

Diabetologe 2021 · 17:647–656
<https://doi.org/10.1007/s11428-021-00776-2>
 Angenommen: 5. Mai 2021
 Online publiziert: 10. Juni 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021



Thomas Danne · Olga Kordonouri

Diabetes-Zentrum, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover, Deutschland

COVID-19 („coronavirus disease 2019“) und Typ-1-Diabetes

Kinder: Risiko Ketoazidose

Die COVID-19-Krise („coronavirus disease 2019“) geht weltweit mit einem Umbruch in den Routinemodellen der Diabetesversorgung einher. Diskutiert wird, ob es einen Unterschied zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes hinsichtlich des Risikos für tödliche Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion (SARS-CoV-2: „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) gibt, welchen Einfluss COVID-19 auf das Outcome von Kindern mit Typ-1-Diabetes (T1D) weltweit hat und ob Menschen mit T1D bei der Impfung bevorzugt werden sollen. Noch unklar ist, ob eine SARS-CoV-2-Infektion zur Entstehung von T1D beiträgt.

Diabetes und Risiko der „coronavirus disease 2019“

Typ-1- vs. Typ-2-Diabetes

Bislang stützt sich oben angeführte Diskussion fast ausschließlich auf die Outcomedaten Erwachsener mit Diabetes [1,

16, 22, 24, 31, 32]. Sowohl bei Erwachsenen mit Typ-1- (T1D) als auch bei denjenigen mit Typ-2-Diabetes (T2D) ist das Risiko eines schweren COVID-19-Verlaufs deutlich erhöht (■ Abb. 1), oft in Verbindung mit Adipositas. Diese Beobachtungen beziehen sich jedoch auf ältere Erwachsene mit T1D, von denen 85 % eine Diabetesdauer von mehr als 15 Jahren hatten und die in der Regel an Komorbiditäten litten [16]. Ein erhöhtes Risiko für einen tödlichen Verlauf von COVID-19 liegt demnach nur bei Personen über 50 Jahren mit T1D vor. Das mittlere Alter der in England verstorbenen hospitalisierten Patienten mit T1D lag bei 72 Jahren, mit T2D bei 78 Jahren. Menschen mit T1D und Patienten mit T2D hatten ähnliche adjustierte „odds ratios“ (OR) für Krankenhausaufenthalte (3,90 für T1D vs. 3,36 für T2D), Krankheitsschwere (3,35 vs. 3,42) und In-Hospital-Mortalität (3,51 vs. 2,02; [16]).

Rolle der Stoffwechselkontrolle

Im Auftrag des NHS („National Health Service“) des Vereinigten Königreichs wurde die OpenSAFELY-Studie [32] entwickelt. Dabei handelt es sich um eine Plattform für Gesundheitsanalysen, die 40 % aller Patienten in England abdeckt und in der Patientendaten innerhalb des bestehenden Datenzentrums eines großen Anbieters von elektronischen Gesundheitsakten für die Primärversorgung gespeichert werden. Anhand der OpenSAFELY-Daten kann zwar nicht zwischen T1D und T2D unterschieden werden, sie wurden aber allgemein genutzt, um Faktoren zu untersuchen, die mit COVID-19-bedingten

Todesfällen assoziiert sind. Primärversorgungsdatensätze von 17.278.392 Erwachsenen wurden pseudonymisiert mit 10.926 COVID-19-bezogenen Todesfällen verknüpft. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, wenn bei Vorliegen eines Diabetes der HbA_{1c}-Wert (HbA_{1c} glykiertes Hämoglobin Typ A_{1c}) bei 7,5 % (58 mmol/mol) oder darüber liegt (■ Abb. 2). Durch COVID-19-bedingte Todesfälle waren weitaus am stärksten mit dem Alter assoziiert, aber auch der Grad des Übergewichts, männliches Geschlecht („hazard ratio“ [HR]: 1,59 [95 %-Konfidenzintervall – 95 %-KI: 1,53–1,65]), höherer sozialer Deprivationsgrad (beide mit einem starken Gradienten), schweres Asthma und verschiedene andere medizinische Komorbiditäten hatten einen Einfluss [30]. Im Vergleich zu Personen weißer Ethnizität hatten Menschen mit dunkler Hautfarbe und Südasien ein höheres Risiko, selbst nach Anpassung für andere Faktoren (HR: 1,48 [95 %-KI: 1,29–1,69] bzw. 1,45 [95 %-KI: 1,32–1,58]). In einer bevölkerungsbasierten Studie in Schottland war das Risiko eines tödlichen Verlaufs von COVID-19 oder einer deswegen erforderlichen Behandlung auf der Intensivstation (90 % der Betroffenen im Alter über 60 Jahre) für beide Diabetestypen ungefähr verdoppelt: bei T1D um das 2,4-Fache und bei T2D um das 1,4-Fache [22]. Auch Akutkomplikationen spielten eine Rolle: Menschen, die kürzlich wegen Hypoglykämie und diabetischer Ketoazidose eingewiesen worden waren, hatten ein erhöhtes Risiko für eine schwere oder tödliche Erkrankung [22].

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit der Texte wird in Springer-Publikationen in der Regel das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Diese Form impliziert immer alle Geschlechter.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

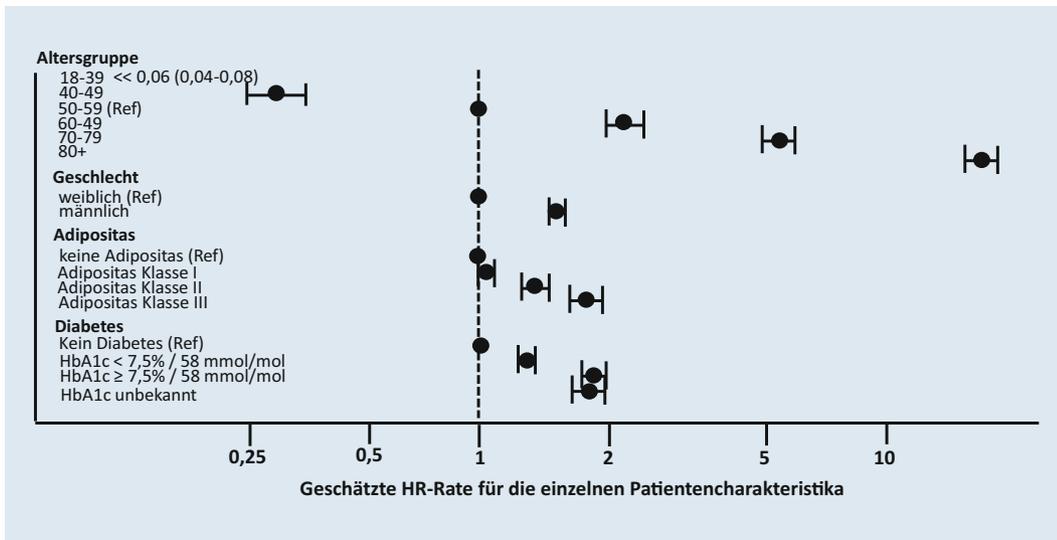


Abb. 1 ▲ OpenSAFELY-Studie: mit COVID-19 („coronavirus disease 2019“)-bedingtem Tod assoziierte Patientencharakteristika von 17.278.392 Menschen in England, adjustierte „hazard ratios“ für jedes Patientenmerkmal aus einem multivariaten Cox-Modell (logarithmische Skala, 95 %-Konfidenzintervall); Adipositas Klassen: I: Body-Mass-Index (BMI) 30–34 kg/m²; II: BMI 35–39 kg/m²; III: BMI ≥ 40 kg/m², HbA1c glykiertes Hämoglobin Typ A_{1c}, HR „hazard ratio“, Ref Referenz. (Mod. nach [32])

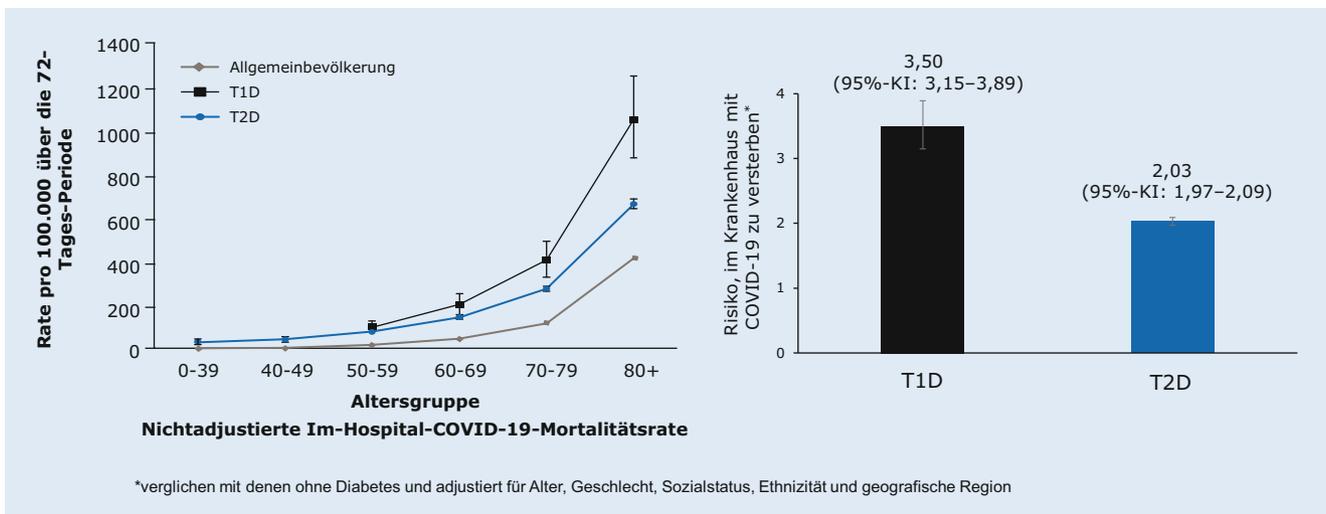


Abb. 2 ▲ Assoziation von Diabetes und einem signifikant erhöhten Risiko für einen Tod mit COVID-19 („coronavirus disease 2019“) im Krankenhaus, Bevölkerungsstudie in England: 01.03.2020–01.05.2020; Auswertung von 23.804 COVID-19-bezogenen Todesfällen, 95 %-KI 95 %-Konfidenzintervall, T1D Typ-1-Diabetes, T2D Typ-2-Diabetes. (Nach [1])

Kinder vs. Erwachsene

Die Assoziation zwischen hohen Blutzuckerwerten und schweren Verläufen wurde bei älteren Erwachsenen beschrieben, nicht aber bei Kindern mit Diabetes. Junge Menschen mit oder ohne T1D sind nicht so stark von COVID-19 betroffen wie Erwachsene [5, 17]. Hierbei spielen u. a. physiologische Faktoren, wie eine altersabhängig geringere nasale Expression des zur Virusaufnahme erforderlichen Angiotensinkonversionsenzym-2-Re-

zeptors [3] oder anatomische Besonderheiten, wie die Nasen-Rachenmandeln-Barriere, die eine tiefe pulmonale Aufnahme großer Virusmengen blockieren könnte, eine Rolle. In einer der wenigen Studien, in welcher COVID-19-Ergebnisse bei Kindern mit Diabetes analysiert wurden, waren nur 8 von 40 Patienten unter 18 Jahre alt, sodass die Extrapolation von Erwachsenenaten auf die Pädiatrie mit Vorsicht zu genießen ist [10].

Von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) wurden

hierzu die aktuellsten Informationen zusammengetragen. Diese basieren auf einer Datensammlung der „International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes“ (ISPAD, [17]). Alle Erkenntnisse zum Infektionsverlauf bei Kindern und Jugendlichen mit T1D legen nahe, dass sie nicht gefährdeter sind als ihre Altersgenossen und daher ganz normal am Alltagsleben teilhaben können. Insofern ist es sowohl aus organisatorischer als auch psychosozialer Sicht bedenklich, wenn diese Kinder ohne objektive medi-

Hier steht eine Anzeige.



Diabetologe 2021 · 17:647–656 <https://doi.org/10.1007/s11428-021-00776-2>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

T. Danne · O. Kordonouri

COVID-19 („coronavirus disease 2019“) und Typ-1-Diabetes. Kinder: Risiko Ketoazidose

Zusammenfassung

Hintergrund. Verlauf und Prognose vieler chronischer Erkrankungen werden durch COVID-19 („coronavirus disease 2019“) negativ beeinflusst.

Fragestellung. Der Einfluss von COVID-19 auf Kinder und Erwachsene mit Typ-1-Diabetes sollte untersucht werden.

Material und Methode. Die publizierte Literatur zur Risikoeinschätzung von COVID-19 bei Vorliegen eines Typ-1-Diabetes sowie zur Rolle der SARS-CoV-2-Infektion (SARS-CoV-2: „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) für die Typ-1-Diabetes-Manifestation wurde ausgewertet.

Ergebnisse. Bei Erwachsenen über 50 Jahren mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes ist das Risiko einer schweren Erkrankung oder eines Todes

durch COVID-19 in Abhängigkeit von der Stoffwechseleinstellung im Vergleich zu den Risiken Gleichaltriger in der Hintergrundbevölkerung deutlich erhöht. Demgegenüber sind schwere Verläufe bei Kindern mit Typ-1-Diabetes nicht beschrieben. Allerdings nahmen während der Pandemie die Fälle diabetischer Ketoazidosen (DKA) sowohl bei Manifestation als auch im Verlauf der Erkrankung zu und führen zu einem erhöhten Hospitalisierungsrisiko. Obwohl SARS-CoV-2 beim Menschen nachweislich die Inselzellen infizieren kann, ist epidemiologisch bislang ein Zusammenhang mit einer gestiegenen Typ-1-Diabetes-Inzidenz nicht nachgewiesen.

Schlussfolgerungen. Typ-1- und Typ-2-Diabetes im höheren Lebensalter sind mit

einem tödlichen Ausgang von COVID-19 verbunden. Kinder und Jugendliche mit Diabetes haben kein Risiko für eine erhöhte COVID-19-Mortalität. Besonderes Augenmerk muss auf die Prävention der DKA sowohl bei Beginn des Typ-1-Diabetes als auch während der Langzeitbehandlung gelegt werden. Wie in vielen anderen Bereichen des Gesundheitswesens könnte die COVID-19-Krise die Möglichkeit bieten, eine virtuelle Diabetesklinik als telemedizinische Ergänzung zur ambulanten Standardversorgung einzurichten.

Schlüsselwörter

SARS-CoV-2-Infektion · Autoimmundiabetes · Ketoazidose · Telemedizin · Impfstoffe

COVID-19 (coronavirus disease 2019) and type 1 diabetes. DKA risk in children

Abstract

Background. In many chronic diseases, a negative influence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on course and prognosis has been described.

Objectives. The goal is to examine the impact of COVID-19 disease on children and adults with type 1 diabetes.

Materials and methods. We evaluated the published literature on the risk assessment of COVID-19 in people with type 1 diabetes and the role of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in the development of the disease.

Results. In adults older than 50 years with type 1 or type 2 diabetes, the risk of severe

disease or death from COVID-19 is significantly increased in relation to metabolic control compared with the risks in persons of the same age in the background population. In contrast, severe courses in children with type 1 diabetes have not been described. However, there is an increase of severe illness because of diabetic ketoacidosis (DKA) during the pandemic, both at manifestation and during the course of the disease. Although in humans SARS-CoV-2 has been shown to infect islet cells, an association with increased incidence of type 1 diabetes has not been demonstrated epidemiologically to date.

Conclusions. Type 1 and type 2 diabetes in older age is associated with fatal outcomes of COVID-19. Children and youth with diabetes do not have an increased risk for COVID-19 mortality. Special attention has to be given on the prevention of DKA both at type 1 diabetes onset and during long-term care. As in many other areas of health care, the COVID-19 crisis could offer the opportunity to establish a virtual diabetes clinic to complement standard outpatient care.

Keywords

SARS-CoV-2 infection · Autoimmune diabetes · Ketoacidosis · Telemedicine · Vaccines

zinische Gründe und nur aufgrund ihres Diabetes vom Präsenzunterricht ferngehalten werden, wie es vereinzelt auch auf Wunsch der Eltern vorkam und vorkommt. Eine Einschränkung ergibt sich aus kürzlich publizierten US-Daten [19]. Ausgewertet wurden 43.465 Kinder unter 18 Jahre, die an COVID-19 erkrankt waren, davon 307 mit Typ 1 Diabetes. Von allen erfassten Komorbiditäten, führte Typ 1 Diabetes zur ausgeprägtesten Risikoerhöhung hinsichtlich eines Risikos für einen schweren Krankheitsverlauf, definiert als Hospitalisierung (relatives Risiko 4.6 [3.9–5.4] 95%KI) bzw. Be-

handlung auf der Intensivstation (2.4 [2.1–2.8]). Dabei muss berücksichtigt werden, dass in den USA der Anstieg der Ketoazidoseraten in der Pandemie besonders stark war [9], dort Ketoazidosefälle grundsätzlich auf der Intensivstation behandelt werden und sich die Situation anderswo nicht so darstellt [5]. Insofern dürfen diese Daten nicht als Hinweis auf einen besonders schweren Verlauf einer COVID-19 Erkrankung bei Typ 1 Diabetes herangezogen werden, sondern sollten die Notwendigkeit einer guten Schulung zur Vermeidung einer

Ketoazidose bei interkurrenten Infekten unterstreichen.

Telemedizin in der Kinderdiabetologie

Die COVID-19-Krise führte weltweit zu Störungen der Routinen in der ambulanten und stationären klinischen Versorgung [9,14,30]. In der gegenwärtigen COVID-19-Pandemie sind Familien von Kindern mit Diabetes besonders auf ihre Diabetestechnologie und Unterstützung durch ihre Diabetesteams angewiesen. Viele Diabeteszentren sind auf Teleme-

Hier steht eine Anzeige.



dizin umgestiegen, insbesondere in der pädiatrischen Diabetologie [8, 21]. Aber auch die normalen Routinen für Menschen mit Diabetes und der Zugang zu Gesundheitsdiensten wurden durch die Pandemie erheblich gestört [1, 12, 16, 17].

Der häufige Einsatz von Pumpen und Sensoren insbesondere in der pädiatrischen Altersgruppe ermöglicht das Hochladen von Daten zu Hause als Grundlage für eine sinnvolle telemedizinische Beratung [7, 8]. Eine Herausforderung stellt die Unterstützung von Familien dar, die aus psychosozialen, sprachlichen oder bildungsfernen Gründen nicht in der Lage sind, an einer Versorgung mit Telemedizin teilzunehmen (z. B. weil keine entsprechend Hardware vorhanden ist).

» Die Stoffwechselziele sollten trotz COVID-19 beibehalten werden

Neben der Betreuung durch ein multidisziplinäres Team scheint die Festlegung ehrgeiziger Ziele für den Erfolg der modernen Diabetestherapie von entscheidender Bedeutung zu sein. Diese müssen auch während der Fernbetreuung kommuniziert werden [2, 8]. Wir empfehlen Familien, regelmäßig ihre hochgeladenen Glukosdaten zu überprüfen und das ambulante Glukoseprofil zu betrachten, bei dem die Zeit im Zielbereich (3,9–10 mmol/l bzw. 70–180 mg/dl) idealerweise über 70 % liegen sollte, ohne dass die Zeit im hypoglykämischen Bereich (<3,9 mmol/l bzw. 70 mg/dl) auf mehr als 4 % ansteigt. Die Sensorglukosewerte sollten im Bereich von 3,9–7,8 mmol/l bzw. 70–140 mg/dl (maximal 10 mmol/l bzw. 180 mg/dl nach den Mahlzeiten) liegen, und der geschätzte HbA_{1c}-Wert sollte 6,9 % (52 mmol/mol) oder weniger betragen, was einem durchschnittlichen Sensorglukosewert unter 8,3 mmol/l bzw. 150 mg/dl entspricht. Die Notwendigkeit, die Daten für eine sinnvolle telemedizinische Beratung hochzuladen, motiviert nach unserer Erfahrung Familien dazu, sich stärker mit digitalen Diabetesdaten zu beschäftigen. Die Herausforderungen von COVID-19 fördern die Autonomie

bei deren Interpretation und das Treffen eigener Entscheidungen durch Eltern und Jugendliche gleichermaßen. Das gemeinsame Setzen von individualisierten Zielen ist für die Aufrechterhaltung der glykämischen Kontrolle in Zeiten sozialer Isolation und Wochen ohne üblichen Tagesablauf entscheidend. Weniger Bewegung, veränderte Routinen und häufigere Nahrungsaufnahme machen oft eine Anpassung des Therapieschemas erforderlich.

Coronaviruserkrankung und Risiko der Diabetesmanifestation

Daten aus Großbritannien

In Krankenhäusern im gesamten Nordwesten Londons erkrankten 30 Kinder während des Höhepunktes der COVID-19-Pandemie an neu aufgetretenem T1D, was der doppelten Anzahl von Fällen entspricht, die in den vergangenen Jahren in diesem Zeitraum üblicherweise beobachtet wurden [29]. Jedes Kind, das mit COVID-19-Symptomen wie Husten und Fieber eingeliefert wurde, wurde auf das Coronavirus getestet. Von den 21 getesteten Kindern hatten 2 ein positives Testergebnis, während von den 16 Kindern, die auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 untersucht wurden, um die vorherige Exposition festzustellen, 3 positiv waren. Insgesamt waren 5 Kinder mit neu auftretendem T1D mit SARS-CoV-2 infiziert worden. Die Autoren stellten somit eine Auslösung des T1D durch dieses Virus in den Raum.

» Eine β -Zell-Infektion könnte zur bei COVID-19 beobachteten metabolischen Dysregulation beitragen

Diskussionen löste auch die Fallbeschreibung des Auftretens eines insulinabhängigen Diabetes bei einem diabetesantikörpernegativen 19-jährigen Mann 5–7 Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion aus [15]. Natürlich sind Antikörper nur bei ca. 95 % der Menschen bei T1D-Manifestation nachweisbar, und die klinischen Daten (Ketoazidose [pH 7,1],

Blutglukose 30,6 mmol/l [552 mg/dl], reduziertes Serum-C-Peptid [0,62 $\mu\text{g l}^{-1}$; Normalbereich: 1,1–4,4 $\mu\text{g l}^{-1}$], HbA_{1c} 16,8 %) sprachen eher für einen bereits länger bestehenden Krankheitsverlauf, aber die Autoren diskutierten die Möglichkeit einer direkten Auslösung des T1D durch die SARS-CoV2-Infektion.

Bei postmortalen Ganzkörperuntersuchungen mit COVID-19 Verstorbener konnte die menschliche Bauchspeicheldrüse als Ziel einer SARS-CoV-2-Infektion identifiziert werden [23]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine β -Zell-Infektion bei Patienten mit COVID-19 zur beobachteten metabolischen Dysregulation beitragen könnte. Diabetes könnte nicht nur ein Risikofaktor für eine schwere Form von COVID-19 sein, sondern eine Infektion könnte auch eine Diabetesmanifestation auslösen. Sollte eine SARS-CoV-2-Infektion zu einer Insulinresistenz oder einer Störung der Insulinsekretion führen, könnte dies den häufig beschriebenen enormen Insulinbedarf bei vielen Patienten mit einem schweren Verlauf der Infektion erklären [2].

Daten der Diabetespatientenverlaufsdokumentation (DPV)

Die DPV-Arbeitsgruppe wertete die Manifestationsdaten bei Kindern, die zwischen 2011 und 2020 diagnostiziert wurden, zwischen dem 13.03. und dem 13.05. eines jeden Jahres aus, dem Zeitraum, der dem Lockdown in Deutschland im Jahr 2020 entspricht [28]. Insgesamt stieg die Inzidenz des T1D von 16,4 [95 %-KI: 14,7–18,2] im Jahr 2011 auf 22,2 [95 %-KI: 20,3–24,2] im Jahr 2019. Die Inzidenz im Jahr 2020, basierend auf 532 Fällen bei 13,6 Mio. Kinder und Jugendlichen im Alter von 18 Jahren, betrug 23,4 [95 %-KI: 21,5–25,5] und unterschied sich somit nicht signifikant von dem prognostizierten Wert (22,1 [95 %-KI: 20,4–23,9]). Die T1D-Inzidenz im Jahr 2020 folgt demnach dem zwischen 2011 und 2019 beobachteten steigenden Trend ohne Abweichung nach oben oder unten, was auf keinen kurzfristigen Einfluss der COVID-19-Pandemie hindeutet. Daher scheinen starke direkte diabetogene Effekte des Virus sehr unwahrscheinlich, aber schwache Effekte können natürlich angesichts

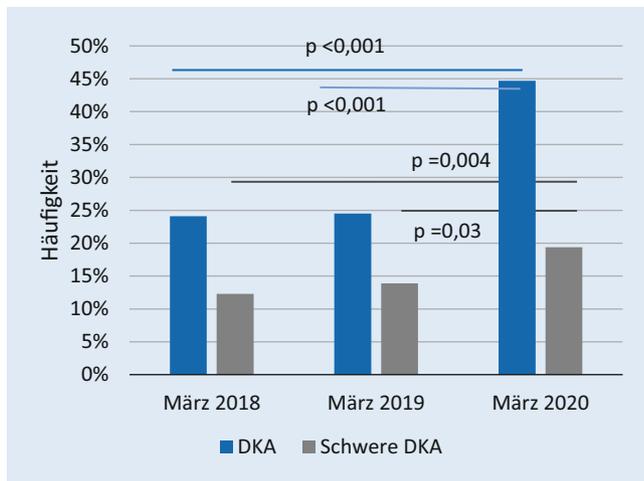


Abb. 3 ▲ Häufigkeiten der während der ersten Welle von COVID-19 („coronavirus disease 2019“) beobachteten diabetischen Ketoazidosen (DKA) und schweren DKA ($\text{pH} < 7,10$ und/oder Bikarbonat $< 5 \text{ mmol/l}$) im Vergleich zu den gleichen Zeiträumen der Jahre 2018 und 2019, multivariable logistische Regression, adjustiert für Alter, Geschlecht und Migrationshintergrund. (Mod. nach [18])

der relativ niedrigen SARS-CoV-2-Infektionsrate in Deutschland nicht ausgeschlossen werden.

» Für COVID-19 als T1D-Auslöser gibt es bislang keine Belege

Wahrscheinlich erklärt die Verzögerung der Diagnosestellung auch die von den Londonern jetzt festgestellte Häufung. Dass dabei einige Kinder SARS-CoV-2-positiv sind, erstaunt auch nicht, da es ja lange bekannt ist, dass Diabetes oft nach einem fieberhaften Infekt auftritt. Dabei besteht die Autoimmunerkrankung meist schon Jahre, aber erst im Rahmen des Infekts sinkt die körpereigene Insulinproduktion so weit ab, dass die typischen Diabetessymptome auftreten. Als Beleg dafür, dass COVID-19 auch T1D auslösen kann, dient diese Beobachtung jedoch nicht.

Ketoazidosen

Erhöhte Ketoazidoserate im ersten Lockdown (Daten aus Deutschland)

Während der ersten 2 Monate der Coronapandemie wurde T1D in Deutschland offenbar häufig verzögert diagnostiziert. Im DPV-Register wurde das Auftre-

ten von diabetischen Ketoazidosen zwischen dem 13.03. und dem 13.05.2020, als die meisten Schulen und Kindergärten coronabedingt geschlossen waren, mit den 2 Vorjahreszeiträumen verglichen [18]. Bundesweite Daten mit Angaben zu 532 Kindern und Jugendlichen mit einem neu diagnostizierten T1D aus 216 Diabeteszentren ergaben im Jahr 2020 bei 45 % zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine Stoffwechsellentgleisung, während der Anteil in den Zeiträumen 2018 und 2019 nur bei 24 bzw. 25 % lag. Dies entspricht einem durchschnittlichen Anstieg von 85 % (■ **Abb. 3**). Das höchste Risiko hatten jüngere Kinder unter 6 Jahren: Bei ihnen verdoppelte sich während der Coronapandemie das Risiko für eine Stoffwechsellentgleisung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Ketoazidoserisiko im Verlauf der Diabeteserkrankung

Die italienische Arbeitsgruppe der Kinderdiabetologen publizierte eine webbasierte Querschnittsumfrage bei allen italienischen Zentren für Kinderdiabetes zur Erhebung von Daten zu Diabetes, diabetischer Ketoazidose und COVID-19 bei Patienten, die zwischen dem 20.02. und dem 14.04.2019 und 2020 mit neu aufgetretenem oder etabliertem T1D vorgestellt worden waren [26]. Im Vergleich zu 2019 gab es 2020 einen Rückgang

der Diabetesneuerkrankungen um 23 %. Bei den neu diagnostizierten Patienten, die sich im Zustand einer DKA vorstellten, betrug der Anteil der Patienten mit schwerer DKA 44,3 % im Jahr 2020 gegenüber 36,1 % im Jahr 2019 ($p = 0,03$). In Übereinstimmung mit Berichten über erhöhte Raten von DKA bei der Manifestation als Zeichen eines verzögerten Zugangs zur Versorgung während der ersten Welle von COVID-19 wurde im weltweiten SWEET-Register ein signifikanter Anstieg von DKA bei Kindern mit etabliertem T1D im Quartil der Länder mit der höchsten COVID-19-bedingten Mortalität festgestellt [9]. Daher sind Maßnahmen zur Minderung des DKA-Risikos bei Vorliegen hoher COVID-19-bedingter Belastung des Gesundheitssystems von größter Bedeutung. Insgesamt fanden sich aber keine Hinweise für eine Verschlechterung der Stoffwechsellage während der ersten Welle [9, 13].

Impfung

Zurzeit ist eine Coronavirusimpfung für alle Menschen erst ab 12 Jahre zugelassen. In den Aktualisierungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) zur COVID-19-Impfung wird das stufenweise Vorgehen (Priorisierungsempfehlung) entsprechend der Höhe des Risikos und den angestrebten Impfzielen unter Berücksichtigung von Grunderkrankungen ausgeführt. Menschen mit Diabetes und zunächst mit erhöhtem HbA_{1c} ($\geq 58 \text{ mmol/mol}$, $\geq 7,5 \%$) nach Korrektur solche mit Diabetes und Komplikationen werden dabei – unabhängig vom Alter oder ob ein Typ-1- oder Typ-2-Diabetes vorliegt – der Personengruppe 3 (u. a. Altersimpfgruppe ≥ 70 –74 Jahre, Personen mit Vorerkrankungen mit hohem Risiko) zugeordnet. Hierbei handelt es sich um ein pragmatisches Vorgehen, das auch von der Fachgesellschaft DDG begrüßt wird. Für die deutsche Situation wurden GKV-Routinedaten von insgesamt 30 Millionen gesetzlich Versicherten ausgewertet, wobei 93.857 Personen an COVID-19 erkrankten (davon 6210 (6,6%) mit Diabetes Typ 1 oder 2). Mit einem Anteil von 31,5% bildeten aktuell mit hämatologischen Erkrankungen in Behandlung befindliche

Hier steht eine Anzeige.



Personen die bedeutenste Risikogruppe, während Diabetes in der Reihenfolge der Risikofaktoren auf Rang 18 war. Die dort dargestellte Rangfolge von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (inkl. Intensivstation-Aufenthalt) bietet nach Einschätzung der Autoren mit Beteiligung des Robert-Koch-Instituts eine evidenzbasierte und praxistaugliche Orientierungsmöglichkeit für eine mögliche Aktualisierung der bestehenden Impfreihenfolge, die auch im niedergelassenen Bereich eingach eingesetzt werden kann [27]. Auch wenn die grundsätzliche Impfung von Kindern kontrovers diskutiert wird, sollten Kinder- und Jugendliche mit Diabetes prioritär mit den für ihre Altersgruppe zugelassenen Impfstoffen geimpft werden. Insbesondere hinsichtlich der Daten zur Ketoazidosehäufung und in Analogie zur Empfehlung einer Grippeimpfung, sollte durch eine Impfung ein mögliches Risiko durch eine Stoffwechsellentgleisung während einer COVID-19-Infektion vermieden werden.

» Kinder mit Diabetes bedeutet Impfpriorität

In den USA kategorisieren die „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) derzeit Typ-1- und Typ-2-Diabetes in Bezug auf das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf unterschiedlich, wobei Menschen mit Typ-2-Diabetes als *mit erhöhtem Risiko für eine schwere Erkrankung* und solche mit T1D als *möglicherweise mit erhöhtem Risiko* eingestuft werden [11, 25]. Negative Folgen einer Coronavirusimpfung bei T1D sind nicht zu erwarten.

Weiterführung der Forschung bei neu aufgetretenem Typ-1-Diabetes

Gegenwärtig sind verschiedene Studien zur Immunintervention bei erhöhtem Diabetesrisiko oder bei gerade aufgetretenem T1D zum Erhalt der Restfunktion in Planung bzw. bereits begonnen. Auch hier stellt sich die Frage, ob es hierdurch zu einem schwereren COVID-19-Verlauf kommen kann. Hierfür gibt es keine

Hinweise, denn 5 Studienteilnehmer im Alter von 9–15 Jahren mit Diabetesmanifestation infizierten sich während einer Immuninterventionsstudie nachweislich mit SARS-CoV-2, alle waren asymptomatisch oder hatten einen sehr milden Verlauf. Eine Analyse von Daten von 800 Studienteilnehmern mit immunmodulatorischer Behandlung bei entzündlichen Darmerkrankungen ergab keine Hinweise auf eine höhere Wahrscheinlichkeit, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren oder einen schweren COVID-19-Verlauf zu erleiden. Auch wenn man als Studienteilnehmer eine Impfung erhält, ist durch diese kein schwerer Verlauf zu erwarten. Selbst bei einem unterdrückten Immunsystem kann es durch die verimpften Virusbestandteile nicht zu einer manifesten Erkrankung kommen. Ein relatives Risiko besteht nur darin, dass die Impfung durch eine stattgehabte immunmodulatorische Behandlung nicht ausreichend erfolgreich ist, weil die Bildung von SARS-CoV-2-Antikörpern durch die Behandlung unterdrückt werden könnte. Deshalb wird bei solchen Studien ein entsprechender Abstand zwischen der Gabe von Studienmedikamenten und der Impfung empfohlen.

Fazit für die Praxis

- Morbidität und Mortalität bei SARS-CoV-2-Infektion (SARS-CoV-2: „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) sind bei Erwachsenen mit Typ-1- (T1D) bzw. -2-Diabetes in Abhängigkeit von Alter und Stoffwechseleinstellung erhöht.
- Entsprechend der Vakzinzulassung ab einem Alter von 12 Jahren begründet dies eine Impfpriorisierung gemäß gegenwärtiger Richtlinien
- Kinder und Jugendliche mit Diabetes haben kein Risiko für eine erhöhte COVID-19-Mortalität (COVID-19: „coronavirus disease 2019“).
- Besonderes Augenmerk muss auf die Prävention diabetischer Ketoazidosen sowohl bei Manifestation eines T1D als auch während der Langzeitbetreuung gelegt werden.
- Bisläng gibt es keine gesicherten epidemiologischen Belege über eine

Hier steht eine Anzeige.



COVID-19-assoziierte Inzidenzzunahme des T1D.

- Die COVID-19-Krise könnte die Möglichkeit bieten, eine virtuelle Diabetesklinik zu etablieren, die die ambulante Standardversorgung telemedizinisch ergängt.

Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. med.
Thomas Danne**
Diabetes-Zentrum, Kinder-
und Jugendkrankenhaus AUF
DER BULT
Janusz-Korczak-Allee 12,
30173 Hannover, Deutschland
danne@hka.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Danne und O. Kordonouri geben an, dass hinsichtlich dieses Beitrags 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

- Barron E, Bakhai C, Kar P et al (2020) Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10:813–822
- Bornstein SR, Rubino F, Khunti K et al (2020) Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(6):546–550
- Bunyavanich S, Do A, Vicencio A (2020) Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 323:2427–2429
- Capaldo B, Annuzzi G, Creanza A et al (2020) Blood glucose control during Lockdown for COVID-19: CGM metrics in Italian adults with type 1 diabetes. *Diab Care* 43:e88–e89
- Cardona-Hernandez R, Cherubini V et al (2021) Children and youth with diabetes are not at increased risk for hospitalization due to COVID-19. *Pediatr Diabetes* 22:202–206
- Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H et al (2021) Glycemic outcome associated with insulin pump and glucose sensor use in children and adolescents with type 1 diabetes. Data from the international pediatric registry SWEET. *Diabetes Care* 44:1176–1184
- Christoforidis A, Kavoura E, Nemtsa A et al (2020) Coronavirus lockdown effect on type 1 diabetes management on children wearing insulin pump equipped with continuous glucose monitoring system. *Diabetes Res Clin Pract* 166:108307
- Danne T, Limbert C (2020) COVID-19 pandemic, type 1 diabetes and technology: why paediatric patients are leading the way. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:465–467
- Danne T, Lanzinger S, de Bock MI et al (2021) A worldwide perspective on COVID-19 and diabetes management in 22,820 children from the SWEET project: diabetic ketoacidosis rates increase and glycemic control is maintained. *Diabetes Technol Ther.* <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0110>
- DiMeglio LA, Albanese-O'Neill A, Muñoz CE, Maahs DM (2020) COVID-19 and Children With Diabetes-Updates, Unknowns, and Next Steps: First, Do No Extrapolation. *Diabetes Care* 43:2631–2634
- Dooling K, Marin M, Wallace M et al (2021) The Advisory Committee on Immunization Practices' updated interim recommendation for allocation of COVID-19 vaccine—United States, Dec 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:1657–1660
- Dopfer C, Wetzke M, Zychlinsky Scharff A et al (2020) COVID-19 related reduction in pediatric emergency healthcare utilization—a concerning trend. *BMC Pediatr* 20:427
- Fernández E, Cortazar E, Bellido V (2020) Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 166:108348
- Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH et al (2021) COVID-19 severity is tripled in the diabetes community: a prospective analysis of the pandemic's impact in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 44:526–532
- Hollstein T, Schulte DM, Schulz J et al (2020) Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nat Metab* 2:1021–1024
- Holman N, Knighton P, Kar P et al (2020) Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:823–833
- International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (2020) Summary of recommendations regarding COVID-19 in children with diabetes: keep calm and mind your diabetes care and public health advice. *Pediatr Diabetes* 21:413–414
- Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T et al (2020) Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA* 324:801–804
- Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B, Pennington AF, Danielson ML, DeSto CL, Chevinsky JR, Schieber LZ, Yusuf H, Baggs J, Mac Kenzie WR, Wong KK, Boehmer TK, Gundlapalli AV, Goodman AB (2021) Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children. *JAMA Netw Open* 4(6):e2111182. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11182>
- Lazzerini M, Barbi E, Apicella A et al (2020) Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 4:e10–e11
- March CA, Flint A, DeArment D et al (2020) Paediatric diabetes care during the COVID-19 pandemic: lessons learned in scaling up telemedicine services. *Endocrinol Diabetes Metab* 21:e00202
- McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J et al (2020) Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:82–93
- Müller JA, Groß R, Conzelmann C et al (2021) SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab* 3:149–165
- O'Malley G, Ebekozien O, Desimone M et al (2021) COVID-19 hospitalization in adults with type 1 diabetes: results from the T1D exchange multicenter surveillance study. *J Clin Endocrinol Metab* 106:e936–e942
- Powers AC, Aronoff DM, Eckel RH (2021) COVID-19 vaccine prioritisation for type 1 and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:140–141
- Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V et al (2020) Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care* 43:2870–2872
- Rößler M, Jacob J, Risch L et al (2021) Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen. Eine gepoolte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf 30 Mio. Versicherten. *Epid Bull* 19:3–12
- Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C et al (2020) Did the COVID-19 Lockdown affect the incidence of pediatric type 1 diabetes in Germany? *Diabetes Care* 43:e172–e173
- Unsworth R, Wallace S, Oliver NS et al (2020) New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care* 43:e170–e171
- Valitutti F, Zenzeri L, Mauro A et al (2020) Effect of population Lockdown on pediatric emergency room demands in the era of COVID-19. *Front Pediatr* 8:521
- Wargny M, Gourdy P, Ludwig L et al (2020) Type 1 diabetes in people hospitalized for COVID-19: new insights from the CORONADO study. *Diabetes Care* 43:e174–e177
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K et al (2020) Factors associated with COVID-19-related death using open safely. *Nature* 584:430–436