

Das Gesundheitswesen

Früherkennung von Typ-1-Diabetes durch Inselautoantikörper-Screening – ein Positionspapier der Fr1da^{Plex}-Projektleiter und -Schulungszentren, des BVKJ Bayern und PaedNetz Bayern e.V.

Peter Achenbach, Reinhard Berner, Ezio Bonifacio, Susanne Brämswig, Sonja Braig, Desiree Dunstheimer, Uwe Ermer, Dominik Ewald, Gita Gemulla, Julia Hauer, Florian Haupt, Gabi Haus, Michael Hubmann, Sandra Hummel, Michael Kandler, Olga Kordonouri, Karin Lange, Otto Laub, Anja Lorrmann, Nicole Nellen-Hellmuth, Marina Sindichakis, Thekla von dem Berge, Katharina Warncke, Leonie Weber, Christiane Winkler, Philip Wintermeyer, Anette-Gabriele Ziegler.

Affiliations below.

DOI: 10.1055/a-2320-2859

Please cite this article as: Achenbach P, Berner R, Bonifacio E et al. Früherkennung von Typ-1-Diabetes durch Inselautoantikörper-Screening – ein Positionspapier der Fr1da^{Plex}-Projektleiter und -Schulungszentren, des BVKJ Bayern und PaedNetz Bayern e.V. Gesundheitswesen Das 2024. doi: 10.1055/a-2320-2859

Conflict of Interest: A.G.Z. ist Mitglied im Data Monitoring Committee (DMC) der Protect-Studie und der Petite-Studie (Teplizumab). O.K. ist National-Principle Investigator für Deutschland in der PROTECT-Studie (Teplizumab). R.B. ist Principle Investigator in der Protect-Studie (Teplizumab). Die weiteren Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

This study was supported by Deutsche Diabetes-Stiftung, Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege, Gesund.Leben.Bayern, LP00228, Bundesministerium für Bildung und Forschung (<http://dx.doi.org/10.13039/501100002347>), FKZ01KX1818, LifeScience Stiftung, HMGU 2014.01, HMGU 2016.01, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, G-1911-03274, G-2112-04887, G-2103-05017, JDRF International, 1-SRA-2014-310-M-R, 3-SRA-2015-72-M-R, 3-SRA-2019-, Deutscher Diabetiker-Bund, B. Braun-Stiftung (<http://dx.doi.org/10.13039/100010345>), BBST-D-15-00016, Landesverband Bayern der Betriebskrankenkassen, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e.V.), Deutsche Diabetes-Hilfe

Abstract:

Dieses Positionspapier basiert auf der langjährigen klinischen Erfahrung und grundlagen-wissenschaftlichen Forschung der Autoren zur Diagnose und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem präsymptomatischen Frühstadium des Typ-1-Diabetes. Der Nutzen sowie potenzielle Nachteile der Früherkennung von Typ-1-Diabetes durch ein Inselautoantikörper-Screening werden kritisch diskutiert. Zudem werden die Perspektiven einer Verzögerung des Ausbruchs der klinischen Stoffwechselerkrankung durch eine Teplizumab-Behandlung adressiert. Wir sehen heute die Chance einer relevanten Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten und der Lebensperspektive betroffener Kinder und Jugendlicher. Wichtige nächste Schritte für die Implementierung eines Inselautoantikörper-Screenings in Deutschland sind die Fortbildung der Kinder- und Jugendärzte, die über das Screening aufklären sollen, die Etablierung von wenigen überregionalen Laboratorien, die die Testung durchführen, und die Ausweitung regionaler Kapazitäten für Schulung und Betreuung der Kinder mit einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes.

This position paper is based on the authors' many years of clinical experience and basic science research on the diagnosis and treatment of children and adolescents with a presymptomatic early stage of type 1 diabetes. The benefits as well as potential disadvantages of early detection of type 1 diabetes by islet autoantibody screening are critically discussed. In addition, the perspectives of delaying the onset of the clinical metabolic disease through treatment with teplizumab are addressed. Today, we see the chance of a relevant improvement in the therapeutic options and life perspectives of affected children and adolescents.

Important next steps for the implementation of islet autoantibody screening in Germany are the training of pediatricians who should inform families about the screening, the establishment of a few transregional laboratories that carry out the test, and the expansion of regional capacities for the training and care of children with an early stage of type 1 diabetes.

Corresponding Author:

Prof. Anette-Gabriele Ziegler, Helmholtz Center Munich German Research Center for Environmental Health, Institute for Diabetes Research, Neuherberg, Germany, anette-g.ziegler@helmholtz-muenchen.de

Affiliations:

Peter Achenbach, Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Diabetesforschung, Neuherberg, Germany

Peter Achenbach, Technische Universität München Fakultät für Medizin, Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, München, Germany

Reinhard Berner, Technische Universität Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Germany

[...]
Anette-Gabriele Ziegler, Technische Universität München Fakultät für Medizin, Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, München, Germany



Supplement Tab. 1. Beziehung zwischen dem Ketoazidose (DKA)-Status bei klinischer Manifestation des Typ-1-Diabetes (T1D) und den mittleren HbA1c-Werten während einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 15 Jahren bei Kindern und Jugendlichen aus Colorado [39].

DKA-Status	Lineares gemischtes Modell*, HbA1c (%) Abweichung des mittleren HbA1c-Werts im Verlauf verglichen mit Referenzgruppe, Schätzwert (95% CI)	P-Wert
Keine DKA (n=2067)	Referenzgruppe	
Milde/moderate DKA (n=693)	0,87** (0,71; 1,03)	<0,0001
Schwere DKA (n=348)	1,35** (1,23; 1,47)	<0,0001

*Ergebnisse eines multivariaten linearen Mixed-Effects-Modells mit DKA-Status als unabhängige Variable und mittlerem HbA1c-Wert im Verlauf als Ergebnisvariable, bei dem gleichzeitig die Prädiktoren Alter bei Diagnose, Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Versicherungsstatus, Diabetes in der Familie und Insulinpumpeneinsatz analysiert wurden.

**Kinder, die bei T1D Manifestation eine milde/moderate bzw. eine schwere DKA aufweisen, haben im Verlauf einen höheren mittleren HbA1c-Wert (plus 0,87% bzw. plus 1,35%) als Kinder ohne DKA.

Supplement Tab. 2. Beziehung zwischen dem Ketoazidose (DKA)-Status bei klinischer Manifestation des T1D und den mittleren HbA1c-Werten im Verlauf bei Kindern und Jugendlichen im Dänischen DanDiabKids-Diabetes Register [40].

DKA-Status	Lineares gemischtes Modell*, HbA1c (%) Abweichung des mittleren HbA1c-Werts im Verlauf verglichen mit Referenzgruppe, Schätzwert (95% CI)	P-Wert
Keine/milde DKA (n=2680)	Referenzgruppe	
Moderate/schwere DKA (n=284)	0,24** (0,11; 0,36)	0,0003

*Ergebnisse eines Repeated-Measurement-Modells (SAS „proc mixed procedure“) mit DKA-Status als unabhängige Variable und mittlerem HbA1c-Wert im Verlauf als Ergebnisvariable, adjustiert für Behandlungsschema, Unterschiede zwischen den Zentren und Insulinpumpen-Behandlungsdauer.

**Kinder, die bei T1D Manifestation eine moderate/schwere DKA aufweisen, haben im Verlauf einen höheren mittleren HbA1c-Wert (plus 0,24%) als Kinder mit keiner/milder DKA.

Supplement Tab. 3. Beziehung zwischen dem Ketoazidose (DKA)-Status bei klinischer Manifestation des T1D und der Veränderung der HbA1c-Werte während einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 9 Jahren bei Kindern und Jugendlichen in der SEARCH-Studie [41].

DKA-Status	Lineares gemischtes Modell*, HbA1c (%) Veränderung des mittleren HbA1c-Werts pro Jahr nach >1 Jahr Diabetesdauer verglichen mit Referenzgruppe, Schätzwert (95% CI)	P-Wert
Model 1 Keine DKA (n=999) DKA (n=397)	Referenzgruppe 0,18** (0,16; 0,20)	<0,0001
Model 2 Keine DKA (n=999) DKA (n=397)	Referenzgruppe 0,16** (0,12; 0,20)	<0,0001

*Ergebnisse von multivariaten linearen Mixed-Effects-Modellen mit DKA-Status als unabhängige Variable und mittlerem HbA1c-Wert im Verlauf als Ergebnisvariable, bei denen gleichzeitig die Prädiktoren Alter bei Diagnose, Geschlecht, Rasse/ethnischer Zugehörigkeit, Haushaltseinkommen, Krankenversicherungsstatus, Insulinbehandlungsschema und Aktivitäten zur Glukoseselbstkontrolle, Studienort und Diabetesdauer bei Studienbeginn analysiert wurden. Weiterhin wurde in Modell 2 nach dem Ausgangswert des Nüchtern-C-Peptid-Spiegels adjustiert.

**Kinder, die bei T1D Manifestation eine DKA aufweisen, haben nach >1 Jahr Diabetesdauer im Verlauf höhere und ansteigende mittlere HbA1c-Werte (pro Jahr plus 0,18% in Model 1 bzw. plus 0,16% in Model 2) als Kinder ohne DKA.

Tabelle 1. Gegenüberstellung von patientenrelevanten Endpunkten sowie von Parametern der Blutzuckerregulation und Betazell-Funktion bei Diagnose des klinischen Typ-1-Diabetes (T1D) Stadium 3 für Kinder mit versus ohne zuvor bekanntem T1D Frühstadium aus der Fr1da-Studie, der Bayerischen Diabetesregister-Studie DiMelli und dem Sächsischen Diabetesregister.

Status bei Diagnose des klinischen T1D Stadium 3	T1D Stadium 3 bei vorher bekanntem T1D Frühstadium	T1D Stadium 3 bei nicht bekanntem T1D Frühstadium	P-Wert	Prozentuale Veränderung bei vorher bekanntem T1D Frühstadium*	Referenz
Ketoazidose, Anteil % (95% CI)	2,5 (0,9; 7,2)	36,7 (33,6; 39,9)	<0,0001	minus 93%	[16, 46]
Hospitalisierung, Anteil % (95% CI)	74,4 (65,9; 81,3)	100 (99,6; 100)	<0,0001	minus 26%	[16, 46]
Symptome, Anteil % (95% CI)	43,8 (35,3; 52,7)	95,7 (94,2; 96,8)	<0,0001	minus 54%	[16, 46]
Gewichtsverlust, Anteil % (95% CI)	6,5 (3,0; 13,4)	83,4 (80,2; 86,2)	<0,0001	minus 92%	[45]
Ketonurie [moderat/groß], Anteil % (95% CI)	22,2 (13,2; 34,9)	78,4 (75,2; 81,3)	<0,0001	minus 72%	[16]
HbA1c (mmol/mol), Median (IQR)	51 (45; 67)	91 (75; 107)	<0,001	minus 44%	[16]
Nüchtern-Blutglukose (mmol/l), Median (IQR)	5,3 (4,6; 6,4)	7,2 (5,7; 9,1)	<0,05	minus 26%	[16]
Nüchtern-C-Peptid (nmol/l), Median (IQR)	0,21 (0,15; 0,33)	0,10 (0; 0,17)	<0,001	plus 110%	[16]

*verglichen mit Wert bei nicht bekanntem T1D Frühstadium

Tabelle 2. Gegenüberstellung der Prävalenz von Ketoazidose bei klinischer Manifestation des Typ-1-Diabetes (T1D) bei noch sehr jungen Kindern mit Inselautoantikörper-Screening im Verlauf der TEDDY-Studie verglichen mit Kindern aus T1D Inzidenz-Studien ohne vorheriges Screening [10].

Datenquelle	T1D Manifestationsalter <2 Jahre, Ketoazidose, % (95% CI)	P-Wert*	T1D Manifestationsalter <5 Jahre, Ketoazidose, % (95% CI)	P-Wert*
TEDDY-Studie	15,0 (6,4; 30,5)		11,3 (5,7; 21,0)	
SEARCH-Studie	50,0 (36,7; 63,3)	<0,0001	36,4 (30,7; 42,4)	<0,0001
Finnish Pediatric Diabetes Register	44,8 (37,5; 52,3)	<0,0001	18,7 (16,0; 21,8)	0,11
DPV-Register	54,0 (49,2; 58,8)	<0,0001	32,2 (30,0; 34,4)	<0,0001

*verglichen mit Ketoazidose-Prävalenz in TEDDY bei T1D Manifestation im Alter von <2 und <5 Jahren

Tabelle 3. Die Wilson-Jungner-Kriterien zur Beurteilung der Validität eines Vorsorgeprogramms angewandt für ein Inselautoantikörper-Screening zur Früherkennung von Typ-1-Diabetes bei Kindern. Es wird gekennzeichnet, was für den Typ-1-Diabetes zutrifft.

	Grundsatz	Anwendung für Screening auf Typ-1-Diabetes
1.	Die Erkrankung, auf die untersucht wird, sollte ein wichtiges Gesundheitsproblem darstellen.	Trifft zu
2.	Der natürliche Verlauf der Erkrankung sollte gut verstanden sein.	Trifft zu
3.	Es sollte ein Frühstadium nachweisbar sein.	Trifft zu
4.	Eine Behandlung in einem frühen Stadium sollte von größerem Nutzen sein als in einem späteren Stadium.	Trifft zu; siehe <i>Nutzen I-IV</i>
5.	Es sollte einen geeigneten Test für den Nachweis des Frühstadiums geben.	Trifft zu
6.	Der Test sollte für die Bevölkerung akzeptabel sein.	Trifft zu
7.	Es sollten Intervalle für die Wiederholung des Tests festgelegt werden.	Trifft zu
8.	Für die durch das Screening entstehende zusätzliche klinische Arbeitsbelastung sollten angemessene Vorkehrungen im Gesundheitswesen getroffen werden.	Trifft teilweise zu; Einrichtungen vorhanden, Ausweitung der Kapazitäten erforderlich
9.	Die körperlichen und psychischen Risiken sollten geringer sein als der Nutzen.	Trifft zu; siehe <i>Nutzen III</i>
10.	Die Kosten sollten in einem annehmbaren Verhältnis zum Gesundheitsnutzen des Programms stehen.	Trifft zu; siehe <i>Kosten</i> , detaillierte Kosten-Nutzen-Analysen laufen

Einführung

Es besteht ein ungedeckter diagnostischer und therapeutischer Bedarf bei Typ-1-Diabetes.

Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselstörung auf der Basis einer Autoimmunerkrankung bei Kindern. **Bis zum Alter von 17 Jahren ist circa eine von 250 Personen von der Krankheit betroffen. Insgesamt leben in Deutschland etwa 32.000 Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes und jedes Jahr gibt es ungefähr 3200 Neuerkrankungen in dieser Altersgruppe [1].** Über die letzten Jahrzehnte lässt sich eine konstante Zunahme der Häufigkeit des Typ-1-Diabetes und der Schwere der Manifestation beobachten, insbesondere bei jungen Kindern [1-6]. Je früher im Leben der Typ-1-Diabetes klinisch manifest wird, desto gravierender ist die Reduktion der Lebenserwartung [7]. Über 80% der betroffenen Kinder und deren Eltern haben keine Verwandten mit Typ-1-Diabetes und damit oft keine Kenntnisse zu dieser Erkrankung [8]; daher sind viele Familien mit jüngeren Kindern nur unzureichend oder gar nicht mit den Symptomen beim Ausbruch der Stoffwechselerkrankung vertraut. Trotz aller Bemühungen zur Aufklärung der Bevölkerung und der Ärzteschaft über die wichtigsten Anzeichen der Erkrankung wird ein Typ-1-Diabetes bei mehr als einem Drittel aller Betroffenen zu spät entdeckt [4-6], d.h. zu einem Zeitpunkt, an dem bereits schwerwiegende Störungen in der Regulation des Glukosestoffwechsels mit einer potenziell lebensbedrohlichen Übersäuerung des Bluts, der diabetischen Ketoazidose, aufgetreten sind. Um diese bedrohliche Situation zu verhindern, ist ein Screening auf Inselautoantikörper zur Früherkennung von Typ-1-Diabetes dringend erforderlich, denn dadurch kann die durchschnittliche Rate an schweren Stoffwechselentgleisungen drastisch reduziert werden [9-16]. **Im Vergleich zum Neugeborenen-Screening, das heute in Deutschland 19 angeborene Krankheiten umfasst und bei dem in etwa eines von 1333 (0,075%) Neugeborenen eine der Zielkrankheiten aufweist (Gesamtprävalenz 75 von 100.000) [17], tritt ein klinischer Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen deutlich häufiger auf (Prävalenz 400 von 100.000) als alle im Neugeborenen-Screening erfassten Einzel-Erkrankungen zusammen.**

Typ-1-Diabetes stellt eine große individuelle Belastung für Betroffene jeden Alters sowie für Familien und Betreuungspersonen z.B. in Kindergärten, Schulen oder Vereinen dar [18]. Trotz technologischer Innovationen und neuer Insulinpräparate werden die gesetzten Therapieziele oft nicht erreicht, und akute Entgleisungen des Stoffwechsels wie Hypo- oder Hyperglykämien treten auf. Ein suboptimaler Therapieverlauf mit wiederholt auftretenden Stoffwechselentgleisungen resultiert in langfristigen Komplikationen, die zu einer reduzierten Lebensqualität und Lebenserwartung führen. In diesem Zusammenhang ist wichtig zu betonen, dass Mortalität und Morbidität bei Typ-1-Diabetes eng mit der Güte der Stoffwechseleinstellung und der Betazell-Restfunktion assoziiert sind [19]. Deshalb sollte jegliche Anstrengung unternommen werden, um die Stoffwechseleinstellung von Beginn an, d.h. bereits im Frühstadium der Erkrankung noch vor dem Auftreten klinischer Symptome, durch rechtzeitigen Therapiebeginn so optimal wie möglich zu gestalten und die Betazell-Restfunktion durch Vermeidung einer schweren Stoffwechselentgleisung bestmöglich zu erhalten. Das Screening auf Typ-1-Diabetes im Frühstadium ist dafür eine notwendige Voraussetzung und kann dazu beitragen, die Gesundheit und die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen zu verbessern. Auch kann die Zeit bis zum Beginn der klinischen Stoffwechselerkrankung genutzt werden, um die Betroffenen und ihre Familien auf die Herausforderungen einer lebenslangen Insulintherapie vorzubereiten. Der Nutzen einer frühen Diagnose von Typ-1-Diabetes hinsichtlich der Vermeidung von Stoffwechselentgleisungen und damit verbundener Risiken für die neurokognitive Entwicklung [20, 21], einer verbesserten Betazell-Restfunktion und einer langfristig besseren Lebensqualität wird gesundheitspolitisch und öffentlich bisher jedoch noch nicht ausreichend wahrgenommen und anerkannt.

Ein präsymptomatisches Frühstadium des Typ-1-Diabetes kann sicher erkannt werden.

Der bestätigt-positive Nachweis von multiplen Inselautoantikörpern im Blut kennzeichnet bei Personen, die noch keine Diabetessymptome aufweisen, das Vorliegen eines Typ-1-Diabetes-Frühstadiums (**Abbildung 1**). Seit 2015 wird der präsymptomatische Typ-1-Diabetes zudem in zwei Frühstadien eingeteilt (Stadium 1 und 2), mit Hilfe derer der Zeitpunkt der klinischen Diabetesmanifestation eingeschätzt und der Einsatz von interventionellen Immuntherapien gesteuert werden kann [22-25]. Schulungen und Folgeuntersuchungen können so individuell gestaltet werden, damit der Aufwand und die Belastung durch Vorsorgemaßnahmen für die Familien so gering wie möglich bleiben. Die Stratifizierung der Progressionsrate in Substadien 1a und 1b ermöglicht zudem eine noch individuellere Beratung und Betreuung der Kinder und ihrer Familien [26].

Die Fr1da-Studie generiert neue Evidenz.

Die Fr1da-Studie, die 2015 als Modellprojekt „Typ-1-Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln“ in Bayern vom Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Munich initiiert wurde [27], ist heute das weltweit größte öffentliche Früherkennungsprogramm für präsymptomatischen Typ-1-Diabetes bei Kindern [15, 26]. In Zusammenarbeit mit Kinderarztpraxen und pädiatrischen Diabeteseinrichtungen, unterstützt durch den bayerischen Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ) sowie durch PaedNetz Bayern e.V., wird Kindern in Bayern im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung (U7 bis U11) oder eines Kinderarztbesuches im Alter zwischen 2 und 10 Jahren ein kostenloses und freiwilliges Screening auf Inselautoantikörper im Blut angeboten. Bisher haben über 180.000 Kinder an diesem Screening teilgenommen. Ein Frühstadium des Typ-1-Diabetes wurde bei 0,3% der bayerischen Kinder diagnostiziert (Prävalenz 300 von 100.000) [15]. Kinder mit einem Frühstadium werden eingeladen, an einem metabolischen Staging (oraler Glukosetoleranztest [OGTT], Hämoglobin A1c [HbA1c]) und einem Präventiv-Schulungsprogramm in einer pädiatrischen Diabetesambulanz in der Nähe des Wohnortes der Familie teilzunehmen. In der Schulung wird erklärt, was ein Frühstadium des Typ-1-Diabetes bedeutet und was zu beachten ist, welche Symptome bei einer Stoffwechsellage auftreten, und wie der Blutzucker gemessen wird. Die Familien erhalten einen Ratgeber (Link: [Fr1da-Ratgeber](#)) und eine Notfallkarte über Symptome und pathologische Blutzuckerwerte; Materialien, die speziell für die Frühphase des Typ-1-Diabetes entwickelt wurden (Link: [Fr1da-Materialien](#)). Die Inhalte der Schulung werden durch einen Wissenstest im Verlauf abgefragt und gegebenenfalls aufgefrischt. Anhand der Ergebnisse des OGTTs und HbA1c-Werts wird zwischen Typ-1-Diabetes im Stadium 1 (Normoglykämie), Stadium 2 (Dysglykämie), und Stadium 3 (Hyperglykämie) unterschieden und ein Vorsorgeplan mit Kontrollterminen implementiert (Link: [Fr1da-Vorsorgeplan](#)). Dabei kann mit einem Progressions-Wahrscheinlichkeit-Score das Risiko für die Entwicklung eines klinisch-manifesten Typ-1-Diabetes innerhalb der nächsten 2 Jahre genauer eingeschätzt werden [26]. Mit jeder Familie wird individuell vereinbart, wie die Blutzucker-Messung zu Hause erfolgen soll. Hierzu wird ein Blutzuckermessgerät zur Verfügung gestellt, sowie ein Tagebuch zur Dokumentation der Messwerte. Die Familien werden ebenfalls, soweit verfügbar, über Möglichkeiten zur Teilnahme an klinischen Studien zur Prävention informiert. Mit standardisierten Fragebögen (PHQ-9) werden das Wohlbefinden, die Ängste und Sorgen sowie der Stress der Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes-Frühstadium evaluiert (bei Befundmitteilung bzw. Schulung, nach 6 und nach 12 Monaten). Bei deutlich erhöhten Angst- und Depressionswerten wird eine psychologische Beratung vor Ort vermittelt. Zudem können sich Eltern mit ihren Fragen und Sorgen an eine kostenlose Telefon-Hotline der Fr1da-Studie wenden. Kinder mit klinisch-manifestem Typ-1-Diabetes werden in der Regelversorgung weiter betreut.

Im Rahmen der Fr1da^{Plex}-Initiative wird seit Anfang 2022 der Früherkennungstest auch für Kinder in Niedersachsen und Hamburg („Fr1da im Norden“, Leitung: Kinderkrankenhaus Auf der Bult, Hannover) sowie in Sachsen („Fr1da in Sachsen“, Leitung: Zentrum für Regenerative Therapien, TU Dresden) kostenlos angeboten (Informationen unter www.fr1da.de).

Frühdiagnostik von Typ-1-Diabetes mittels Inselautoantikörper-Screening.

Das Screening auf Inselautoantikörper beruht auf einer Teststrategie, die vier Inselautoantikörper mit zwei unterschiedlichen Methoden in zwei zeitversetzten Blutproben untersucht [27-29]. Gemäß den Daten der T1DI- und TEDDY-Studien hat ein einmaliges Screening auf multiple Inselautoantikörper (Typ-1-Diabetes-Frühstadium) die höchste Sensitivität im Alter von 4 Jahren; dadurch werden 40% aller Fälle von klinischem Typ-1-Diabetes **bis zum Alter von 15 Jahren** erkannt [30]. Ein zweimaliges Screening im Alter von 2 und 6 Jahren ergibt eine Sensitivität von 82%, d.h. es werden >80% aller klinischen Manifestationen **bis zum Alter von 15 Jahren** erfasst [30, 31]. **Bezogen auf eine kumulative Inzidenz des klinischen Typ-1-Diabetes von 0,35% bis zum Alter von 15 Jahren sind das 280 pro 100.000 Kinder, bei denen mit dieser Screening-Strategie ein Typ-1-Diabetes-Frühstadium erkannt werden kann, bevor die Erkrankung im weiteren Verlauf bis zum Alter von 15 Jahren klinisch manifestiert (Abbildung 2).** Die Spezifität (der Positiv-Prädiktive-Wert, PPV) der Testung ist nahe 100%, d.h. nahezu alle Kinder mit einem positiven Testergebnis entwickeln innerhalb von 20 Jahren einen klinisch-manifesten Typ-1-Diabetes. Der PPV für eine Typ-1-Diabetes-Manifestation innerhalb von 10 Jahren liegt bei 75% und bis zum 15. Lebensjahr bei 79% [31, 32]. Eine Rückbildung von multiplen Inselautoantikörpern ist selten und liegt unter 1% in der TEDDY-Studie [33]. Von 5 Kindern, die in der TEDDY-Studie im Verlauf Autoantikörper-negativ wurden, entwickelten 3 Kinder im Analysezeitraum einen klinisch-manifesten Typ-1-Diabetes, was darauf hindeutet, dass die Rückbildung von multiplen Inselautoantikörpern nicht mit einer Verringerung des Risikos verknüpft ist.

Durch Verzögerung der Krankheitsprogression die Belastungen von Betroffenen reduzieren.

Da Typ-1-Diabetes immer mehr Kinder betrifft, werden dringend Interventionen benötigt, die den Autoimmunprozess zurückdrängen und das Fortschreiten zur Stoffwechselerkrankung aufhalten können. Insbesondere Kinder, bei denen sich die Erkrankung vor dem Alter von 10 Jahren klinisch manifestiert, sind von Folgeerkrankungen des Diabetes und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und Reduktion der Lebenserwartung betroffen [7]. Insofern kann nicht genug betont werden, dass die Betroffenen mit Blick auf Morbidität und Lebenserwartung desto mehr profitieren, je länger das Fortschreiten zu einem klinisch-manifesten Typ-1-Diabetes verzögert werden kann. Gerade in der Grundschule ist es oft sehr schwierig, die notwendige Betreuung für Kinder mit Typ-1-Diabetes zu realisieren, und die Jahre der Pubertät sind bei Personen mit Typ-1-Diabetes aufgrund der Hormonumstellung sowie durch alterstypische Verhaltensänderungen oft mit einer unzureichenden Stoffwechselkontrolle verbunden [34]. Hier kann jegliche Verzögerung der klinischen Manifestation helfen, Stoffwechselentgleisungen in einer für die Familien emotional fordernden Zeit zu vermeiden.

Die Belastungen der Betroffenen und ihrer Familien bei der Diagnose eines klinischen Typ-1-Diabetes sind vielschichtig; sie umfassen nicht nur emotionale und soziale, sondern auch finanzielle Aspekte. Eltern versäumen oft ihre Arbeit oder geben sie ganz auf, um den speziellen Herausforderungen der Erkrankung des Kindes mit Typ-1-Diabetes gerecht werden zu können [35]. Gleichzeitig ist sowohl die alltägliche, besonders aber auch die emotionale Belastung der Eltern und betroffenen Kinder und Jugendlichen durch die ständige Auseinandersetzung mit der Diabeteskontrolle und -therapie hoch

[18]. Eine Verzögerung der Diabetesmanifestation kann hier dazu beitragen, die vielfältigen Belastungen durch das Therapiemanagement hinauszuzögern und dadurch die Lebensqualität zu erhöhen.

Nutzen der Früherkennung von Typ-1-Diabetes

1. *Reduktion von Stoffwechselentgleisung und Ketoazidose bei klinischer Manifestation des Typ-1-Diabetes und dadurch bessere Langzeit-Stoffwechselkontrolle und Prävention neurokognitiver Schäden. Reduktion von Krankheitssymptomen bei Diagnose der Hyperglykämie.*

Die Fr1da-Studie zeigt, dass durch Frühdiagnostik, Schulung und Monitoring die Ketoazidose-Rate bei Typ-1-Diabetes-Manifestation **bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung signifikant gesenkt und patientenrelevante Endpunkte verbessert werden können (Tabelle 1)**. Von den hausärztlich tätigen Kinder- und Jugendärzten in Bayern nehmen zwei Drittel (~66%) an der Fr1da-Studie teil. Verglichen mit einer bayerischen Vorschulbevölkerungserhebung unterscheiden sich die Kinder der Fr1da-Studie nicht in der Geschlechterverteilung (Jungen 51,5% versus 51,3%) oder der Häufigkeit von Adipositas (3,2% versus 3,1%), so dass von einer repräsentativen Studienpopulation auszugehen ist [15, 36].

Kinder, bei denen im Rahmen des Inselautoantikörper-Screenings der Fr1da-Studie ein Typ-1-Diabetes-Frühstadium diagnostiziert wurde, wiesen zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des Typ-1-Diabetes in nur 2,5% (3 von 118) der Fälle eine Ketoazidose auf. Bei Kindern, die zusätzlich an einer Schulung und am Monitorprogramm teilgenommen hatten, waren es 1,9% (2 von 107) [16]. Diese Rate ist deutlich niedriger als die durchschnittliche Ketoazidose-Rate bei Diabetesmanifestation bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, die seit vielen Jahren bei über 20% liegt und während der Covid19-Pandemie zeitweise auf 44,7% angestiegen ist [4, 37, 38]. Ähnliche Ergebnisse sind bereits aus den Beobachtungsstudien BABYDIAB, DAISY, und TEDDY (Tabelle 2) bekannt [9-12].

Darüber hinaus wurde in aktuellen Studien an großen Fallzahlen gezeigt, dass die dem Langzeit-Blutzucker entsprechenden HbA1c-Werte bei Personen, die bei klinischer Manifestation des Typ-1-Diabetes keine Ketoazidose aufwiesen, langfristig signifikant niedriger waren (Online-Supplement Tabelle 1-3). Dagegen war eine Ketoazidose bei Diabetesmanifestation mit einer schlechteren Langzeitprognose assoziiert [39-42]. Dazu zählen auch durch Ketoazidose verursachte Schäden am Gehirn (**Diffusität und Volumenzunahme der weißen Substanz, Volumenabnahme der grauen Substanz**), die mit **kognitiven Störungen (Defizite in Erinnerung, Aufmerksamkeit, Intelligenzquotienten)** verbunden sind [21, 43, 44]. Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass die Vermeidung einer Ketoazidose bei Diabetesmanifestation **potenziell** zu einer Reduktion von diabetischen Folgeerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen sowie kognitiven und neurologischen Defiziten beitragen kann. Weiterhin zeigen aktuelle Daten des Prospektiven Diabetes-Verlaufsregisters (DPV), an dem sich 495 Diabetes-Kliniken in Deutschland, Österreich, der Schweiz und Luxemburg beteiligen, dass Kinder mit einer Ketoazidose zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose in den nächsten 10 Jahren eine um 50% höhere Rate an weiteren Ketoazidose-Episoden aufweisen [8].

Zudem hatte mehr als die Hälfte (56%) der Kinder, bei denen in der Fr1da-Studie ein Typ-1-Diabetes-Frühstadium diagnostiziert wurde, zum Zeitpunkt der klinischen Diabetesdiagnose keine Krankheitssymptome [16]. Insbesondere beklagten nur 6,5% der Kinder einen Gewichtsverlust [45]. Im Gegensatz dazu wiesen altersentsprechende Kinder der Bayerischen Diabetesregister-Studie DiMelli, bei denen der klinische Typ-1-Diabetes ohne vorausgegangene Frühdiagnose aufgetreten war, in 91% der Fälle Symptome bei Manifestation auf, und 83% beklagten einen Gewichtsverlust [45]. Vergleichsdaten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte liefert eine aktuelle Analyse aus

dem Sächsischen Diabetesregister (**Tabelle 1**) [46]. Hier wiesen von 907 Kindern im Alter bis 10 Jahren mit neu manifestiertem Typ-1-Diabetes zum Zeitpunkt der Diagnose 333 Kinder (36,7%) eine Ketoazidose auf, darunter 116 (12,8%) mit einer schweren Ketoazidose (pH <7,1). Symptome wurden bei 96% der jungen Patienten festgestellt, und alle Kinder (100%) benötigten eine Hospitalisierung (mediane Verweildauer 11 Tage; Interquartilsbereich, IQR, 9 - 14 Tage). Kindern der Fr1da-Studie wiesen bei klinischer Manifestation dagegen eine signifikant niedrigere Hospitalisierungsrate (74%) auf, mit einer medianen Verweildauer von 8 Tagen (IQR 0 - 11 Tage).

II. Verbesserte Betazell-Funktion bei der klinischen Diabetesmanifestation und dadurch bessere Langzeitprognose.

Kinder, die an der Verlaufsbeobachtungsstudie TEDDY teilgenommen und einen klinisch-manifesten Typ-1-Diabetes entwickelt haben, hatten nach der Diagnose für mindestens 12 Monate höhere C-Peptidspiegel (d.h. eine bessere Betazell-Restfunktion), niedrigere HbA1c-Werte und einen geringeren Insulinbedarf [47]. Kinder aus der Fr1da-Studie mit bekanntem Typ-1-Diabetes-Frühstadium, hatten bei klinischer Diabetesmanifestation signifikant höhere C-Peptid-Spiegel und niedrigere HbA1c-Werte als altersentsprechende Kinder der DiMelli-Studie, die ohne vorherige Frühdiagnose erkrankt waren (**Tabelle 1**) [16].

Eine Restmenge an C-Peptid, also ein Funktionserhalt der Betazelle, wie er in der Fr1da-Studie gezeigt wurde, geht - zusammen mit einer rechtzeitig-begonnenen, adäquaten Insulintherapie - mit einer besseren Stoffwechselkontrolle (HbA1c), einem deutlich niedrigeren Risiko für diabetische Folgeschäden und Hypoglykämie und einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung einer Ketoazidose einher. Dieser bedeutende Zusammenhang wurde in großen klinischen Studien wiederholt nachgewiesen, unter anderem in den amerikanischen DCCT und EDIC-Studien [48-50]. **Die DCCT-Studie zeigte bei Personen mit Typ-1-Diabetes in einer siebenjährigen Nachbeobachtungszeit den starken inversen Zusammenhang zwischen einem höheren C-Peptid zu Beginn der Studie und einem niedrigeren HbA1c-Wert, sowie einem niedrigeren Risiko für Retinopathie und schwere Hypoglykämie [49].** Verglichen wurden 138 Personen mit C-Peptid-Werten von 0,2-0,5 nmol/l (mittleres C-Peptid 0,317 nmol/l) und 274 Personen mit C-Peptid-Werten <0,2 nmol/l (mittleres C-Peptid 0,079 nmol/l). Pro 50% höherem C-Peptid bei Studienbeginn verringerte sich im Verlauf der HbA1c-Wert um durchschnittlich 0,07% (0,8 mmol/mol) (P=0,0003) und das Risiko einer Retinopathie und schweren Hypoglykämie um 12% (P=0,003) bzw. 8,2% (P<0,0001) [49].

Adjuvante Therapien, die nach klinischer Manifestation des Typ-1-Diabetes zusätzlich zur Behandlung mit Insulin erfolgen, könnten in der Zukunft ebenfalls zum längeren Erhalt der Betazell-Funktion beitragen [51].

III. Geringere psychische Belastung, wenn die Diabetesdiagnose rechtzeitig und ohne wesentliche Stoffwechselentgleisung erfolgt.

Die psychische Belastung der Eltern ist bei der Diagnose eines Typ-1-Diabetes-Frühstadiums signifikant geringer als bei einer klinischen Manifestation der Stoffwechselerkrankung ohne vorausgegangene Früherkennung, wie eine Auswertung der Fr1da- und DiMelli-Studiendaten zeigt [15]. Der initial leicht erhöhte PHQ-9 Depressionsscore nahm nach Frühdiagnose, Schulung und Monitoring ab und unterschied sich nach sechs Monaten nicht von der Belastung von Eltern gesunder Kinder. Sehr ähnliche Daten zeigt die BABYDIAB-Studie [52] und die Fr1dolin-Studie, bei der die psychische Belastung bei 52 Elternpaaren von Kindern mit Typ-1-Diabetes in Stadium 1 oder 2 sowie 367 Elternpaaren von Kindern mit erhöhten LDL-Cholesterinwerten untersucht wurde [53, 54].

Die initial erhöhte psychische Belastung der Eltern ging nach sechs Monaten auf das mittlere Niveau der Allgemeinbevölkerung zurück. Hohe elterliche Belastungen waren mit bereits vorliegenden individuellen Problemlagen assoziiert.

IV. Zugang zu einer präventiven Therapie mit Teplizumab (FDA zugelassen). Früherkennung durch Inselautoantikörper-Screening ist die einzige Möglichkeit, um Personen zu identifizieren, die von einer Therapie mit Teplizumab profitieren.

Das therapeutische Ziel einer Teplizumab-Behandlung bei Typ-1-Diabetes im Stadium 2 besteht darin, den Autoimmunprozess zu unterbrechen und dadurch die Zerstörung der Betazellen aufzuhalten. **Der monoklonale Antikörper bindet das CD3-Oberflächenantigen auf T-Lymphozyten und führt zu einer vorübergehenden Deaktivierung CD3-positiver Zellen, einschließlich der unerwünschten autoreaktiven Effektor-T-Zellen, und in Folge zu einem erhöhten Anteil regulatorischer T-Zellen im peripheren Blut.** Der Wirkstoff Teplizumab (Medikamentenname Tziel) wurde im November 2022 in den USA zur Verzögerung einer klinischen Diabetesmanifestation zugelassen. Die Zulassung basiert auf einer Studie, die mit einer Kurzzeitbehandlung mit dem monoklonalen anti-CD3-Antikörper Teplizumab (einmaliger 14-tägiger Infusionszyklus) die Entwicklung des klinisch-manifesten Diabetes bei Kindern ab 8 Jahren und jungen Erwachsenen mit einem Typ-1-Diabetes-Frühstadium und bereits bestehender Dysglykämie (Stadium 2) um durchschnittlich 3 Jahre verzögern konnte [55, 56]. Auch die Betazell-Restfunktion (C-Peptid) war deutlich höher unter Teplizumab-Behandlung. Das zeigen insgesamt sechs abgeschlossene Studien im Stadium 2 oder 3 der Typ-1-Diabetes-Erkrankung [56-61]. Die Anwendung von Teplizumab ist mit Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen verbunden, einschließlich Prämedikation und Überwachung auf Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms. Häufigste Nebenwirkungen (>10%) sind Lymphopenie (73%), Rötung und Hautausschlag (36-48%), Anämie (27%), Leukopenie (21%), und Kopfschmerzen (11%). Bisher wurden 800 Personen mit Typ-1-Diabetes mit Teplizumab behandelt. In den Studien traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Die meisten Nebenwirkungen wurden als moderat und transient eingestuft und erforderten keine Dosisanpassung. Bisher gibt es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Langzeitrisiko von Infektionen oder malignen Erkrankungen (1.500 Patientenjahre und bis 7 Jahre Verlaufsbeobachtung nach Behandlung).

Andere immun-basierte Therapien wie die antigen-spezifische Immuntherapie mit oralem Insulin [62, 63], sowie eine Therapie mit Hydroxychloroquin [64] oder Abatacept (Orencia) [65] haben nicht zu einer signifikanten Verzögerung der Diabetesmanifestation geführt, wobei all diese Therapien im Frühstadium 1 des Typ-1-Diabetes (nicht wie Teplizumab im Stadium 2) geprüft wurden.

Potenzielle Nachteile der Früherkennung von Typ-1-Diabetes

Das Screening auf Inselautoantikörper zur Erkennung von Kindern mit einem präsymptomatischen Frühstadium des Typ-1-Diabetes wird aus verschiedenen Gründen auch kritisch diskutiert:

- Das Screening betrifft Kinder, die noch nicht selbst über ihre Teilnahme entscheiden können.
- Einmal erlangte Kenntnisse über das Vorliegen eines Typ-1-Diabetes-Frühstadiums können nicht wieder rückgängig gemacht werden. Das Recht auf Nichtwissen muss beachtet und in Aufklärungsgesprächen darauf hingewiesen werden.
- Es kann nicht sicher vorhergesagt werden, wann sich bei einem positiv gescreenten Kind die Stoffwechselerkrankung klinisch manifestieren wird.
- Derzeit steht keine Behandlung zur Verfügung, um die Stoffwechselerkrankung zu verhindern.

Ein positives Screening-Ergebnis kann mit negativen Konsequenzen verbunden sein. Durch das Wissen um das Vorliegen eines Typ-1-Diabetes-Frühstadiums könnten mehr oder weniger unbeschwerte Jahre verlorengehen. Etwa 25% der Kinder mit einem Typ-1-Diabetes-Frühstadium werden auch 10 Jahre nach Diagnose noch keinen klinischen Typ-1-Diabetes entwickelt haben [32]. Während der Wartejahre könnten das Denken und Handeln der Eltern durch Sorge, Vorsicht, besondere Aufmerksamkeit und zusätzlichen Aufwand geprägt sein. Diese Unsicherheit kann sich auf die Kinder übertragen und sie langfristig emotional beeinträchtigen. Hinzu kommen regelmäßige Selbstkontrollen und Arztbesuche mit unangenehmen Blutentnahmen und Untersuchungen, die den Kindern altersgemäß erklärt werden müssen. Für die Kinder stehen diese Kontrollen und ärztliche Untersuchungen sowie die spürbare Sorge ihrer Eltern im Vordergrund. Dies könnte sich ungünstig auf die Lebensqualität und die psychische Entwicklung der Kinder auswirken. Schließlich könnten einige Eltern auch versuchen, den Ausbruch der Stoffwechselerkrankung bei ihrem Kind selbst aktiv zu verhindern, z.B. durch unverhältnismäßige Ernährungsregeln, den Verzicht auf Kontakte zu Gleichaltrigen oder den Einsatz von ungeeigneten alternativen oder schulmedizinischen Medikamenten oder nichtpharmazeutischen Interventionen.

Ein negatives Screening-Ergebnis kann ebenfalls mit Risiken verbunden sein. Durch die vermeintliche Sicherheit könnten Eltern die ersten Symptome eines klinisch-manifesten Typ-1-Diabetes bei ihrem Kind nicht wahrnehmen oder fehlinterpretieren. Dadurch wäre die Gefahr einer diabetischen Ketoazidose für diese kleine Gruppe von Kindern erhöht.

Eltern müssen deshalb vor der Teilnahme ihres Kindes an einem Screening über dessen Ziele und damit verbundene Chancen und Risiken aufgeklärt werden. Sie sollten der Teilnahme nach reiflicher Überlegung und Abwägung aller Argumente zustimmen oder sie ablehnen können. Ein positives Screening-Ergebnis muss durch eine ausführliche Aufklärung der Eltern über die Situation des Kindes sowie über sinnvolle und ungeeignete Maßnahmen ergänzt werden. Diese sollte strukturiert, umfassend und orientiert an den Fragen und Interessen der Eltern individuell durch ein entsprechend trainiertes und erfahrenes Team erfolgen.

Eine psychische Belastung der Eltern durch die Diagnose eines Typ-1-Diabetes-Frühstadiums muss berücksichtigt und die Bewältigung der oft unerwarteten Nachricht durch die Eltern muss, falls erforderlich, unterstützt werden. Emotionale Belastungen, Ängste und depressive Symptome können mit validierten Fragebögen zeitnah erfasst und eine strukturierte Beratung angeboten werden [15, 54]. Die psychischen Belastungen der Eltern sind bei der Diagnose erhöht, jedoch nur bei wenigen Personen klinisch relevant. Die Belastung ist jedoch meist nicht auf die Diagnose eines frühen Diabetesstadiums, sondern vor allem auf vorbestehende gesundheitliche oder sozioökonomische Belastungen zurückzuführen. Über die Zeit und bei entsprechend qualifizierter Beratung nimmt die psychische Belastung der Eltern ab und unterscheidet sich nicht vom Niveau der Allgemeinbevölkerung. Relevante psychische Belastungen treten vor allem bei Müttern und selten bei Vätern mit bereits bekannter Angststörung, Depression oder hoher psychosozialer Belastung auf [54, 66]. Eine qualifizierte, langfristige Betreuung der Familien trägt dazu bei, die spätere psychische Belastung bei Manifestation des klinischen Typ-1-Diabetes zu reduzieren.

Kosten der Frühdiagnostik

Eine Analyse der Kosten der Früherkennungsuntersuchung im Rahmen der Fr1da-Studie ergab einen Betrag von etwa 28 Euro pro Kind [67]. Sollte das Screening in die medizinische Regelversorgung aufgenommen werden, wurde prognostiziert, dass sich der Betrag auf etwa 22 Euro pro Kind reduzieren könnte [67]. Die Kostenanalyse berücksichtigte sowohl die Aufklärung und Blutabnahme durch den Kinder- und Jugendarzt, und die Verarbeitung und Analyse der Blutproben, als auch die Befundmitteilung. Ebenso enthalten waren die Ausgaben für Tests zur Einschätzung der Betazell-

Funktion (OGTT) und der Qualität der Stoffwechseleinstellung (HbA1c) sowie für eine Schulung zur Prävention und Beratung für betroffene Kinder und deren Familien.

Schritte der Implementierung

Wichtige Schritte für die Implementierung eines Screenings in Deutschland sind erstens die Fortbildung der Kinder- und Jugendärzte, die über das Screening aufklären sollen. In der Fr1da-Studie in Bayern erfolgte diese über regelmäßige Informationsveranstaltungen und Vorträge bei den Qualitätszirkeln. Zweitens müssen einzelne wenige überregionale Laboratorien etabliert werden, die ähnlich wie beim Neugeborenen-Screening die Testung durchführen. Eventuell könnte die Testung sogar von den Neugeborenen-Screening-Laboren durchgeführt werden. Drittens müssen regionale Kapazitäten für Schulung und Betreuung der Kinder mit einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes sichergestellt werden. Derzeit erkranken in Deutschland jedes Jahr etwa 3200 Kinder und Jugendliche neu an klinischem Typ-1-Diabetes. Bei einem zweifachen Screening im Alter von 2 und 6 Jahren werden zunächst zusätzlich pro Jahr etwa 2900 Kinder mit einem Typ-1-Diabetes-Frühstadium diagnostiziert (basierend auf einer Schätzung von ca. 800.000 Kindern wohnhaft in Deutschland pro Zeitpunkt und einer Teilnehmerrate von 90%), die mit den Jahren die spontanen Diagnosen zu großen Teilen ersetzen. Obwohl die Betreuung von Kindern mit Frühstadium deutlich weniger Ressourcen bedarf und auch die klinischen Manifestationen milder verlaufen, wird eine Ausweitung der vorhandenen Kapazitäten wahrscheinlich notwendig sein, um den Versorgungsbedarf bei einem populationsbasierten Screening abzudecken.

Empfehlung – Zusammenfassende Schlussfolgerung

Der Vorteil einer Diabetesfrüherkennung durch Inselautoantikörper-Screening muss gegenüber den Nachteilen abgewogen werden. Nachteile einer frühen Diagnose liegen in der möglichen Vorverlagerung der Konfrontation mit einer chronischen Erkrankung, die zu einer vermehrten psychischen Belastung führen kann. Gleichzeitig muss aber betont werden, dass die chronische Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes zu diesem Zeitpunkt bereits latent vorliegt und weiter voranschreitet. Deshalb muss ein wichtiger Bestandteil von Früherkennungsuntersuchung die Aufklärung und die Freiwilligkeit der Teilnahme sein.

Die oben beschriebenen Vorteile einer Früherkennung sprechen in Abwägung gegenüber den potenziellen Risiken aus unserer Sicht eindeutig dafür, die Aufklärung über die Möglichkeit und das konkrete Angebot der Früherkennung des Typ-1-Diabetes in die Regelversorgung von Kindern aufzunehmen. **Die von Wilson und Jungner in einem WHO-Bericht von 1968 definierten und danach modifizierten Entscheidungskriterien über die Angemessenheit eines Screenings sehen wir für ein Inselautoantikörper-Screening zur Früherkennung von Typ-1-Diabetes bei Kindern als weitestgehend erfüllt an (Tabelle 3) [68, 69].**

Ein zweimaliges Screening hat die beste Sensitivität und den besten Vorhersagewert, wenn es im Alter von 2 und 6 Jahren durchgeführt wird. Für ein einmaliges Screening ist im Alter von 4 Jahren die Sensitivität und der Vorhersagewert am höchsten. Kinder und Jugendliche mit einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes müssen in spezialisierten Diabeteseinrichtungen zusätzlich zur fachärztlichen Versorgung durch die betreuende Kinderärztin bzw. den Kinderarzt mitbehandelt werden. Dabei sind strukturierte Schulung, qualifizierte Aufklärung, Beratung zum Umgang mit dem Wissen um den Diabetes und Monitoring wichtige Bestandteile der frühen Behandlung.

Ein Glukosetoleranztest und die Bestimmung des HbA1c-Wertes sind im Frühstadium wichtige Parameter zur Stadieneinteilung und zur Einschätzung des Zeitpunkts der klinischen Manifestation. Durch eine Blutzuckerüberwachung (Monitoring: Glukose, HbA1c, ggf. OGTT, kontinuierliche Glukosemessung, je nach Stadium alle 3 - 24 Monate) kann die Stoffwechsellage (Ketoazidose) verhindert und der optimale Zeitpunkt einer Insulintherapie erkannt werden [70]. Dadurch können Krankenhausaufenthalte vermieden bzw. verkürzt werden. Die Früherkennung eröffnet den Zugang zu aktuell und zukünftig verfügbaren präventiven und therapeutischen Optionen, sobald diese in Europa/Deutschland zugelassen werden.

Insgesamt besteht ein großer, bisher noch unzureichend erfüllter Bedarf an krankheitsmodifizierenden Therapien und präventiven Optionen bei Typ-1-Diabetes. **Die Zulassung innovativer Antikörpertherapien, die zunehmend bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden, eröffnen erstmals neue therapeutische Optionen, von denen Teplizumab in der Behandlung des präsymptomatischen Frühstadiums (Stadium 2) des Typ-1-Diabetes, für das es bisher keine anderen Therapieoptionen gibt, ein erstes Beispiel ist.** Es ist die erste zugelassene Immuntherapie der Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes, mit der es gelingen kann, die Manifestation der chronischen Stoffwechselerkrankung zu verzögern. Nach klinischer Manifestation steht, wie bisher auch, allen Betroffenen die Insulintherapie zur Verfügung, die - je früher **im Verlauf der Erkrankung** sie begonnen wird - zu einer anhaltend verbesserten Stoffwechseleinstellung führt.

Das Positionspapier „Früherkennung von Typ-1-Diabetes durch Inselautoantikörper-Screening“ wird von folgenden Personen aus wissenschaftlichen und medizinischen Einrichtungen getragen:

Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler, Prof. Dr. Peter Achenbach, Prof. Dr. Sandra Hummel (Helmholtz Munich, Institut für Diabetesforschung; Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München), Dr. Christiane Winkler, Dr. Florian Haupt, Dr. Melanie Gündert (Helmholtz Munich, Institut für Diabetesforschung), Prof. Dr. Martin Hrabe de Angelis (Helmholtz Munich; Technische Universität München), Prof. Dr. Olga Kordonouri, Dr. Thekla von dem Berge (Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT), Prof. Dr. Karin Lange (Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie), Prof. Dr. Reinhard Berner, Dr. Gita Gemulla (Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden), Prof. Dr. Ezio Bonifacio, Dr. Angela Hommel (Center for Regenerative Therapies Dresden, Technische Universität Dresden), Prof. Dr. Michele Solimena (Technische Universität Dresden), Prof. Dr. Julia Hauer, PD Dr. Katharina Warncke (Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, München Klinik und Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München), Dr. Désirée Dunstheimer (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderdiabetologie, Universitätsklinikum Augsburg), Dr. Leonie Weber, Monika Sattelberger (Kinderklinikum Kempten), Dr. Uwe Ermer (Ameos Klinikum St. Elisabeth Neuburg), Dr. Marina Sindichakis (Kinderklinik/Kinderdiabetologie Traunstein KSOB), Dr. Sonja Braig (Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Bayreuth GmbH), Dr. Nicole Nellen-Hellmuth (MVZ Leopoldina Schweinfurt, Kinder- und Jugenddiabetologie), Dr. Susanne Brämwig (RoMed Klinikum Rosenheim – Klinik für Kinder- und Jugendmedizin/ Kinderdiabetologie), Dr. Anja Lorrmann (KJF Klinik Josefinum GmbH Augsburg), Dr. Dominik Ewald (Kinder- und Jugendarzt, Regensburg; Landesvorsitzender BVKJ Bayern), Dr. Gabi Haus (Kinder- und Jugendärztin, München; 1. stellv. Landesvorsitzende BVKJ Bayern), Dr. Michael Hubmann (Kinder- und Jugendarzt, Zirndorf; 2. stellv. Landesvorsitzender BVKJ Bayern; designierter Präsident des BVKJ), Dr. Michael Kandler (Kinder- und Jugendarzt, Nürnberg; Vorsitzender PaedNetz Bayern e.V.), Dr. Philip Wintermeyer (Kinder- und

Jugendarzt, München; Stellv. Vorsitzender PaedNetz Bayern e.V.), Dr. Otto Laub (Kinder- und Jugendarzt, Rosenheim; Ehemals Vorsitzender PaedNetz Bayern e.V.)

Das Positionspapier wird unterstützt durch:

Sandra Schneller, Bundesvorsitzende des Deutschen Diabetiker Bund e.V.

Klaus Holetschek, Staatsminister im Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege

Literatur

1. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care* 2022; 45: 1762-1771. doi:10.2337/dc21-0969
2. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 226-238. doi:10.1016/S2213-8587(19)30412-7
3. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107842. doi:10.1016/j.diabres.2019.107842
4. Kamrath C, Monkemoller K, Biester T et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA* 2020; 324: 801-804. doi:10.1001/jama.2020.13445
5. Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsman JM et al. Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: an international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 786-794. doi:10.1016/S2213-8587(22)00246-7
6. Alonso GT, Coakley A, Pyle L et al. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. *Diabetes Care* 2020; 43: 117-121. doi:10.2337/dc19-0428
7. Rawshani A, Sattar N, Franzen S et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392: 477-486. doi:10.1016/S0140-6736(18)31506-X
8. Karges B, Prinz N, Placzek K et al. A Comparison of Familial and Sporadic Type 1 Diabetes Among Young Patients. *Diabetes Care* 2021; 44: 1116-1124. doi:10.2337/dc20-1829
9. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care* 2004; 27: 1399-1404. doi:10.2337/diacare.27.6.1399
10. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 2011; 34: 2347-2352. doi:10.2337/dc11-1026
11. Winkler C, Schober E, Ziegler AG et al. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 308-313. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00829.x
12. Jacobsen LM, Vehik K, Veijola R et al. Heterogeneity of DKA Incidence and Age-Specific Clinical Characteristics in Children Diagnosed With Type 1 Diabetes in the TEDDY Study. *Diabetes Care* 2022; 45: 624-633. doi:10.2337/dc21-0422
13. Wentworth JM, Oakey H, Craig ME et al. Decreased occurrence of ketoacidosis and preservation of beta cell function in relatives screened and monitored for type 1 diabetes in Australia and New Zealand. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1594-1601. doi:10.1111/pedi.13422
14. Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 314-319. doi:10.1111/pedi.12541

15. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 2020; 323: 339-351. doi:10.1001/jama.2019.21565
16. Hummel S, Carl J, Friedl N et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia* 2023; 66: 1633-1642. doi:10.1007/s00125-023-05953-0
17. Spiekerkötter U, Krude H. Target diseases for neonatal screening in Germany - challenges for treatment and long-term care. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 306-316. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0075
18. Sassmann H, Kim-Dorner SJ, Berndt V et al. Understanding Daily, Emotional, and Physical Burdens and Needs of Parents Caring for Children with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res* 2022; 2022: 9604115. doi:10.1155/2022/9604115
19. Lachin JM, Bebu I, Nathan DM et al. The Beneficial Effects of Earlier Versus Later Implementation of Intensive Therapy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44: 2225-2230. doi:10.2337/dc21-1331
20. de Wit M, Gajewska KA, Goethals ER et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1373-1389. doi:10.1111/pedi.13428
21. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 2014; 37: 1554-1562. doi:10.2337/dc13-1904
22. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1964-1974. doi:10.2337/dc15-1419
23. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45: S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
24. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1175-1187. doi:10.1111/pedi.13410
25. Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E et al. Definition, classification, diagnostics and differential diagnostics of diabetes mellitus: update 2022. *Diabetol Stoffwechs* 2022; 17 (S02): S98-S110. doi:10.1055/a-1789-5615
26. Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F et al. Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening. *Diabetologia* 2022; 65: 2121-2131. doi:10.1007/s00125-022-05780-9
27. Raab J, Haupt F, Scholz M et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ Open* 2016; 6: e011144. doi:10.1136/bmjopen-2016-011144
28. Amoroso M, Achenbach P, Powell M et al. 3 Screen islet cell autoantibody ELISA: A sensitive and specific ELISA for the combined measurement of autoantibodies to GAD(65), to IA-2 and to ZnT8. *Clin Chim Acta* 2016; 462: 60-64. doi:10.1016/j.cca.2016.08.013
29. Ziegler AG, Haupt F, Scholz M et al. 3 Screen ELISA for High-Throughput Detection of Beta Cell Autoantibodies in Capillary Blood. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 687-693. doi:10.1089/dia.2016.0199
30. Bonifacio E, Weiss A, Winkler C et al. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Diabetes Care* 2021; 44: 2260-2268. doi:10.2337/dc20-2122
31. Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 589-596. doi:10.1016/S2213-8587(22)00141-3
32. Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473-2479. doi:10.1001/jama.2013.6285

33. Vehik K, Lynch KF, Schatz DA et al. Reversion of beta-Cell Autoimmunity Changes Risk of Type 1 Diabetes: TEDDY Study. *Diabetes Care* 2016; 39: 1535-1542. doi:10.2337/dc16-0181
34. Miller KM, Foster NC, Beck RW et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2015; 38: 971-978. doi:10.2337/dc15-0078
35. Dehn-Hindenberga A, Sassmann H, Berndt V et al. Long-term Occupational Consequences for Families of Children With Type 1 Diabetes: The Mothers Take the Burden. *Diabetes Care* 2021; 44: 2656-2663. doi:10.2337/dc21-0740
36. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Gesundheit der Vorschulkinder in Bayern: Ergebnisse der Schuleingangsuntersuchung zum Schuljahr 2014/2015. https://www.lgl.bayern.de/publikationen/gesundheit/doc/schuleingangsuntersuchung_2014_2015.pdf. Published August 2017. Accessed December 30, 2019.
37. Karges B, Neu A, Hofer SE et al. [Frequency and influencing factors of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents--a long-term study between 1995 and 2009]. *Klin Padiatr* 2011; 223: 70-73. doi:10.1055/s-0030-1269884
38. Segerer H, Wurm M, Grimsman JM et al. Diabetic Ketoacidosis at Manifestation of Type 1 Diabetes in Childhood and Adolescence-Incidence and Risk Factors. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 367-372. doi:10.3238/arztebl.m2021.0133
39. Duca LM, Wang B, Rewers M et al. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care* 2017; 40: 1249-1255. doi:10.2337/dc17-0558
40. Fredheim S, Johannesen J, Johansen A et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia* 2013; 56: 995-1003. doi:10.1007/s00125-013-2850-z
41. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 172-179. doi:10.1111/pedi.12809
42. Lundgren M, Jonsdottir B, Elding Larsson H et al. Effect of screening for type 1 diabetes on early metabolic control: the DiPiS study. *Diabetologia* 2019; 62: 53-57. doi:10.1007/s00125-018-4706-z
43. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 2768-2775. doi:10.2337/dc20-0187
44. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in young children with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab* 2023; 6: e412. doi:10.1002/edm2.412
45. Hummel S, Friedl N, Winkler C et al. Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. Reply to Schneider J, Gemulla G, Bonifacio E et al. *Diabetologia* 2023; 66: 2389-2390. doi:10.1007/s00125-023-06017-z
46. Schneider J, Gemulla G, Kiess W et al. Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. *Diabetologia* 2023; 66: 2387-2388. doi:10.1007/s00125-023-05999-0
47. Steck AK, Larsson HE, Liu X et al. Residual beta-cell function in diabetes children followed and diagnosed in the TEDDY study compared to community controls. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 794-802. doi:10.1111/pedi.12485
48. Steffes MW, Sibley S, Jackson M et al. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 832-836. doi:10.2337/diacare.26.3.832
49. Lachin JM, McGee P, Palmer JP et al. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 2014; 63: 739-748. doi:10.2337/db13-0881
50. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Hitt S et al. Residual beta cell function in long-term type 1 diabetes associates with reduced incidence of hypoglycemia. *J Clin Invest* 2021; 131. doi:10.1172/JCI143011

51. Forlenza GP, McVean J, Beck RW et al. Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329: 990-999. doi:10.1001/jama.2023.2064
52. Hummel M, Ziegler AG, Roth R. Psychological impact of childhood islet autoantibody testing in families participating in the BABYDIAB study. *Diabet Med* 2004; 21: 324-328. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01142.x
53. Kordonouri O, Lange K, Boettcher I et al. New approach for detection of LDL-hypercholesterolemia in the pediatric population: The Fr1dolin-Trial in Lower Saxony, Germany. *Atherosclerosis* 2019; 280: 85-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.011
54. Müller I, Galuschka L, Marquardt E et al. Wohlbefinden von Eltern der Kinder aus der Fr1dolin-Früherkennungsstudie in Niedersachsen/Hamburg. *Diabetol Stoffwechs* 2021; 16 (S01): S59. doi:10.1055/s-0041-1727484
55. Herold KC, Bundy BN, Long SA et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 603-613. doi:10.1056/NEJMoa1902226
56. Sims EK, Bundy BN, Stier K et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med* 2021; 13: eabc8980. doi:10.1126/scitranslmed.abc8980
57. Hagopian W, Ferry RJ, Jr., Sherry N et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protege trial. *Diabetes* 2013; 62: 3901-3908. doi:10.2337/db13-0236
58. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes* 2013; 62: 3766-3774. doi:10.2337/db13-0345
59. Herold KC, Gitelman SE, Willi SM et al. Teplizumab treatment may improve C-peptide responses in participants with type 1 diabetes after the new-onset period: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2013; 56: 391-400. doi:10.1007/s00125-012-2753-4
60. Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P et al. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia* 2019; 62: 655-664. doi:10.1007/s00125-018-4786-9
61. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L et al. Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2023 (Epub Oct 18). doi:10.1056/NEJMoa2308743
62. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial—Type 1. *Diabetes Care* 2005; 28: 1068-1076. doi: 10.2337/diacare.28.5.1068
63. Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group; Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients with Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 1891-1902. doi: 10.1001/jama.2017.17070
64. Libman I, Bingley PJ, Becker D et al. Hydroxychloroquine in Stage 1 Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2023; 46: 2035-2043. doi: 10.2337/dc23-1096
65. Russell WE, Bundy BN, Anderson MS et al. Abatacept for Delay of Type 1 Diabetes Progression in Stage 1 Relatives at Risk: A Randomized, Double-Masked, Controlled Trial. *Diabetes Care* 2023; 46: 1005-1013. doi: 10.2337/dc22-2200
66. Lange K. Früherkennungsuntersuchungen zum Typ-1-Diabetes aus psychologischer Sicht. *Diabetologe* 2018; 14: 250-256. doi:10.1007/s11428-018-0339-6
67. Karl FM, Winkler C, Ziegler AG et al. Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care* 2022; 45: 837-844. doi:10.2337/dc21-1648
68. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968. (Public Health Paper Number 34.)
69. Brindle P, Fahey T. Primary prevention of coronary heart disease. *BMJ* 2002; 325: 56-57. doi: 10.1136/bmj.325.7355.56

70. Hendriks AEJ, Marcovecchio ML, Besser REJ et al. Clinical care advice for monitoring of islet autoantibody positive individuals with presymptomatic type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40: e3777. doi: 10.1002/dmrr.3777



Einführung

Es besteht ein ungedeckter diagnostischer und therapeutischer Bedarf bei Typ-1-Diabetes.

Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselstörung auf der Basis einer Autoimmunerkrankung bei Kindern. Bis zum Alter von 17 Jahren ist circa eine von 250 Personen von der Krankheit betroffen. Insgesamt leben in Deutschland etwa 32.000 Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes und jedes Jahr gibt es ungefähr 3200 Neuerkrankungen in dieser Altersgruppe [1]. Über die letzten Jahrzehnte lässt sich eine konstante Zunahme der Häufigkeit des Typ-1-Diabetes und der Schwere der Manifestation beobachten, insbesondere bei jungen Kindern [1-6]. Je früher im Leben der Typ-1-Diabetes klinisch manifest wird, desto gravierender ist die Reduktion der Lebenserwartung [7]. Über 80% der betroffenen Kinder und deren Eltern haben keine Verwandten mit Typ-1-Diabetes und damit oft keine Kenntnisse zu dieser Erkrankung [8]; daher sind viele Familien mit jüngeren Kindern nur unzureichend oder gar nicht mit den Symptomen beim Ausbruch der Stoffwechselerkrankung vertraut. Trotz aller Bemühungen zur Aufklärung der Bevölkerung und der Ärzteschaft über die wichtigsten Anzeichen der Erkrankung wird ein Typ-1-Diabetes bei mehr als einem Drittel aller Betroffenen zu spät entdeckt [4-6], d.h. zu einem Zeitpunkt, an dem bereits schwerwiegende Störungen in der Regulation des Glukosestoffwechsels mit einer potenziell lebensbedrohlichen Übersäuerung des Bluts, der diabetischen Ketoazidose, aufgetreten sind. Um diese bedrohliche Situation zu verhindern, ist ein Screening auf Inselautoantikörper zur Früherkennung von Typ-1-Diabetes dringend erforderlich, denn dadurch kann die durchschnittliche Rate an schweren Stoffwechselentgleisungen drastisch reduziert werden [9-16]. Im Vergleich zum Neugeborenen-Screening, das heute in Deutschland 19 angeborene Krankheiten umfasst und bei dem in etwa eines von 1333 (0,075%) Neugeborenen eine der Zielkrankheiten aufweist (Gesamtprävalenz 75 von 100.000) [17], tritt ein klinischer Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen deutlich häufiger auf (Prävalenz 400 von 100.000) als alle im Neugeborenen-Screening erfassten Einzel-Erkrankungen zusammen.

Typ-1-Diabetes stellt eine große individuelle Belastung für Betroffene jeden Alters sowie für Familien und Betreuungspersonen z.B. in Kindergärten, Schulen oder Vereinen dar [18]. Trotz technologischer Innovationen und neuer Insulinpräparate werden die gesetzten Therapieziele oft nicht erreicht, und akute Entgleisungen des Stoffwechsels wie Hypo- oder Hyperglykämien treten auf. Ein suboptimaler Therapieverlauf mit wiederholt auftretenden Stoffwechselentgleisungen resultiert in langfristigen Komplikationen, die zu einer reduzierten Lebensqualität und Lebenserwartung führen. In diesem Zusammenhang ist wichtig zu betonen, dass Mortalität und Morbidität bei Typ-1-Diabetes eng mit der Güte der Stoffwechseleinstellung und der Betazell-Restfunktion assoziiert sind [19]. Deshalb sollte jegliche Anstrengung unternommen werden, um die Stoffwechseleinstellung von Beginn an, d.h. bereits im Frühstadium der Erkrankung noch vor dem Auftreten klinischer Symptome, durch rechtzeitigen Therapiebeginn so optimal wie möglich zu gestalten und die Betazell-Restfunktion durch Vermeidung einer schweren Stoffwechselentgleisung bestmöglich zu erhalten. Das Screening auf Typ-1-Diabetes im Frühstadium ist dafür eine notwendige Voraussetzung und kann dazu beitragen, die Gesundheit und die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen zu verbessern. Auch kann die Zeit bis zum Beginn der klinischen Stoffwechselerkrankung genutzt werden, um die Betroffenen und ihre Familien auf die Herausforderungen einer lebenslangen Insulintherapie vorzubereiten. Der Nutzen einer frühen Diagnose von Typ-1-Diabetes hinsichtlich der Vermeidung von Stoffwechselentgleisungen und damit verbundener Risiken für die neurokognitive Entwicklung [20, 21], einer verbesserten Betazell-Restfunktion und einer langfristig besseren Lebensqualität wird gesundheitspolitisch und öffentlich bisher jedoch noch nicht ausreichend wahrgenommen und anerkannt.

Ein präsymptomatisches Frühstadium des Typ-1-Diabetes kann sicher erkannt werden.

Der bestätigt-positive Nachweis von multiplen Inselautoantikörpern im Blut kennzeichnet bei Personen, die noch keine Diabetessymptome aufweisen, das Vorliegen eines Typ-1-Diabetes-Frühstadiums (**Abbildung 1**). Seit 2015 wird der präsymptomatische Typ-1-Diabetes zudem in zwei Frühstadien eingeteilt (Stadium 1 und 2), mit Hilfe derer der Zeitpunkt der klinischen Diabetesmanifestation eingeschätzt und der Einsatz von interventionellen Immuntherapien gesteuert werden kann [22-25]. Schulungen und Folgeuntersuchungen können so individuell gestaltet werden, damit der Aufwand und die Belastung durch Vorsorgemaßnahmen für die Familien so gering wie möglich bleiben. Die Stratifizierung der Progressionsrate in Substadien 1a und 1b ermöglicht zudem eine noch individuellere Beratung und Betreuung der Kinder und ihrer Familien [26].

Die Fr1da-Studie generiert neue Evidenz.

Die Fr1da-Studie, die 2015 als Modellprojekt „Typ-1-Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln“ in Bayern vom Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Munich initiiert wurde [27], ist heute das weltweit größte öffentliche Früherkennungsprogramm für präsymptomatischen Typ-1-Diabetes bei Kindern [15, 26]. In Zusammenarbeit mit Kinderarztpraxen und pädiatrischen Diabeteseinrichtungen, unterstützt durch den bayerischen Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ) sowie durch PaedNetz Bayern e.V., wird Kindern in Bayern im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung (U7 bis U11) oder eines Kinderarztbesuches im Alter zwischen 2 und 10 Jahren ein kostenloses und freiwilliges Screening auf Inselautoantikörper im Blut angeboten. Bisher haben über 180.000 Kinder an diesem Screening teilgenommen. Ein Frühstadium des Typ-1-Diabetes wurde bei 0,3% der bayerischen Kinder diagnostiziert (Prävalenz 300 von 100.000) [15]. Kinder mit einem Frühstadium werden eingeladen, an einem metabolischen Staging (oraler Glukosetoleranztest [OGTT], Hämoglobin A1c [HbA1c]) und einem Präventiv-Schulungsprogramm in einer pädiatrischen Diabetesambulanz in der Nähe des Wohnortes der Familie teilzunehmen. In der Schulung wird erklärt, was ein Frühstadium des Typ-1-Diabetes bedeutet und was zu beachten ist, welche Symptome bei einer Stoffwechsellage auftreten, und wie der Blutzucker gemessen wird. Die Familien erhalten einen Ratgeber (Link: [Fr1da-Ratgeber](#)) und eine Notfallkarte über Symptome und pathologische Blutzuckerwerte; Materialien, die speziell für die Frühphase des Typ-1-Diabetes entwickelt wurden (Link: [Fr1da-Materialien](#)). Die Inhalte der Schulung werden durch einen Wissenstest im Verlauf abgefragt und gegebenenfalls aufgefrischt. Anhand der Ergebnisse des OGTTs und HbA1c-Werts wird zwischen Typ-1-Diabetes im Stadium 1 (Normoglykämie), Stadium 2 (Dysglykämie), und Stadium 3 (Hyperglykämie) unterschieden und ein Vorsorgeplan mit Kontrollterminen implementiert (Link: [Fr1da-Vorsorgeplan](#)). Dabei kann mit einem Progressions-Wahrscheinlichkeit-Score das Risiko für die Entwicklung eines klinisch-manifesten Typ-1-Diabetes innerhalb der nächsten 2 Jahre genauer eingeschätzt werden [26]. Mit jeder Familie wird individuell vereinbart, wie die Blutzucker-Messung zu Hause erfolgen soll. Hierzu wird ein Blutzuckermessgerät zur Verfügung gestellt, sowie ein Tagebuch zur Dokumentation der Messwerte. Die Familien werden ebenfalls, soweit verfügbar, über Möglichkeiten zur Teilnahme an klinischen Studien zur Prävention informiert. Mit standardisierten Fragebögen (PHQ-9) werden das Wohlbefinden, die Ängste und Sorgen sowie der Stress der Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes-Frühstadium evaluiert (bei Befundmitteilung bzw. Schulung, nach 6 und nach 12 Monaten). Bei deutlich erhöhten Angst- und Depressionswerten wird eine psychologische Beratung vor Ort vermittelt. Zudem können sich Eltern mit ihren Fragen und Sorgen an eine kostenlose Telefon-Hotline der Fr1da-Studie wenden. Kinder mit klinisch-manifestem Typ-1-Diabetes werden in der Regelversorgung weiter betreut.

Im Rahmen der Fr1da^{Plex}-Initiative wird seit Anfang 2022 der Früherkennungstest auch für Kinder in Niedersachsen und Hamburg („Fr1da im Norden“, Leitung: Kinderkrankenhaus Auf der Bult, Hannover) sowie in Sachsen („Fr1da in Sachsen“, Leitung: Zentrum für Regenerative Therapien, TU Dresden) kostenlos angeboten (Informationen unter www.fr1da.de).

Frühdiagnostik von Typ-1-Diabetes mittels Inselautoantikörper-Screening.

Das Screening auf Inselautoantikörper beruht auf einer Teststrategie, die vier Inselautoantikörper mit zwei unterschiedlichen Methoden in zwei zeitversetzten Blutproben untersucht [27-29]. Gemäß den Daten der T1DI- und TEDDY-Studien hat ein einmaliges Screening auf multiple Inselautoantikörper (Typ-1-Diabetes-Frühstadium) die höchste Sensitivität im Alter von 4 Jahren; dadurch werden 40% aller Fälle von klinischem Typ-1-Diabetes bis zum Alter von 15 Jahren erkannt [30]. Ein zweimaliges Screening im Alter von 2 und 6 Jahren ergibt eine Sensitivität von 82%, d.h. es werden >80% aller klinischen Manifestationen bis zum Alter von 15 Jahren erfasst [30, 31]. Bezogen auf eine kumulative Inzidenz des klinischen Typ-1-Diabetes von 0,35% bis zum Alter von 15 Jahren sind das 280 pro 100.000 Kinder, bei denen mit dieser Screening-Strategie ein Typ-1-Diabetes-Frühstadium erkannt werden kann, bevor die Erkrankung im weiteren Verlauf bis zum Alter von 15 Jahren klinisch manifestiert (**Abbildung 2**). Die Spezifität (der Positiv-Prädiktive-Wert, PPV) der Testung ist nahe 100%, d.h. nahezu alle Kinder mit einem positiven Testergebnis entwickeln innerhalb von 20 Jahren einen klinisch-manifesten Typ-1-Diabetes. Der PPV für eine Typ-1-Diabetes-Manifestation innerhalb von 10 Jahren liegt bei 75% und bis zum 15. Lebensjahr bei 79% [31, 32]. Eine Rückbildung von multiplen Inselautoantikörpern ist selten und liegt unter 1% in der TEDDY-Studie [33]. Von 5 Kindern, die in der TEDDY-Studie im Verlauf Autoantikörper-negativ wurden, entwickelten 3 Kinder im Analysezeitraum einen klinisch-manifesten Typ-1-Diabetes, was darauf hindeutet, dass die Rückbildung von multiplen Inselautoantikörpern nicht mit einer Verringerung des Risikos verknüpft ist.

Durch Verzögerung der Krankheitsprogression die Belastungen von Betroffenen reduzieren.

Da Typ-1-Diabetes immer mehr Kinder betrifft, werden dringend Interventionen benötigt, die den Autoimmunprozess zurückdrängen und das Fortschreiten zur Stoffwechselerkrankung aufhalten können. Insbesondere Kinder, bei denen sich die Erkrankung vor dem Alter von 10 Jahren klinisch manifestiert, sind von Folgeerkrankungen des Diabetes und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und Reduktion der Lebenserwartung betroffen [7]. Insofern kann nicht genug betont werden, dass die Betroffenen mit Blick auf Morbidität und Lebenserwartung desto mehr profitieren, je länger das Fortschreiten zu einem klinisch-manifesten Typ-1-Diabetes verzögert werden kann. Gerade in der Grundschule ist es oft sehr schwierig, die notwendige Betreuung für Kinder mit Typ-1-Diabetes zu realisieren, und die Jahre der Pubertät sind bei Personen mit Typ-1-Diabetes aufgrund der Hormonumstellung sowie durch alterstypische Verhaltensänderungen oft mit einer unzureichenden Stoffwechselkontrolle verbunden [34]. Hier kann jegliche Verzögerung der klinischen Manifestation helfen, Stoffwechselentgleisungen in einer für die Familien emotional fordernden Zeit zu vermeiden.

Die Belastungen der Betroffenen und ihrer Familien bei der Diagnose eines klinischen Typ-1-Diabetes sind vielschichtig; sie umfassen nicht nur emotionale und soziale, sondern auch finanzielle Aspekte. Eltern versäumen oft ihre Arbeit oder geben sie ganz auf, um den speziellen Herausforderungen der Erkrankung des Kindes mit Typ-1-Diabetes gerecht werden zu können [35]. Gleichzeitig ist sowohl die alltägliche, besonders aber auch die emotionale Belastung der Eltern und betroffenen Kinder und Jugendlichen durch die ständige Auseinandersetzung mit der Diabeteskontrolle und -therapie hoch

[18]. Eine Verzögerung der Diabetesmanifestation kann hier dazu beitragen, die vielfältigen Belastungen durch das Therapiemanagement hinauszuzögern und dadurch die Lebensqualität zu erhöhen.

Nutzen der Früherkennung von Typ-1-Diabetes

1. *Reduktion von Stoffwechselentgleisung und Ketoazidose bei klinischer Manifestation des Typ-1-Diabetes und dadurch bessere Langzeit-Stoffwechselkontrolle und Prävention neurokognitiver Schäden. Reduktion von Krankheitssymptomen bei Diagnose der Hyperglykämie.*

Die Fr1da-Studie zeigt, dass durch Frühdiagnostik, Schulung und Monitoring die Ketoazidose-Rate bei Typ-1-Diabetes-Manifestation bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung signifikant gesenkt und patientenrelevante Endpunkte verbessert werden können (**Tabelle 1**). Von den hausärztlich tätigen Kinder- und Jugendärzten in Bayern nehmen zwei Drittel (~66%) an der Fr1da-Studie teil. Verglichen mit einer bayerischen Vorschulbevölkerungserhebung unterscheiden sich die Kinder der Fr1da-Studie nicht in der Geschlechterverteilung (Jungen 51,5% versus 51,3%) oder der Häufigkeit von Adipositas (3,2% versus 3,1%), so dass von einer repräsentativen Studienpopulation auszugehen ist [15, 36].

Kinder, bei denen im Rahmen des Inselautoantikörper-Screenings der Fr1da-Studie ein Typ-1-Diabetes-Frühstadium diagnostiziert wurde, wiesen zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des Typ-1-Diabetes in nur 2,5% (3 von 118) der Fälle eine Ketoazidose auf. Bei Kindern, die zusätzlich an einer Schulung und am Monitorprogramm teilgenommen hatten, waren es 1,9% (2 von 107) [16]. Diese Rate ist deutlich niedriger als die durchschnittliche Ketoazidose-Rate bei Diabetesmanifestation bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, die seit vielen Jahren bei über 20% liegt und während der Covid19-Pandemie zeitweise auf 44,7% angestiegen ist [4, 37, 38]. Ähnliche Ergebnisse sind bereits aus den Beobachtungsstudien BABYDIAB, DAISY, und TEDDY (**Tabelle 2**) bekannt [9-12].

Darüber hinaus wurde in aktuellen Studien an großen Fallzahlen gezeigt, dass die dem Langzeit-Blutzucker entsprechenden HbA1c-Werte bei Personen, die bei klinischer Manifestation des Typ-1-Diabetes keine Ketoazidose aufwiesen, langfristig signifikant niedriger waren (**Online-Supplement Tabelle 1-3**). Dagegen war eine Ketoazidose bei Diabetesmanifestation mit einer schlechteren Langzeitprognose assoziiert [39-42]. Dazu zählen auch durch Ketoazidose verursachte Schäden am Gehirn (Diffusität und Volumenzunahme der weißen Substanz, Volumenabnahme der grauen Substanz), die mit kognitiven Störungen (Defizite in Erinnerung, Aufmerksamkeit, Intelligenzquotienten) verbunden sind [21, 43, 44]. Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass die Vermeidung einer Ketoazidose bei Diabetesmanifestation potenziell zu einer Reduktion von diabetischen Folgeerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen sowie kognitiven und neurologischen Defiziten beitragen kann. Weiterhin zeigen aktuelle Daten des Prospektiven Diabetes-Verlaufsregisters (DPV), an dem sich 495 Diabetes-Kliniken in Deutschland, Österreich, der Schweiz und Luxemburg beteiligen, dass Kinder mit einer Ketoazidose zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose in den nächsten 10 Jahren eine um 50% höhere Rate an weiteren Ketoazidose-Episoden aufweisen [8].

Zudem hatte mehr als die Hälfte (56%) der Kinder, bei denen in der Fr1da-Studie ein Typ-1-Diabetes-Frühstadium diagnostiziert wurde, zum Zeitpunkt der klinischen Diabetesdiagnose keine Krankheitssymptome [16]. Insbesondere beklagten nur 6,5% der Kinder einen Gewichtsverlust [45]. Im Gegensatz dazu wiesen altersentsprechende Kinder der Bayerischen Diabetesregister-Studie DiMelli, bei denen der klinische Typ-1-Diabetes ohne vorausgegangene Frühdiagnose aufgetreten war, in 91% der Fälle Symptome bei Manifestation auf, und 83% beklagten einen Gewichtsverlust [45]. Vergleichsdaten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte liefert eine aktuelle Analyse aus

dem Sächsischen Diabetesregister (**Tabelle 1**) [46]. Hier wiesen von 907 Kindern im Alter bis 10 Jahren mit neu manifestiertem Typ-1-Diabetes zum Zeitpunkt der Diagnose 333 Kinder (36,7%) eine Ketoazidose auf, darunter 116 (12,8%) mit einer schweren Ketoazidose (pH <7,1). Symptome wurden bei 96% der jungen Patienten festgestellt, und alle Kinder (100%) benötigten eine Hospitalisierung (mediane Verweildauer 11 Tage; Interquartilsbereich, IQR, 9 - 14 Tage). Kindern der Fr1da-Studie wiesen bei klinischer Manifestation dagegen eine signifikant niedrigere Hospitalisierungsrate (74%) auf, mit einer medianen Verweildauer von 8 Tagen (IQR 0 - 11 Tage).

II. Verbesserte Betazell-Funktion bei der klinischen Diabetesmanifestation und dadurch bessere Langzeitprognose.

Kinder, die an der Verlaufsbeobachtungsstudie TEDDY teilgenommen und einen klinisch-manifesten Typ-1-Diabetes entwickelt haben, hatten nach der Diagnose für mindestens 12 Monate höhere C-Peptidspiegel (d.h. eine bessere Betazell-Restfunktion), niedrigere HbA1c-Werte und einen geringeren Insulinbedarf [47]. Kinder aus der Fr1da-Studie mit bekanntem Typ-1-Diabetes-Frühstadium, hatten bei klinischer Diabetesmanifestation signifikant höhere C-Peptid-Spiegel und niedrigere HbA1c-Werte als altersentsprechende Kinder der DiMelli-Studie, die ohne vorherige Frühdiagnose erkrankt waren (**Tabelle 1**) [16].

Eine Restmenge an C-Peptid, also ein Funktionserhalt der Betazelle, wie er in der Fr1da-Studie gezeigt wurde, geht - zusammen mit einer rechtzeitig-begonnenen, adäquaten Insulintherapie - mit einer besseren Stoffwechselkontrolle (HbA1c), einem deutlich niedrigeren Risiko für diabetische Folgeschäden und Hypoglykämie und einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung einer Ketoazidose einher. Dieser bedeutende Zusammenhang wurde in großen klinischen Studien wiederholt nachgewiesen, unter anderem in den amerikanischen DCCT und EDIC-Studien [48-50]. Die DCCT-Studie zeigte bei Personen mit Typ-1-Diabetes in einer siebenjährigen Nachbeobachtungszeit den starken inversen Zusammenhang zwischen einem höheren C-Peptid zu Beginn der Studie und einem niedrigeren HbA1c-Wert, sowie einem niedrigeren Risiko für Retinopathie und schwere Hypoglykämie [49]. Verglichen wurden 138 Personen mit C-Peptid-Werten von 0,2-0,5 nmol/l (mittleres C-Peptid 0,317 nmol/l) und 274 Personen mit C-Peptid-Werten <0,2 nmol/l (mittleres C-Peptid 0,079 nmol/l). Pro 50% höherem C-Peptid bei Studienbeginn verringerte sich im Verlauf der HbA1c-Wert um durchschnittlich 0,07% (0,8 mmol/mol) ($P=0,0003$) und das Risiko einer Retinopathie und schweren Hypoglykämie um 12% ($P=0,003$) bzw. 8,2% ($P<0,0001$) [49].

Adjuvante Therapien, die nach klinischer Manifestation des Typ-1-Diabetes zusätzlich zur Behandlung mit Insulin erfolgen, könnten in der Zukunft ebenfalls zum längeren Erhalt der Betazell-Funktion beitragen [51].

III. Geringere psychische Belastung, wenn die Diabetesdiagnose rechtzeitig und ohne wesentliche Stoffwechselentgleisung erfolgt.

Die psychische Belastung der Eltern ist bei der Diagnose eines Typ-1-Diabetes-Frühstadiums signifikant geringer als bei einer klinischen Manifestation der Stoffwechselerkrankung ohne vorausgegangene Früherkennung, wie eine Auswertung der Fr1da- und DiMelli-Studiendaten zeigt [15]. Der initial leicht erhöhte PHQ-9 Depressionsscore nahm nach Frühdiagnose, Schulung und Monitoring ab und unterschied sich nach sechs Monaten nicht von der Belastung von Eltern gesunder Kinder. Sehr ähnliche Daten zeigt die BABYDIAB-Studie [52] und die Fr1dolin-Studie, bei der die psychische Belastung bei 52 Elternpaaren von Kindern mit Typ-1-Diabetes in Stadium 1 oder 2 sowie 367 Elternpaaren von Kindern mit erhöhten LDL-Cholesterinwerten untersucht wurde [53, 54].

Die initial erhöhte psychische Belastung der Eltern ging nach sechs Monaten auf das mittlere Niveau der Allgemeinbevölkerung zurück. Hohe elterliche Belastungen waren mit bereits vorliegenden individuellen Problemlagen assoziiert.

IV. Zugang zu einer präventiven Therapie mit Teplizumab (FDA zugelassen). Früherkennung durch Inselautoantikörper-Screening ist die einzige Möglichkeit, um Personen zu identifizieren, die von einer Therapie mit Teplizumab profitieren.

Das therapeutische Ziel einer Teplizumab-Behandlung bei Typ-1-Diabetes im Stadium 2 besteht darin, den Autoimmunprozess zu unterbrechen und dadurch die Zerstörung der Betazellen aufzuhalten. Der monoklonale Antikörper bindet das CD3-Oberflächenantigen auf T-Lymphozyten und führt zu einer vorübergehenden Deaktivierung CD3-positiver Zellen, einschließlich der unerwünschten autoreaktiven Effektor-T-Zellen, und in Folge zu einem erhöhten Anteil regulatorischer T-Zellen im peripheren Blut. Der Wirkstoff Teplizumab (Medikamentenname Tziel) wurde im November 2022 in den USA zur Verzögerung einer klinischen Diabetesmanifestation zugelassen. Die Zulassung basiert auf einer Studie, die mit einer Kurzzeitbehandlung mit dem monoklonalen anti-CD3-Antikörper Teplizumab (einmaliger 14-tägiger Infusionszyklus) die Entwicklung des klinisch-manifesten Diabetes bei Kindern ab 8 Jahren und jungen Erwachsenen mit einem Typ-1-Diabetes-Frühstadium und bereits bestehender Dysglykämie (Stadium 2) um durchschnittlich 3 Jahre verzögern konnte [55, 56]. Auch die Betazell-Restfunktion (C-Peptid) war deutlich höher unter Teplizumab-Behandlung. Das zeigen insgesamt sechs abgeschlossene Studien im Stadium 2 oder 3 der Typ-1-Diabetes-Erkrankung [56-61]. Die Anwendung von Teplizumab ist mit Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen verbunden, einschließlich Prämedikation und Überwachung auf Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms. Häufigste Nebenwirkungen (>10%) sind Lymphopenie (73%), Rötung und Hautausschlag (36-48%), Anämie (27%), Leukopenie (21%), und Kopfschmerzen (11%). Bisher wurden 800 Personen mit Typ-1-Diabetes mit Teplizumab behandelt. In den Studien traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Die meisten Nebenwirkungen wurden als moderat und transient eingestuft und erforderten keine Dosisanpassung. Bisher gibt es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Langzeitrisiko von Infektionen oder malignen Erkrankungen (1.500 Patientenjahre und bis 7 Jahre Verlaufsbeobachtung nach Behandlung).

Andere immun-basierte Therapien wie die antigen-spezifische Immuntherapie mit oralem Insulin [62, 63], sowie eine Therapie mit Hydroxychloroquin [64] oder Abatacept (Orencia) [65] haben nicht zu einer signifikanten Verzögerung der Diabetesmanifestation geführt, wobei all diese Therapien im Frühstadium 1 des Typ-1-Diabetes (nicht wie Teplizumab im Stadium 2) geprüft wurden.

Potenzielle Nachteile der Früherkennung von Typ-1-Diabetes

Das Screening auf Inselautoantikörper zur Erkennung von Kindern mit einem präsymptomatischen Frühstadium des Typ-1-Diabetes wird aus verschiedenen Gründen auch kritisch diskutiert:

- Das Screening betrifft Kinder, die noch nicht selbst über ihre Teilnahme entscheiden können.
- Einmal erlangte Kenntnisse über das Vorliegen eines Typ-1-Diabetes-Frühstadiums können nicht wieder rückgängig gemacht werden. Das Recht auf Nichtwissen muss beachtet und in Aufklärungsgesprächen darauf hingewiesen werden.
- Es kann nicht sicher vorhergesagt werden, wann sich bei einem positiv gescreenten Kind die Stoffwechselerkrankung klinisch manifestieren wird.
- Derzeit steht keine Behandlung zur Verfügung, um die Stoffwechselerkrankung zu verhindern.

Ein positives Screening-Ergebnis kann mit negativen Konsequenzen verbunden sein. Durch das Wissen um das Vorliegen eines Typ-1-Diabetes-Frühstadiums könnten mehr oder weniger unbeschwerte Jahre verlorengehen. Etwa 25% der Kinder mit einem Typ-1-Diabetes-Frühstadium werden auch 10 Jahre nach Diagnose noch keinen klinischen Typ-1-Diabetes entwickelt haben [32]. Während der Wartejahre könnten das Denken und Handeln der Eltern durch Sorge, Vorsicht, besondere Aufmerksamkeit und zusätzlichen Aufwand geprägt sein. Diese Unsicherheit kann sich auf die Kinder übertragen und sie langfristig emotional beeinträchtigen. Hinzu kommen regelmäßige Selbstkontrollen und Arztbesuche mit unangenehmen Blutentnahmen und Untersuchungen, die den Kindern altersgemäß erklärt werden müssen. Für die Kinder stehen diese Kontrollen und ärztliche Untersuchungen sowie die spürbare Sorge ihrer Eltern im Vordergrund. Dies könnte sich ungünstig auf die Lebensqualität und die psychische Entwicklung der Kinder auswirken. Schließlich könnten einige Eltern auch versuchen, den Ausbruch der Stoffwechselerkrankung bei ihrem Kind selbst aktiv zu verhindern, z.B. durch unverhältnismäßige Ernährungsregeln, den Verzicht auf Kontakte zu Gleichaltrigen oder den Einsatz von ungeeigneten alternativen oder schulmedizinischen Medikamenten oder nichtpharmazeutischen Interventionen.

Ein negatives Screening-Ergebnis kann ebenfalls mit Risiken verbunden sein. Durch die vermeintliche Sicherheit könnten Eltern die ersten Symptome eines klinisch-manifesten Typ-1-Diabetes bei ihrem Kind nicht wahrnehmen oder fehlinterpretieren. Dadurch wäre die Gefahr einer diabetischen Ketoazidose für diese kleine Gruppe von Kindern erhöht.

Eltern müssen deshalb vor der Teilnahme ihres Kindes an einem Screening über dessen Ziele und damit verbundene Chancen und Risiken aufgeklärt werden. Sie sollten der Teilnahme nach reiflicher Überlegung und Abwägung aller Argumente zustimmen oder sie ablehnen können. Ein positives Screening-Ergebnis muss durch eine ausführliche Aufklärung der Eltern über die Situation des Kindes sowie über sinnvolle und ungeeignete Maßnahmen ergänzt werden. Diese sollte strukturiert, umfassend und orientiert an den Fragen und Interessen der Eltern individuell durch ein entsprechend trainiertes und erfahrenes Team erfolgen.

Eine psychische Belastung der Eltern durch die Diagnose eines Typ-1-Diabetes-Frühstadiums muss berücksichtigt und die Bewältigung der oft unerwarteten Nachricht durch die Eltern muss, falls erforderlich, unterstützt werden. Emotionale Belastungen, Ängste und depressive Symptome können mit validierten Fragebögen zeitnah erfasst und eine strukturierte Beratung angeboten werden [15, 54]. Die psychischen Belastungen der Eltern sind bei der Diagnose erhöht, jedoch nur bei wenigen Personen klinisch relevant. Die Belastung ist jedoch meist nicht auf die Diagnose eines frühen Diabetesstadiums, sondern vor allem auf vorbestehende gesundheitliche oder sozioökonomische Belastungen zurückzuführen. Über die Zeit und bei entsprechend qualifizierter Beratung nimmt die psychische Belastung der Eltern ab und unterscheidet sich nicht vom Niveau der Allgemeinbevölkerung. Relevante psychische Belastungen treten vor allem bei Müttern und selten bei Vätern mit bereits bekannter Angststörung, Depression oder hoher psychosozialer Belastung auf [54, 66]. Eine qualifizierte, langfristige Betreuung der Familien trägt dazu bei, die spätere psychische Belastung bei Manifestation des klinischen Typ-1-Diabetes zu reduzieren.

Kosten der Frühdiagnostik

Eine Analyse der Kosten der Früherkennungsuntersuchung im Rahmen der Fr1da-Studie ergab einen Betrag von etwa 28 Euro pro Kind [67]. Sollte das Screening in die medizinische Regelversorgung aufgenommen werden, wurde prognostiziert, dass sich der Betrag auf etwa 22 Euro pro Kind reduzieren könnte [67]. Die Kostenanalyse berücksichtigte sowohl die Aufklärung und Blutabnahme durch den Kinder- und Jugendarzt, und die Verarbeitung und Analyse der Blutproben, als auch die Befundmitteilung. Ebenso enthalten waren die Ausgaben für Tests zur Einschätzung der Betazell-

Funktion (OGTT) und der Qualität der Stoffwechseleinstellung (HbA1c) sowie für eine Schulung zur Prävention und Beratung für betroffene Kinder und deren Familien.

Schritte der Implementierung

Wichtige Schritte für die Implementierung eines Screenings in Deutschland sind erstens die Fortbildung der Kinder- und Jugendärzte, die über das Screening aufklären sollen. In der Fr1da-Studie in Bayern erfolgte diese über regelmäßige Informationsveranstaltungen und Vorträge bei den Qualitätszirkeln. Zweitens müssen einzelne wenige überregionale Laboratorien etabliert werden, die ähnlich wie beim Neugeborenen-Screening die Testung durchführen. Eventuell könnte die Testung sogar von den Neugeborenen-Screening-Laboren durchgeführt werden. Drittens müssen regionale Kapazitäten für Schulung und Betreuung der Kinder mit einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes sichergestellt werden. Derzeit erkranken in Deutschland jedes Jahr etwa 3200 Kinder und Jugendliche neu an klinischem Typ-1-Diabetes. Bei einem zweifachen Screening im Alter von 2 und 6 Jahren werden zunächst zusätzlich pro Jahr etwa 2900 Kinder mit einem Typ-1-Diabetes-Frühstadium diagnostiziert (basierend auf einer Schätzung von ca. 800.000 Kindern wohnhaft in Deutschland pro Zeitpunkt und einer Teilnehmerate von 90%), die mit den Jahren die spontanen Diagnosen zu großen Teilen ersetzen. Obwohl die Betreuung von Kindern mit Frühstadium deutlich weniger Ressourcen bedarf und auch die klinischen Manifestationen milder verlaufen, wird eine Ausweitung der vorhandenen Kapazitäten wahrscheinlich notwendig sein, um den Versorgungsbedarf bei einem populationsbasierten Screening abzudecken.

Empfehlung – Zusammenfassende Schlussfolgerung

Der Vorteil einer Diabetesfrüherkennung durch Inselautoantikörper-Screening muss gegenüber den Nachteilen abgewogen werden. Nachteile einer frühen Diagnose liegen in der möglichen Vorverlagerung der Konfrontation mit einer chronischen Erkrankung, die zu einer vermehrten psychischen Belastung führen kann. Gleichzeitig muss aber betont werden, dass die chronische Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes zu diesem Zeitpunkt bereits latent vorliegt und weiter voranschreitet. Deshalb muss ein wichtiger Bestandteil von Früherkennungsuntersuchung die Aufklärung und die Freiwilligkeit der Teilnahme sein.

Die oben beschriebenen Vorteile einer Früherkennung sprechen in Abwägung gegenüber den potenziellen Risiken aus unserer Sicht eindeutig dafür, die Aufklärung über die Möglichkeit und das konkrete Angebot der Früherkennung des Typ-1-Diabetes in die Regelversorgung von Kindern aufzunehmen. Die von Wilson und Jungner in einem WHO-Bericht von 1968 definierten und danach modifizierten Entscheidungskriterien über die Angemessenheit eines Screenings sehen wir für ein Inselautoantikörper-Screening zur Früherkennung von Typ-1-Diabetes bei Kindern als weitestgehend erfüllt an (**Tabelle 3**) [68, 69].

Ein zweimaliges Screening hat die beste Sensitivität und den besten Vorhersagewert, wenn es im Alter von 2 und 6 Jahren durchgeführt wird. Für ein einmaliges Screening ist im Alter von 4 Jahren die Sensitivität und der Vorhersagewert am höchsten. Kinder und Jugendliche mit einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes müssen in spezialisierten Diabeteseinrichtungen zusätzlich zur fachärztlichen Versorgung durch die betreuende Kinderärztin bzw. den Kinderarzt mitbehandelt werden. Dabei sind strukturierte Schulung, qualifizierte Aufklärung, Beratung zum Umgang mit dem Wissen um den Diabetes und Monitoring wichtige Bestandteile der frühen Behandlung.

Ein Glukosetoleranztest und die Bestimmung des HbA1c-Wertes sind im Frühstadium wichtige Parameter zur Stadieneinteilung und zur Einschätzung des Zeitpunkts der klinischen Manifestation. Durch eine Blutzuckerüberwachung (Monitoring: Glukose, HbA1c, ggf. OGTT, kontinuierliche Glukosemessung, je nach Stadium alle 3 - 24 Monate) kann die Stoffwechsellage (Ketoazidose) verhindert und der optimale Zeitpunkt einer Insulintherapie erkannt werden [70]. Dadurch können Krankenhausaufenthalte vermieden bzw. verkürzt werden. Die Früherkennung eröffnet den Zugang zu aktuell und zukünftig verfügbaren präventiven und therapeutischen Optionen, sobald diese in Europa/Deutschland zugelassen werden.

Insgesamt besteht ein großer, bisher noch unzureichend erfüllter Bedarf an krankheitsmodifizierenden Therapien und präventiven Optionen bei Typ-1-Diabetes. Die Zulassung innovativer Antikörpertherapien, die zunehmend bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden, eröffnen erstmals neue therapeutische Optionen, von denen Teplizumab in der Behandlung des präsymptomatischen Frühstadiums (Stadium 2) des Typ-1-Diabetes, für das es bisher keine anderen Therapieoptionen gibt, ein erstes Beispiel ist. Es ist die erste zugelassene Immuntherapie der Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes, mit der es gelingen kann, die Manifestation der chronischen Stoffwechselerkrankung zu verzögern. Nach klinischer Manifestation steht, wie bisher auch, allen Betroffenen die Insulintherapie zur Verfügung, die - je früher im Verlauf der Erkrankung sie begonnen wird - zu einer anhaltend verbesserten Stoffwechsellage führt.

Das Positionspapier „Früherkennung von Typ-1-Diabetes durch Inselautoantikörper-Screening“ wird von folgenden Personen aus wissenschaftlichen und medizinischen Einrichtungen getragen:

Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler, Prof. Dr. Peter Achenbach, Prof. Dr. Sandra Hummel (Helmholtz Munich, Institut für Diabetesforschung; Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München), Dr. Christiane Winkler, Dr. Florian Haupt, Dr. Melanie Gündert (Helmholtz Munich, Institut für Diabetesforschung), Prof. Dr. Martin Hrabe de Angelis (Helmholtz Munich; Technische Universität München), Prof. Dr. Olga Kordonouri, Dr. Thekla von dem Berge (Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT), Prof. Dr. Karin Lange (Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie), Prof. Dr. Reinhard Berner, Dr. Gita Gemulla (Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden), Prof. Dr. Ezio Bonifacio, Dr. Angela Hommel (Center for Regenerative Therapies Dresden, Technische Universität Dresden), Prof. Dr. Michele Solimena (Technische Universität Dresden), Prof. Dr. Julia Hauer, PD Dr. Katharina Warncke (Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, München Klinik und Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München), Dr. Désirée Dunstheimer (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderdiabetologie, Universitätsklinikum Augsburg), Dr. Leonie Weber, Monika Sattelberger (Kinderklinikum Kempten), Dr. Uwe Ermer (Ameos Klinikum St. Elisabeth Neuburg), Dr. Marina Sindichakis (Kinderklinik/Kinderdiabetologie Traunstein KSOB), Dr. Sonja Braig (Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Bayreuth GmbH), Dr. Nicole Nellen-Hellmuth (MVZ Leopoldina Schweinfurt, Kinder- und Jugenddiabetologie), Dr. Susanne Brämwig (RoMed Klinikum Rosenheim – Klinik für Kinder- und Jugendmedizin/ Kinderdiabetologie), Dr. Anja Lorrmann (KJF Klinik Josefinum GmbH Augsburg), Dr. Dominik Ewald (Kinder- und Jugendarzt, Regensburg; Landesvorsitzender BVKJ Bayern), Dr. Gabi Haus (Kinder- und Jugendärztin, München; 1. stellv. Landesvorsitzende BVKJ Bayern), Dr. Michael Hubmann (Kinder- und Jugendarzt, Zirndorf; 2. stellv. Landesvorsitzender BVKJ Bayern; designierter Präsident des BVKJ), Dr. Michael Kandler (Kinder- und Jugendarzt, Nürnberg; Vorsitzender PaedNetz Bayern e.V.), Dr. Philip Wintermeyer (Kinder- und

Jugendarzt, München; Stellv. Vorsitzender PaedNetz Bayern e.V.), Dr. Otto Laub (Kinder- und Jugendarzt, Rosenheim; Ehemals Vorsitzender PaedNetz Bayern e.V.)

Das Positionspapier wird unterstützt durch:

Sandra Schneller, Bundesvorsitzende des Deutschen Diabetiker Bund e.V.

Klaus Holetschek, Staatsminister im Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege

Literatur

1. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care* 2022; 45: 1762-1771. doi:10.2337/dc21-0969
2. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 226-238. doi:10.1016/S2213-8587(19)30412-7
3. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107842. doi:10.1016/j.diabres.2019.107842
4. Kamrath C, Monkemoller K, Biester T et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA* 2020; 324: 801-804. doi:10.1001/jama.2020.13445
5. Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsman JM et al. Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: an international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 786-794. doi:10.1016/S2213-8587(22)00246-7
6. Alonso GT, Coakley A, Pyle L et al. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. *Diabetes Care* 2020; 43: 117-121. doi:10.2337/dc19-0428
7. Rawshani A, Sattar N, Franzen S et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392: 477-486. doi:10.1016/S0140-6736(18)31506-X
8. Karges B, Prinz N, Placzek K et al. A Comparison of Familial and Sporadic Type 1 Diabetes Among Young Patients. *Diabetes Care* 2021; 44: 1116-1124. doi:10.2337/dc20-1829
9. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care* 2004; 27: 1399-1404. doi:10.2337/diacare.27.6.1399
10. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 2011; 34: 2347-2352. doi:10.2337/dc11-1026
11. Winkler C, Schober E, Ziegler AG et al. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 308-313. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00829.x
12. Jacobsen LM, Vehik K, Veijola R et al. Heterogeneity of DKA Incidence and Age-Specific Clinical Characteristics in Children Diagnosed With Type 1 Diabetes in the TEDDY Study. *Diabetes Care* 2022; 45: 624-633. doi:10.2337/dc21-0422
13. Wentworth JM, Oakey H, Craig ME et al. Decreased occurrence of ketoacidosis and preservation of beta cell function in relatives screened and monitored for type 1 diabetes in Australia and New Zealand. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1594-1601. doi:10.1111/pedi.13422
14. Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 314-319. doi:10.1111/pedi.12541

15. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 2020; 323: 339-351. doi:10.1001/jama.2019.21565
16. Hummel S, Carl J, Friedl N et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia* 2023; 66: 1633-1642. doi:10.1007/s00125-023-05953-0
17. Spiekerkötter U, Krude H. Target diseases for neonatal screening in Germany - challenges for treatment and long-term care. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 306-316. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0075
18. Sassmann H, Kim-Dorner SJ, Berndt V et al. Understanding Daily, Emotional, and Physical Burdens and Needs of Parents Caring for Children with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res* 2022; 2022: 9604115. doi:10.1155/2022/9604115
19. Lachin JM, Bebu I, Nathan DM et al. The Beneficial Effects of Earlier Versus Later Implementation of Intensive Therapy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44: 2225-2230. doi:10.2337/dc21-1331
20. de Wit M, Gajewska KA, Goethals ER et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1373-1389. doi:10.1111/pedi.13428
21. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 2014; 37: 1554-1562. doi:10.2337/dc13-1904
22. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1964-1974. doi:10.2337/dc15-1419
23. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45: S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
24. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1175-1187. doi:10.1111/pedi.13410
25. Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E et al. Definition, classification, diagnostics and differential diagnostics of diabetes mellitus: update 2022. *Diabetol Stoffwechs* 2022; 17 (S02): S98-S110. doi:10.1055/a-1789-5615
26. Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F et al. Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening. *Diabetologia* 2022; 65: 2121-2131. doi:10.1007/s00125-022-05780-9
27. Raab J, Haupt F, Scholz M et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ Open* 2016; 6: e011144. doi:10.1136/bmjopen-2016-011144
28. Amoroso M, Achenbach P, Powell M et al. 3 Screen islet cell autoantibody ELISA: A sensitive and specific ELISA for the combined measurement of autoantibodies to GAD(65), to IA-2 and to ZnT8. *Clin Chim Acta* 2016; 462: 60-64. doi:10.1016/j.cca.2016.08.013
29. Ziegler AG, Haupt F, Scholz M et al. 3 Screen ELISA for High-Throughput Detection of Beta Cell Autoantibodies in Capillary Blood. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 687-693. doi:10.1089/dia.2016.0199
30. Bonifacio E, Weiss A, Winkler C et al. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Diabetes Care* 2021; 44: 2260-2268. doi:10.2337/dc20-2122
31. Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 589-596. doi:10.1016/S2213-8587(22)00141-3
32. Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473-2479. doi:10.1001/jama.2013.6285

33. Vehik K, Lynch KF, Schatz DA et al. Reversion of beta-Cell Autoimmunity Changes Risk of Type 1 Diabetes: TEDDY Study. *Diabetes Care* 2016; 39: 1535-1542. doi:10.2337/dc16-0181
34. Miller KM, Foster NC, Beck RW et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2015; 38: 971-978. doi:10.2337/dc15-0078
35. Dehn-Hindenberga A, Sassmann H, Berndt V et al. Long-term Occupational Consequences for Families of Children With Type 1 Diabetes: The Mothers Take the Burden. *Diabetes Care* 2021; 44: 2656-2663. doi:10.2337/dc21-0740
36. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Gesundheit der Vorschulkinder in Bayern: Ergebnisse der Schuleingangsuntersuchung zum Schuljahr 2014/2015. https://www.lgl.bayern.de/publikationen/gesundheit/doc/schuleingangsuntersuchung_2014_2015.pdf. Published August 2017. Accessed December 30, 2019.
37. Karges B, Neu A, Hofer SE et al. [Frequency and influencing factors of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents--a long-term study between 1995 and 2009]. *Klin Padiatr* 2011; 223: 70-73. doi:10.1055/s-0030-1269884
38. Segerer H, Wurm M, Grimsman JM et al. Diabetic Ketoacidosis at Manifestation of Type 1 Diabetes in Childhood and Adolescence-Incidence and Risk Factors. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 367-372. doi:10.3238/arztebl.m2021.0133
39. Duca LM, Wang B, Rewers M et al. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care* 2017; 40: 1249-1255. doi:10.2337/dc17-0558
40. Fredheim S, Johannesen J, Johansen A et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia* 2013; 56: 995-1003. doi:10.1007/s00125-013-2850-z
41. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 172-179. doi:10.1111/pedi.12809
42. Lundgren M, Jonsdottir B, Elding Larsson H et al. Effect of screening for type 1 diabetes on early metabolic control: the DiPiS study. *Diabetologia* 2019; 62: 53-57. doi:10.1007/s00125-018-4706-z
43. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 2768-2775. doi:10.2337/dc20-0187
44. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in young children with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab* 2023; 6: e412. doi:10.1002/edm2.412
45. Hummel S, Friedl N, Winkler C et al. Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. Reply to Schneider J, Gemulla G, Bonifacio E et al. *Diabetologia* 2023; 66: 2389-2390. doi:10.1007/s00125-023-06017-z
46. Schneider J, Gemulla G, Kiess W et al. Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. *Diabetologia* 2023; 66: 2387-2388. doi:10.1007/s00125-023-05999-0
47. Steck AK, Larsson HE, Liu X et al. Residual beta-cell function in diabetes children followed and diagnosed in the TEDDY study compared to community controls. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 794-802. doi:10.1111/pedi.12485
48. Steffes MW, Sibley S, Jackson M et al. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 832-836. doi:10.2337/diacare.26.3.832
49. Lachin JM, McGee P, Palmer JP et al. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 2014; 63: 739-748. doi:10.2337/db13-0881
50. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Hitt S et al. Residual beta cell function in long-term type 1 diabetes associates with reduced incidence of hypoglycemia. *J Clin Invest* 2021; 131. doi:10.1172/JCI143011

51. Forlenza GP, McVean J, Beck RW et al. Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329: 990-999. doi:10.1001/jama.2023.2064
52. Hummel M, Ziegler AG, Roth R. Psychological impact of childhood islet autoantibody testing in families participating in the BABYDIAB study. *Diabet Med* 2004; 21: 324-328. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01142.x
53. Kordonouri O, Lange K, Boettcher I et al. New approach for detection of LDL-hypercholesterolemia in the pediatric population: The Fr1dolin-Trial in Lower Saxony, Germany. *Atherosclerosis* 2019; 280: 85-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.011
54. Müller I, Galuschka L, Marquardt E et al. Wohlbefinden von Eltern der Kinder aus der Fr1dolin-Früherkennungsstudie in Niedersachsen/Hamburg. *Diabetol Stoffwechs* 2021; 16 (S01): S59. doi:10.1055/s-0041-1727484
55. Herold KC, Bundy BN, Long SA et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 603-613. doi:10.1056/NEJMoa1902226
56. Sims EK, Bundy BN, Stier K et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med* 2021; 13: eabc8980. doi:10.1126/scitranslmed.abc8980
57. Hagopian W, Ferry RJ, Jr., Sherry N et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protege trial. *Diabetes* 2013; 62: 3901-3908. doi:10.2337/db13-0236
58. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes* 2013; 62: 3766-3774. doi:10.2337/db13-0345
59. Herold KC, Gitelman SE, Willi SM et al. Teplizumab treatment may improve C-peptide responses in participants with type 1 diabetes after the new-onset period: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2013; 56: 391-400. doi:10.1007/s00125-012-2753-4
60. Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P et al. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia* 2019; 62: 655-664. doi:10.1007/s00125-018-4786-9
61. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L et al. Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2023 (Epub Oct 18). doi:10.1056/NEJMoa2308743
62. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial—Type 1. *Diabetes Care* 2005; 28: 1068-1076. doi: 10.2337/diacare.28.5.1068
63. Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group; Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients with Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 1891-1902. doi: 10.1001/jama.2017.17070
64. Libman I, Bingley PJ, Becker D et al. Hydroxychloroquine in Stage 1 Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2023; 46: 2035-2043. doi: 10.2337/dc23-1096
65. Russell WE, Bundy BN, Anderson MS et al. Abatacept for Delay of Type 1 Diabetes Progression in Stage 1 Relatives at Risk: A Randomized, Double-Masked, Controlled Trial. *Diabetes Care* 2023; 46: 1005-1013. doi: 10.2337/dc22-2200
66. Lange K. Früherkennungsuntersuchungen zum Typ-1-Diabetes aus psychologischer Sicht. *Diabetologe* 2018; 14: 250-256. doi:10.1007/s11428-018-0339-6
67. Karl FM, Winkler C, Ziegler AG et al. Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care* 2022; 45: 837-844. doi:10.2337/dc21-1648
68. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968. (Public Health Paper Number 34.)
69. Brindle P, Fahey T. Primary prevention of coronary heart disease. *BMJ* 2002; 325: 56-57. doi: 10.1136/bmj.325.7355.56

70. Hendriks AEJ, Marcovecchio ML, Besser REJ et al. Clinical care advice for monitoring of islet autoantibody positive individuals with presymptomatic type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40: e3777. doi: 10.1002/dmrr.3777

Abbildungslegenden:

Abbildung 1. Schematische Darstellung zur Pathogenese und Stadieneinteilung des Typ-1-Diabetes (Abbildung basiert auf Daten aus [70]). Basierend auf einer genetischen Prädisposition kann es zum Auftreten von Autoimmunität gegen die Betazellen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse kommen (Inselautoimmunität). Der bestätigt-positive Nachweis von Autoantikörpern im Blut, die gegen mehrere, verschiedene Betazell-Antigene gerichtet sind (multiple Inselautoantikörper), kennzeichnet bei Personen, die noch keine Diabetessymptome aufweisen, das Vorliegen eines Typ-1-Diabetes im Frühstadium. Das Frühstadium kann mit Normoglykämie (Stadium 1) oder Dysglykämie (Stadium 2) verbunden sein. Personen mit einem präsymptomatischen Frühstadium entwickeln über einen individuell-variablen Zeitraum hinweg einen klinischen Typ-1-Diabetes mit Hyperglykämie (Stadium 3), die unbehandelt zum Auftreten von Diabetessymptomen führt. Die Progressionsrate kann durch immunologische und metabolische Tests eingeschätzt werden. *Hohes Risiko für schnelle Progression zu Stadium 3 [26]

Abbildung 2. Die kumulative Inzidenz für klinischen Typ-1-Diabetes (Stadium 3 T1D) ist als Kurve für Kinder in Bayern bis zum Alter von 12 Jahren dargestellt. Die schattierte Fläche unterhalb der Kurve beschreibt den Anteil der erkrankten Kinder (80% bis zum Alter von 15 Jahren), die durch Inselautoantikörper-Screening im Alter von 2 und 6 Jahren bereits vor der klinischen Manifestation im präsymptomatischen Frühstadium des Typ-1-Diabetes (Stadium 1 und 2) erkannt werden können. Anonymisierte Daten von 1.181.878 Kindern, die zwischen 2010 und 2018 geboren sind, wurden freundlicherweise von der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns (KVB) für diese Analyse zur Verfügung gestellt.

Genetische Prädisposition für Inselautoimmunität

Inselautoimmunität

Immun-
aktivierung

Einzelne Insel-
autoantikörper
positiv

Frühstadium des Typ-1-Diabetes

Stadium 1

- Normoglykämie
- Multiple Insel-
autoantikörper positiv

Stadium 2

- Dysglykämie
- Inselautoantikörper
(meist multiple) positiv

Klinischer Typ-1-Diabetes

Stadium 3

- Hyperglykämie
- Inselautoantikörper
können negativ sein

Präsymptomatisch

Stadium 1a

1b*

Stadium 2*

Symptomatisch

3a

Stadium 3b

