

## „Fr1da“ – Bayernweites Screening zur Früherkennung eines Typ 1 Diabetes nun ergänzt durch eine Insulin-Interventionsstudie zur Prävention

Puff R, Raab J, Haupt F, Winkler C, Warncke K, Beyerlein A, Peplow C, Scholz M, Matzke C, Strauss E, Ramminger C, Stock J, Knopff A, Löbner S, Weininger K, Wittich S, Zillmer S, Assfalg R, Achenbach P, Ziegler AG

### **Zusammenfassung:**

*Die Diagnose Typ 1 Diabetes wird bei einem Drittel aller betroffenen Kinder und Jugendlichen erst mit dem Auftreten einer lebensbedrohlichen Ketoazidose gestellt. Dies könnte durch eine frühzeitige Untersuchung auf Inselautoantikörper im Blut vermieden werden. Wie erste Ergebnisse der populationsbasierten „Fr1da“-Studie in Bayern zeigen, würden insbesondere auch Kinder ohne familiäres Typ 1 Diabetesrisiko von der Einführung eines regulären Diabetesfrüherkennungstests profitieren. Für Kinder, die im Rahmen der „Fr1da“-Studie mit einem Frühstadium dieser chronischen Autoimmunerkrankung diagnostiziert wurden, startet zudem in diesen Tagen die Fr1da-Insulin-Interventionsstudie zur Prävention des klinisch manifesten Typ 1 Diabetes.*

In Deutschland sind derzeit 30.000 Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren an Typ 1 Diabetes erkrankt [1]. Die Diagnose trifft die meisten Familien völlig unerwartet und häufig erst dann, wenn der fortgeschrittene Insulinmangel zum Auftreten typischer Diabetessymptome wie beispielsweise ein vermehrtes Durstgefühl führt [2]. Wie internationale Langzeitstudien an mehr als 13.000 prädisponierten Kindern zeigten, kündigt sich die Autoimmunerkrankung jedoch meist schon Monate bis Jahre vor den ersten Symptomen durch die Entstehung von Inselautoantikörper (IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A) an [3]. Je nach vorhandener Glukosetoleranz können drei Frühstadien des Typ 1 Diabetes unterschieden werden (Abb. 1) [4, 5].

### **Warum sollte man Kinder auf Inselautoantikörper testen?**

Da Typ 1 Diabetes bereits in einem frühen, asymptomatischen Krankheitsstadium durch das Vorhandensein multipler Inselautoantikörper im Blut gekennzeichnet ist, könnten mittels einer frühzeitigen Immundiagnostik schwere Stoffwechsellstörungen als Folge von

Hyperglykämien verhindert, die Hospitalisierungsrate gesenkt und Familien rechtzeitig auf eine spätere Insulintherapie vorbereitet werden [6]. Dies ist Ziel der „Fr1da“-Studie, welche in Bayern das weltweit erste bevölkerungsweite Screening zur Frühdiagnose des Typ 1 Diabetes durchführt. Da die Inzidenz für Inselautoimmunität insbesondere um das 2. Lebensjahr erhöht ist und die Rate für Typ 1 Diabetes bei Kleinkindern unter fünf Jahren besonders stark zunimmt, wird das Screening allen Kindern im Alter von zwei bis fünf Jahren angeboten [3, 4]. Seit Beginn dieses Jahres haben bereits mehr als 33.000 Familien am Diabetesfrüherkennungstest teilgenommen und ließen ihre Kinder im Rahmen einer regulären Vorsorgeuntersuchung (U7 bis U9) auf das Vorliegen eines Typ 1 Diabetes untersuchen (Abb. 2). Dabei wurde bisher bei etwa 0,4% aller Kinder ein Frühstadium des Typ 1 Diabetes diagnostiziert. Ein Großteil (>80%) dieser Kinder zeigte im OGTT (oraler Glukose-Toleranztest) noch keinerlei Auffälligkeiten, während bei weniger als 10% schon ein manifester Diabetes vorlag. Etwa 90% der Kinder mit einem frühen Diabetesstadium hatte keinen erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes. Diese ersten Studiendaten verdeutlichen, dass insbesondere Kinder aus Familien ohne Typ 1 Diabetes vom Screening profitieren.

### **Diagnose „Frühstadium Typ 1 Diabetes“ – Was nun?**

Die frühe Erkennung eines Typ 1 Diabetes bietet betroffenen Familien die Möglichkeit einer optimalen Betreuung und frühen Behandlung. In 16 pädiatrischen Diabeteszentren in Bayern wird ihnen ein strukturiertes Vorsorgeprogramm angeboten, welches explizit für „Fr1da“ entwickelt und bisher von nahezu allen Familien angenommen wurde. Es beinhaltet eine Diabetesschulung, in denen Familien u.a. mit den diabetestypischen Symptomen und dem regelmäßigen Messen des Urin- oder Blutzuckerwertes vertraut gemacht werden, sowie eine Verlaufsbetreuung der Kinder durch Diabetesexperten. Zur Vermeidung psychologischer Belastungsstörungen wird den Eltern zusätzlich eine psychologische Unterstützung zur Verarbeitung der Diagnose angeboten. Insbesondere Familien aus der Allgemeinbevölkerung, die bisher noch keine Erfahrung mit Typ 1 Diabetes hatten, könnten davon profitieren.

### **Die Fr1da-Insulin-Interventionsstudie**

Die bayernweite Früherkennung des Typ 1 Diabetes ermöglicht die Erprobung von Präventionsstudien zum Erhalt der Betazellfunktion und Verhinderung der

Krankheitsprogression hin zu einem insulinpflichtigen Typ 1 Diabetes. Als ein vielversprechender Ansatz zur Prävention des Typ 1 Diabetes werden seit einigen Jahren neue antigenbasierte Therapien geprüft [7, 8]. Ähnlich wie bei einer Desensibilisierung bei allergischen Erkrankungen soll hierbei das Immunsystem durch Gabe eines bestimmten Antigens moduliert und im Fall des Typ 1 Diabetes eine autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas verhindert werden [9]. Da Insulinautoantikörper (IAA) den anderen Autoantikörpern als subklinische Marker meist vorausgehen, gilt Insulin als das hoffnungstragende Schlüsselantigen, welches über die Schleimhäute von Mund oder Nase appliziert die immunologische Toleranz wiederherstellen soll [10]. Erste erfolgversprechende Ergebnisse stammen aus der internationalen Pilotstudie „*Pre-POINT*“. Diese Primärpräventionsstudie zeigte bei gesunden, Inselautoantikörpernegativen Kindern mit hohem Typ 1 Diabetesrisiko, dass eine „Impfung“ mit oralem Insulin in einer täglichen Dosis von bis zu 67,5 mg keine Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Hypoglykämien hervorruft und das Immunsystem aktiv im Sinne einer tolerogenen Immunregulation beeinflussen könnte [11].

An diesen ersten Erfolg anknüpfend soll nun Kindern mit Frühstadium Typ 1 Diabetes und einer noch normalen Glukosetoleranz im OGTT eine orale Insulinbehandlung zur Desensibilisierung angeboten werden (Abb. 2). In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten „*Fr1da-Insulin-Interventionsstudie*“ werden die Kinder über einen Zeitraum von 12 Monaten einmal täglich mit dem Studienmedikament (Insulin bzw. Placebo), oral in Pulverform, behandelt. Die tägliche Insulindosis beträgt in den ersten drei Monaten 7,5 mg und wird für die darauf folgenden neun Monate auf die in „*Pre-POINT*“ effektivste Dosis von täglich 67,5 mg Insulin gesteigert. Über die Mund- und Darmschleimhaut resorbierte Insulinpeptide sollen eine protektive Immunantwort gegenüber dem Insulin induzieren und dadurch die Progression zum klinisch manifesten Typ 1 Diabetes stoppen.

Aus früheren Studien ist bekannt, dass Vitamin D eine wichtige Rolle im Immunsystem spielt und Kinder in einem frühen Stadium (1 bis 3) des Typ 1 Diabetes einen relativen Vitamin D-Mangel im Vergleich zu gesunden Kindern aufweisen [12-14]. Um eine vergleichbare Ausgangsbasis für die Desensibilisierung zu gewährleisten, sollen daher Kinder mit niedrigen Vitamin D-Spiegeln (<75 nmol/l) über die gesamte Studiendauer mit 1000 IE Vitamin D täglich supplementiert werden. Anders als bei bisherigen Interventionsstudien, die nur für

Personen mit familiärem und/oder genetischem Risiko konzipiert waren, können an dieser Sekundärpräventionsstudie erstmals auch Kinder aus der Allgemeinbevölkerung teilnehmen und somit möglicherweise von einer zukünftigen Desensibilisierungstherapie des Typ 1 Diabetes profitieren.

### **Fazit für die Praxis:**

1. Typ 1 Diabetes kann bereits in einem frühen, asymptomatischen Krankheitsstadium durch den Nachweis multipler Inselautoantikörper diagnostiziert werden.
2. Durch eine frühzeitige Diagnose des Typ 1 Diabetes können schwerwiegende Stoffwechsellstörungen verhindert und betroffene Familien rechtzeitig auf eine Insulintherapie vorbereitet werden.
3. Die hervorragende Kooperationsbereitschaft der Kinderärzte und Diabetesschwerpunktzentren in Bayern sowie das Interesse der Bevölkerung zeigt, dass ein Screening auf ein Frühstadium des Typ 1 Diabetes als Teil der regulären Gesundheitsvorsorge realisiert werden könnte.
4. Eine Intervention mit oralem Insulin zur Prävention des Typ 1 Diabetes wird derzeit in klinischen Studien getestet und steht nun auch Kindern aus der Allgemeinbevölkerung mit einem Frühstadium des Typ 1 Diabetes zur Verfügung.

### **Danksagung:**

Die „*Fr1da*“-Studie wird vom Helmholtz Zentrum München in Kooperation mit dem Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V., Landesverband Bayern und PaedNetz® Bayern und der Technischen Universität München sowie dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit und dem Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege durchgeführt. Das „*Fr1da*“-Studienteam bedankt sich recht herzlich bei allen teilnehmenden bayrischen Kinder- und Jugendärzten, den Diabetesschwerpunktzentren Dr. Ilse Engelsberger, Dr. Katharina Warncke, Kinderklinik Schwabing, Dr. Desiree Dunstheimer, Klinikum Augsburg, Dr. Horst Seithe, Klinikum Nürnberg Süd, Dr. Eva-Maria Gerstl, Klinikum Dritter Orden Passau, Dr. Herbert Müller, Klinikum Kempten, Dr. Reinhard Koch, Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt, Dr. Christian Ockert, RoMed Klinikum Rosenheim, Dr. Stefanie Tretter, Klinikum Weiden, Prof. Dr. Ursula Kuhnle-Krahl, Gauting, Dr. Nicole Nellen-Hellmuth, Würzburg, Dr. Uwe Ermer,

Kliniken St. Elisabeth Neuburg/Donau, PD Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza, Haunersches Kinderspital München, Dr. Antonia Gavazzeni, München, Dr. Silke Christina Schmidt, Klinikum Dritter Orden München, Dr. Marina Sindichakis, Klinikum Traunstein, Dr. Sonja Braig, Klinikum Bayreuth, sowie dem Vorstand der bayrischen Kinder- und Jugendärzte Dr. Martin Lang und Otto Laub für die großartige Zusammenarbeit. Ein zusätzlicher Dank für die Unterstützung der „*Fr1da*“-Studie geht an die Deutsche Diabetes-Stiftung, die US-amerikanische Förderorganisation zur Diabetesforschung (JDRF), dem Landesverband Bayern der Betriebskrankenkassen, der B. Braun-Stiftung und der Deutschen Diabetes-Hilfe.

### **Literatur:**

1. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373(9680); 2027–2033
2. Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW; DPV Initiative and the German BMBF Competency Network for Diabetes Mellitus: Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care* 2009; 32(9); 1647-8
3. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS: Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013; 309(23); 2473-9
4. Insel RA, Dunne JL, Ziegler AG: General population screening for type 1 diabetes: has its time come? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015; 22(4); 270-6
5. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG: Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015; 38(10); 1964-74
6. Winkler C, Schober E, Ziegler AG, Holl RW: Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(4); 308-313

7. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, Cuthbertson D, Rafkin- Mervis LE, Chase HP, Leschek E: Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2005; 28(5); 1068-1076
8. Vehik K, Cuthbertson D, Ruhlrig H, Schatz DA, Peakman M, Krischer JP; DPT-1 and TrialNet Study Groups. Long-term outcome of individuals treated with oral insulin: diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1) oral insulin trial. *Diabetes Care* 2011; 34(7); 1585-90
9. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasa L, Palmer C, Bond S, Ewan P, Clark A: Study of induction of Tolerance to Oral Peanut: a randomised controlled trial of desensitisation using peanut oral immunotherapy in children (STOP II). *Lancet* 2014; 383(9925); 1297-304
10. Skyler JS: Primary and secondary prevention of type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30(2); 161-9
11. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, Schober E, Bingley PJ, Rottenkolber M, Theil A, Eugster A, Puff R, Peplow C, Büttner F, Lange K, Hasford J, Achenbach P, and The Pre-POINT study group: Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313(15); 1541-9
12. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C: Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10(4); 482-496
13. Badenhoop K, Kahles H, Penna-Martinez M: Vitamin D, immune tolerance, and prevention of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2012; 12(6); 635-642
14. Raab J, Giannopoulou EZ, Schneider S, Warncke K, Krasmann M, Winkler C, Ziegler AG: Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression. *Diabetologia*. 2014; 57(5); 902-8

**Summary:**

One-third of all children and adolescence with type 1 diabetes are diagnosed with life-threatening ketoacidosis. This could be prevented by early measurement of blood islet autoantibodies. Initial results of the population-based ‘*Fr1da*’ study in Bavaria indicate that especially children without familiar risk for type 1 diabetes could benefit from an early

diagnosis. 'Fr1da' children with an early stage of this autoimmune disease are offered to participate in an intervention study to prevent clinically manifested type 1 diabetes.

**Keywords:**

Type 1 diabetes, screening, early stage, intervention, Fr1da study

**Korrespondenzadresse:**

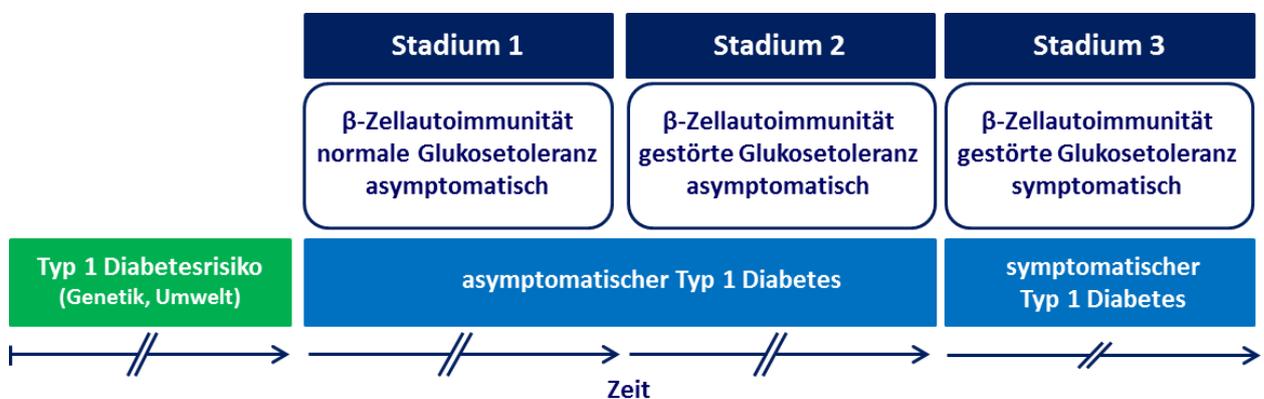
Univ.-Prof. Dr. med. Anette-Gabriele Ziegler

Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, und

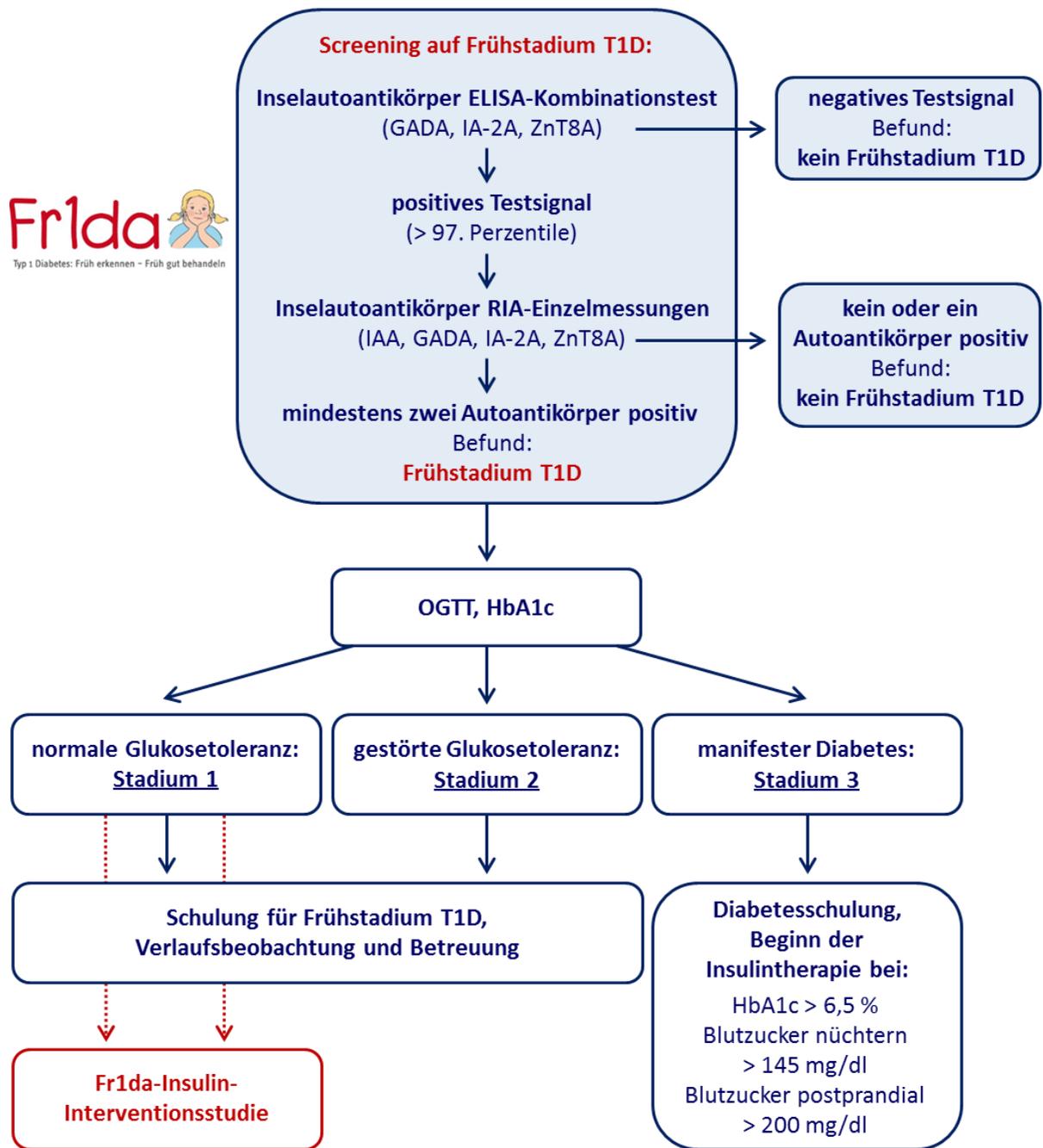
Lehrstuhl für Diabetes und Gestationsdiabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

Email: [diabetes.frueherkennung@helmholtz-muenchen.de](mailto:diabetes.frueherkennung@helmholtz-muenchen.de)

[www.typ1diabetes-verhindern.de](http://www.typ1diabetes-verhindern.de)



**Abbildung 1.** Frühstadien des Typ 1 Diabetes. Modifiziert nach Insel et al. [5].



**Abbildung 2.** Früherkennung und frühe Behandlung des Typ 1 Diabetes (T1D) in der „Fr1da“-Studie. ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay; RIA = Radioimmunoassay