, insbesondere virale Atemwegsinfekte in der frühen Kindheit und Infektionen mit Enteroviren und Durchfallerreger.

Hier könnten zukünftig entsprechende Impfungen, z. B. gegen Coxsackie-Viren [31], oder antivirale Therapien zur Senkung des Erkrankungsrisikos beitragen [10]. Der vor fast 15 Jahren eingeführten Rotavirenimpfung wird ein kürzlich festgestellter geringer Rückgang der Diabetesinzidenz bei vollständig geimpften Kindern zugeschrieben. Hinweise hierzu lieferten retrospektive Auswertungen aus Australien und den USA [24, 27], wobei die Ergebnisse einer weiteren amerikanischen Analyse dies zuletzt wieder in Frage stellten [11]. Zumindest lässt sich sicher sagen, dass auch die Rotavirenimpfung – so wie alle anderen empfohlenen Schutzimpfungen – sich keinesfalls negativ auf das Typ-1-Diabetes-Risiko auswirkt.

Weitreichendes Potenzial der Teplizumabbehandlung

Die erstmalige, wirksame Verzögerung der Manifestation mit Teplizumab allein ist schon bemerkenswert [32], die mögliche Reaktivierung zuvor nicht sezernierender Betazellen könnte auch die Entwicklung kausaler Therapien mit vorantreiben.

In größeren Studien mit mehreren Behandlungszyklen und in der weite-

ren langfristigen Nachbeobachtung der Studienpatienten wird das Potenzial der Substanz weiter untersucht werden. Die Kombination mit anderen, schon im frühen Stadium 3 in klinischen Studien eingesetzten, vielversprechenden und verträglichen Immunmodulatoren wie z. B. Abatacept oder niedrig dosiertem Antithymozytenglobulin, die an anderen Stellen der Pathogenese des Typ-1-Diabetes angreifen [5, 9], sowie mit weiteren aufkommenden betazellregenerativen Therapien wird bereits geplant.

Ausweitung der Typ-1-Diabetes-Früherkennung

Studien zur Früherkennung stoßen bei Eltern auf Zuspruch, und auch Familien, die bisher nicht von Typ-1-Diabetes betroffen waren, sind am Angebot primärer und sekundärer Präventionsstudien sehr interessiert. Die Möglichkeit, Komplikationen bei der Manifestation zu verhindern und erste Erfolge in der medikamentösen Sekundärprävention werden die schon länger geführte Debatte um eine Verstärkung und Ausweitung von Typ-1-Diabetes-Früherkennungsuntersuchungen, z. B. als zusätzliches Angebot bei den gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen, sicher befruchten [22].

Fazit für die Praxis

- Die Diagnose eines asymptomatischen Frühstadiums des Typ-1-Diabetes ist möglich und bereits im Vorschulalter sinnvoll.
- Die Beratung betroffener Familien und die kompetente Betreuung der Kinder können Komplikationen verhindern.
- Die Diagnosestellung im Frühstadium ermöglicht auch Kindern zuvor nicht betroffener Familien die Teilnahme an sekundären Präventionsstudien.
- Die einmalige Behandlung mit Teplizumab im Stadium 2 kann den Manifestationszeitpunkt signifikant hinauszögern und die Betazellfunktion stabilisieren.
- Durch genetisches Screening können Kinder mit einem hohem Typ-1-Diabetes-Risiko schon früh identifiziert werden.

betes-Risiko schon früh identifiziert werden.

- Primäre Präventionsansätze haben das Ziel, das Entstehen und Fortschreiten des Autoimmunprozesses wirksam zu beeinflussen.
- Erfolge in der Vermeidung von Komplikationen, die absehbare Verfügbarkeit von Behandlungen im Frühstadium und vielversprechende Ansätze in der Prävention werden die Debatte um die Ausweitung des Typ-1-Diabetes-Screenings beeinflussen.

Korrespondenzadresse

Benjamin A. Marcus

Forschergruppe Diabetes der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar Heidemannstr. 1, 80939 München, Deutschland
benjamin.marcus@helmholtz-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. A. Marcus, P. Achenbach und A. G. Ziegler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Achenbach P (2018) Früherkennung und präventive Behandlung des Typ-1-Diabetes. *Diabetologie* 14(4):212–213
2. Achenbach P (2018) Typ-1-Diabetes im asymptomatischen Frühstadium. *Diabetologie* 14(4):234–239
3. American Diabetes Association (2020) 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 43(Suppl 1):S14–S31
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW (2014) Type 1 diabetes. *Lancet* 383(9911):69–82
5. Atkinson MA, Roep BO, Posgai A et al (2019) The challenge of modulating β -cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(1):52–64
6. Bingley PJ, Wherrett DK, Shultz A et al (2018) Type 1 diabetes trialnet: a multifaceted approach to bringing disease-modifying therapy to clinical use in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 41(4):653–661
7. Bonifacio E (2015) Predicting type 1 diabetes using biomarkers. *Diabetes Care* 38(6):989–996
8. Bonifacio E, Achenbach P (2019) Birth and coming of age of islet autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 198(3):294–305
9. Chatenoud L (2019) A future for CD3 antibodies in immunotherapy of type 1 diabetes. *Diabetologia* 62(4):578–581

10. Dunne JL, Richardson SJ, Atkinson MA et al (2019) Rationale for enteroviral vaccination and antiviral therapies in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 62(5):744–753
11. Glanz JM, Clarke CL, Xu S et al (2020) Association between Rotavirus vaccination and type 1 diabetes in children. *JAMA Pediatr* 174(5):1–8
12. Hagopian WA, Ferry RJ, Sherry N et al (2013) Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes* 62(11):3901–3908
13. Helmholtz Zentrum München (2020) Etablierte Früherkennungsstudie zu Typ-1-Diabetes testet nun Tausende Kinder auch auf Antikörper gegen SARS-CoV-2. Pressemitteilung. <https://www.helmholtz-muenchen.de/idf/service/news/article/48361/index.html>. Zugegriffen: 10. August 2020
14. Herold KC, Bundy BN, Long SA et al (2019) An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 381(7):603–613
15. Hoffmann VS, Weiß A, Winkler C et al (2019) Landmark models to define the age-adjusted risk of developing stage 1 type 1 diabetes across childhood and adolescence. *BMC Med* 17(1):125
16. Kanta A, Lyka E, Koufakis T et al (2020) Prevention strategies for type 1 diabetes: a story of promising efforts and unmet expectations. *Hormones*. <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00207-9>
17. Kick K, Assfalg R, Aydin S et al (2018) Recruiting young pre-symptomatic children for a clinical trial in type 1 diabetes: Insights from the Fr1da insulin intervention study. *Contemp Clin Trials Commun* 11:170–173
18. Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E et al (2018) Effect of hydrolyzed infant formula vs conventional formula on risk of type 1 diabetes: the TRIGR randomized clinical trial. *JAMA* 319(1):38–48
19. Liberati D, Wyatt RC, Brigatti C et al (2018) A novel LIPS assay for insulin autoantibodies. *Acta Diabetol* 55(3):263–270
20. Manuwald U, Schoffer O, Hegewald J et al (2019) Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children up to 14 years of age and the changes over a period of 18 years in Saxony, Eastern-Germany: A population based register study. *PLoS ONE* 14(6):e218807
21. Mathieu C, Laheesmaa R, Bonifacio E et al (2018) Immunological biomarkers for the development and progression of type 1 diabetes. *Diabetologia* 61(11):2252–2258
22. Narendran P (2019) Screening for type 1 diabetes: are we nearly there yet? *Diabetologia* 62(1):24–27
23. Norris JM, Johnson RK, Stene LC (2020) Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(3):226–238
24. Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, Harrison LC (2019) Association of rotavirus vaccination with the incidence of type 1 diabetes in children. *JAMA Pediatr* 173(3):280–282. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4578>
25. Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P et al (2019) Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia* 62(4):655–664
26. Provention Bio (2020) Provention bio's teplizumab continued to significantly delay the onset of insulin-dependent type 1 diabetes (T1D) in presymptomatic patients. pressemitteilung. <http://investors.proventionbio.com/2020-06-15-Provention-Bios-Teplizumab-Continued-to-Significantly-Delay-the-Onset-of-Insulin-Dependent-Type-1-Diabetes-T1D-in-Presymptomatic-Patients>. Zugegriffen: 10. August 2020
27. Rogers MAM, Basu T, Kim C (2019) Lower incidence rate of type 1 diabetes after receipt of the rotavirus vaccine in the United States, 2001–2017. *Sci Rep* 9(1):7727. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44193-4>
28. Rosen CJ, Ingelfinger JR (2019) Traveling down the long road to type 1 diabetes mellitus prevention. *N Engl J Med* 381(7):666–667
29. Sims EK, Geyer S, Johnson SB et al (2019) Who is enrolling? The path to monitoring in type 1 diabetes trialnet's pathway to prevention. *Diabetes Care* 42(12):2228–2236
30. Steck AK, Dong F, Taki I et al (2019) Continuous glucose monitoring predicts progression to diabetes in autoantibody positive children. *J Clin Endocrinol Metab* 104(8):3337–3344
31. Stone VM, Hankaniemi MM, Laitinen OH et al (2020) A hexavalent coxsackievirus B vaccine is highly immunogenic and has a strong protective capacity in mice and nonhuman primates. *Sci Adv* 6(19):eaaz2433
32. Stower H (2019) Delaying diabetes onset. *Nat Med* 25(12):1798
33. Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R et al (2018) The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature* 562(7728):589–594
34. Winkler C, Kick K, Haupt F, Assfalg R (2018) Früherkennung des Typ-1-Diabetes in der Fr1da-Studie. *Diabetologie* 14(4):214–220
35. Winkler C, Haupt F, Heigermoser M, Zapardiel-Gonzalo J et al (2019) Identification of infants with increased type 1 diabetes genetic risk for enrollment into Primary Prevention Trials—GPPAD-02 study design and first results. *Pediatr Diabetes* 20(6):720–727
36. Ziegler A-G, Bonifacio E (2020) Why is the presence of autoantibodies against GAD associated with a relatively slow progression to clinical diabetes? *Diabetologia* 63:1665–1666
37. Ziegler A-G, Ohli J, Hoefs T et al (2018) Früherkennung und Primärprävention des Typ-1-Diabetes. *Diabetologie* 14(4):240–244
38. Ziegler A-G, Achenbach P, Berner R et al (2019) Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInT (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol. *BMJ Open* 9(6):e28578
39. Ziegler A-G, Kick K, Bonifacio E et al (2020) Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 323(4):339–351

Bei Diabetes frühzeitig gegen Grippe-Viren impfen

Eine Grippe-Impfung ist bereits ohne Berücksichtigung der derzeit weltweit grassierenden Corona-Pandemie besonders für Risikogruppen wie chronisch Kranke, Menschen über 60 Jahre, Schwangere ab dem 4. Monat und medizinisches Personal empfehlenswert. „Wer unter einer chronischen Herz-Kreislauf-, Atemwegs- oder einer Stoffwechselerkrankung wie Diabetes mellitus leidet, weist ein erhöhtes Risiko für eine Grippe mit schwerem Verlauf auf“, erläutert Professor Dr. med. Thomas Haak, Vorstandsmitglied von diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe und Chefarzt am Diabetes Zentrum Mergentheim. „Momentan wissen wir auch noch nichts über gleichzeitige Verläufe von Influenza und dem Corona-Virus SARS-Cov-2“, ergänzt der Diabetologe. Möglicherweise beeinflussen sie sich gegenseitig. Eine Virusgrippe und die durch das SARS-Cov-2 hervorgerufene Erkrankung COVID-19 können sich zunächst sehr ähnlich äußern: Typische Symptome sind sehr plötzlich auftretendes hohes Fieber bis 40 Grad Celsius, trockener Reizhusten, heftige Kopf- und Gliederschmerzen sowie ein starkes Erschöpfungsgefühl. Sowohl Grippe als auch COVID-19 können bei chronisch Erkrankten schwerer und länger als bei Gesunden verlaufen, da ihr Immunsystem bereits geschwächt ist. Auch Rückfälle treten bei ihnen häufiger auf als bei Stoffwechselgesunden. „Die Gefahr, bei Grippe oder COVID-19 zusätzlich noch eine Lungenentzündung zu entwickeln, ist bei Menschen mit Diabetes ebenfalls höher“, sagt Professor Haak. Ein grippaler Infekt hingegen beginnt häufig mit Erkältungssymptomen wie Schnupfen und Halsschmerzen, die sich über einige Tage steigern können und dann wieder abflauen. Influenza-Viren verändern sich ständig: Da immer wieder neue Grippevirus-Varianten auftreten, kommt es bei einmal durchgemachter Erkrankung nicht zu einer dauerhaften Immunisierung. Daher ist jedes Jahr eine neue Impfung mit einem angepassten Impfstoff notwendig. Denn nach der Injektion des Wirkstoffes dauert es etwa 2 bis 3 Wochen, bis der Schutz aufgebaut ist.

Quelle: www.diabetesde.org