**Bewertung des Fr1da-Screenings aus epidemiologischer Sicht**

**Evaluation of the Fr1da screening from an epidemiological perspective**

*Andreas Beyerlein, Manja Jolink*

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Andreas Beyerlein

Institut für Diabetesforschung

Helmholtz Zentrum München

Ingolstädter Landstraße 1

85764 Neuherberg

andreas.beyerlein@helmholtz-muenchen.de

Zusammenfassung:

Hintergrund: Im Rahmen der Fr1da-Studie werden bayernweit Kinder im Alter von 2-5 Jahren auf das Vorliegen eines präsymptomatischen Typ-1-Diabetes getestet.

Fragestellung: In diesem Beitrag werden erste Ergebnisse zum Erfolg und zur Akzeptanz des Fr1da-Screenings vorgestellt.

Material und Methoden: Als Kriterien werden die Teilnahmerate, die analytische Qualität des Screenings, sowie das Wohlbefinden und die Ketoazidose-Rate bei den Familien mit Kindern mit einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes betrachtet.

Ergebnisse: Von 2015 bis 2017 nahmen 72.459 Kinder am Fr1da-Screening teil. Bei keinem der insgesamt 223 Kinder (0,3 %), die ein Frühstadium Typ-1-Diabetes diagnostiziert bekamen, trat bislang eine Ketoazidose auf. Bei 95 % der betroffenen Familien wurden nach der Diagnosestellung keine oder nur milde depressive Symptome berichtet.

Diskussion: Die Akzeptanz des Fr1da-Screenings bei den teilnehmenden Ärzten und Familien ist hoch. Besonders erfreulich ist, dass bis jetzt bei keinem der Kinder mit frühem Typ-1-Diabetes eine Ketoazidose beobachtet wurde.

Abstract:

Background: In the Fr1da study, children at the age of 2-5 years are screened for presymptomatic type 1 diabetes in Bavaria, Germany.

Objectives: Here, we show first results on the success and acceptance of the Fr1da screening.

Materials and methods: Participation rates, analytic quality, as well as the well-being and the ketoacidosis rates in families with presymptomatic type 1 diabetes were considered as main criteria.

Results: Between 2015 and 2017, 72,459 children participated in the Fr1da screening. In none of the 223 children (0.3 %) who were diagnosed to have presymptomatic type 1 diabetes a ketoacidosis event occurred. In 95 % of the affected families no or only mild depressive symptoms were reported some time after diagnosis.

Conclusions: The acceptance of the Fr1da screening among the participating physicians and families is high. It is particularly encouraging that no ketoacidosis has been reported yet in any of the children with early type 1 diabetes.

Schlüsselwörter: Autoantikörper, Kinder, Screening, Typ-1-Diabetes

Key words: autoantibodies, children, screening, type 1 diabetes

**Primäres Ziel des bayernweiten Fr1da-Screenings ist es, den Typ-1-Diabetes in einer noch präsymptomatischen Phase zu erkennen und die betroffenen Familien auf das spätere Auftreten der klinisch relevanten Symptome vorzubereiten. In diesem Zusammenhang ist es von großer Bedeutung, die Akzeptanz und den Erfolg des Screenings zu evaluieren. Zudem liefert die Fr1da-Studie auch Erkenntnisse zur Krankheitsverbreitung und möglichen Risikofaktoren.**

Bislang haben sich 557 bayerische Kinder- und Jugendärzte an der Durchführung des Fr1da-Screenings beteiligt (Stand: 31.12.2017 wie für alle in diesem Beitrag genannten Zahlen). Das entspricht ca. 50 % aller niedergelassenen Kinder- und Jugendärzte in Bayern. Zusätzlich haben 80 Hausärzte, die Vorsorgeuntersuchungen bei Kindern durchführen, zur Rekrutierung beigetragen. Seit Beginn des Screenings im Januar 2015 nahmen insgesamt 72.459 Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren am Fr1da-Screening teil. Der Anteil der zweijährigen Kinder stieg von 34 % im Jahr 2015 auf 49 % im Jahr 2017, was zum Großteil daran liegen dürfte, dass das Fr1da-Screening jedem Kind nur einmal angeboten werden kann und somit die bereits 2015 gescreenten Kinder bei späteren Vorsorgeuntersuchungen nicht mehr berücksichtigt wurden. Bei -20.474 Kindern (28 %) lag eine hämolytische, d.h. in ihrer Qualität beeinträchtigte Blutprobe vor, die aber dennoch auf das Vorliegen von Inselautoantikörpern analysiert werden konnte [2]. Bei 493 Studienteilnehmern (0,7 %) war das Volumen der Probe zu gering, um sie auf Autoantikörper zu untersuchen; in 171 Fällen wurde mittlerweile eine zweite Blutprobe nachgereicht. Die Diagnose „Frühstadium Typ 1 Diabetes“ wurde bei 223 Kindern gestellt, was mit 0,3 % ziemlich genau der vorab erwarteten Prävalenz entspricht [1]. Bei 57 dieser Kinder (26 %) wurde im Laufe der Nachverfolgung das Vorliegen einer Dysglykämie oder eines bereits manifesten Typ-1-Diabetes festgestellt; 77 (35 %) Kinder, bei denen im Rahmen des Fr1da-Screenings ein Frühstadium des Typ-1-Diabetes diagnostiziert wurde, nehmen an der Fr1da-Insulin-Interventionsstudie teil.

Zur Abschätzung der analytischen Qualität des Fr1da-Screenings müssen die Raten der falsch positiv und falsch negativ getesteten Proben betrachtet werden. Falsch positiv bedeutet in diesem Kontext, dass eine Familie um eine zweite Blutprobe gebeten wurde und deshalb vorläufig unnötig in Sorge war, dass das Kind einen Typ-1-Diabetes im Frühstadium haben könnte, bevor nach Untersuchung der zweiten Probe das Vorliegen eines Frühstadiums Typ 1 Diabetes ausgeschlossen werden konnte. Das war bei 45 Familien für durchschnittlich 36 Tage der Fall. Unter falsch negativ wäre zu verstehen, dass ein bereits bestehendes Frühstadium Typ 1 Diabetes irrtümlicherweise nicht diagnostiziert wurde. Dieses Risiko ist schwieriger zu beurteilen, da beim Fr1da-Screening im Falle eines negativen Screening-Befundes keine zweite Blutprobe angefordert wird. Man kann diese Frage allenfalls in einem weiteren Sinne betrachten: Man geht davon aus, dass die Prävalenz des Typ-1-Diabetes in Deutschland im Alter von 20 Jahren ca. 0,45 % beträgt und in einem höheren Alter kaum noch Fälle hinzukommen. Das würde bedeuten, dass rund 0,15 % der Kinder, bei denen im Alter von 2-5 Jahren kein Frühstadium des Typ-1-Diabetes diagnostiziert wurde, später noch die Krankheit entwickeln werden. Bei Kindern mit einem negativen Screeningbefund ist das Krankheitsrisiko somit immerhin um rund zwei Drittel im Vergleich zu nicht gescreenten Kindern reduziert.Das Schulungsprogramm zum Erkennen der wichtigsten Symptome wurde bisher von 190 der 223 betroffenen Familien (85 %) absolviert. Nur 10 Familien (4 %) erklärten, dass sie generell kein Interesse an der Schulung haben (Abb.1); bei den restlichen Familien steht der Schulungstermin bzw. die Terminvereinbarung noch aus, oder ihre Kinder haben zwischenzeitlich bereits spontan die ersten Diabetessymptome entwickelt, so dass die Schulung obsolet wurde. Ein zentrales Ziel der Fr1da-Studie ist es, die Ketoazidose-Rate zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des Typ-1-Diabetes unter 5% zu halten. Erfreulicherweise trat bislang bei keinem der 57 Kinder mit Dysglykämie oder manifestem Typ 1 Diabetes eine Ketoazidose auf (Abb.1). Rund 95 % der Eltern aus den Teilnehmer-Familien wiesen nach der Diagnosestellung, Schulung und psychologischen Betreuung keine oder nur milde depressive Symptome auf (Ziel: mindestens 90 %), und 85 % zeigten sich nach 6 Monaten sehr zufrieden oder zufrieden mit ihrer Teilnahme an der Fr1da-Studie.

Alle am Fr1da-Screening teilnehmenden Familien werden gebeten, zum Zeitpunkt der Blutabnahme einen einseitigen Fragebogen zu demographischen Variablen auszufüllen. Die auf diese Weise erfassten Daten sind für wissenschaftliche Zwecke, insbesondere zur Untersuchung möglicher Risikofaktoren für die Entstehung von Typ-1-Diabetes, von Interesse. Erste vorläufige Auswertungen zeigten keine signifikanten regionalen Unterschiede in der Prävalenz des frühen Typ-1-Diabetes, weder zwischen den sieben bayerischen Regierungsbezirken noch hinsichtlich Stadt / Land. Bemerkenswerterweise hatten 3,4 % der teilnehmenden Kinder einen erstgradigen Verwandten mit Typ-1-Diabetes, was deutlich über der zu erwartenden Verbreitung der Krankheit in der deutschen Bevölkerung liegt. Offensichtlich wird das Screening von Familien mit Typ-1-Diabetikern überdurchschnittlich gut angenommen, sicherlich auch in dem Bewusstsein, dass die Krankheit eine starke genetische Komponente aufweist.

**Fazit für die Praxis:**

* **Mehr als 70.000 Kinder haben zwischen 2015 und 2017 am Fr1da-Screening teilgenommen.**
* **Die beobachtete Prävalenz des frühen Typ-1-Diabetes entspricht mit 0,3 % sehr gut den Erwartungen.**
* **Bei keinem der Kinder mit einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes trat zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation eine Ketoazidose auf.**

**Die analytische Qualität des Screenings ist hoch, ebenso wie die Akzeptanz der Schulungen und der psychologischen Betreuung unter den betroffenen Familien.**

Für keinen der Autoren bestehen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit dem Inhalt dieses Beitrags. Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

1. Raab J, Haupt F, Scholz M et al. (2016) 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 6:e011144

2. Ziegler AG, Haupt F, Scholz M et al. (2016) 3 Screen ELISA for High-Throughput Detection of Beta Cell Autoantibodies in Capillary Blood. Diabetes Technol Ther 18:687-693

**Abbildung 1:** Fr1da-Studie in Bayern - Erwartungen und Ziele