

Monatsschr Kinderheilkd  
<https://doi.org/10.1007/s00112-025-02202-z>  
Angenommen: 23. März 2025

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2025

#### Redaktion

Thomas Lücke, Bochum  
Ertan Mayatepek, Düsseldorf  
Ute Spiekerkötter, Freiburg  
Norbert Wagner, Aachen  
Stefan Wirth, Wuppertal



# Früherkennung des Typ-1-Diabetes im Kindesalter

## Das Fr1da-plex-Netzwerk in Deutschland

Thekla von dem Berge<sup>1</sup> · Peter Achenbach<sup>2</sup> · Gita Gemulla<sup>3</sup> · Sandra Hummel<sup>2</sup> · Anja Löff<sup>3</sup> · Olga Kordonouri<sup>1</sup> für die Fr1da-plex-Studiengruppe

<sup>1</sup> Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät, TU Dresden, Dresden, Deutschland

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Typ-1-Diabetes (T1D) ist nach der familiären Hypercholesterinämie die zweithäufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Häufig erfolgt die Diagnosestellung spät, und zum Manifestationszeitpunkt besteht eine schwere Stoffwechselentgleisung. Eine Früherkennung des T1D bei Kindern ist in Bayern, Niedersachsen, Hamburg und Sachsen im Rahmen der Fr1da-Studie möglich.

**Methode:** Nach kinderärztlicher Aufklärung erfolgt im Rahmen von Routineuntersuchungen die Abnahme einer Blutprobe, die auf das Vorhandensein von multiplen diabetesassoziierten Autoantikörpern untersucht wird. Positive Ergebnisse werden durch eine Zweitprobe bestätigt. Kinder mit Frühstadium des T1D wurden im Rahmen eines metabolischen Stagings in Stadium 1 (Normoglykämie), 2 (Dysglykämie) und 3 (klinische Manifestation) eingeteilt.

**Ergebnisse:** Zwischen 2015 und September 2023 wurden > 205.000 Kinder untersucht. Bei 603 Kindern wurde ein T1D-Frühstadium ( $\geq 2$  Autoantikörper positiv) nachgewiesen. Die Prävalenz für das Frühstadium lag bei 0,3 %. Zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des T1D waren < 5 % der Kinder mit bekanntem Frühstadium von einer diabetischen Ketoacidose betroffen. Weniger als die Hälfte dieser Kinder wiesen diabetestypische Symptome auf. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 8 Tage.

**Schlussfolgerungen:** Eine Früherkennung des T1D wird in Deutschland im Rahmen von Studien umgesetzt. Die Teilnahme an der Fr1da-Studie ermöglicht eine präsymptomatische Diagnose des T1D. Kindern mit Frühstadium der Erkrankung (Stadium 2) kann eine immunmodulatorische Behandlung sowie die Teilnahme an Immunstudien, sofern diese zur Verfügung stehen, angeboten werden. Netzwerkstrukturen bieten einen wechselseitigen Erfahrungsaustausch zu den neuesten Entwicklungen auf diesem Gebiet.

#### Schlüsselwörter

Autoimmunität · Bevölkerungsscreening · Diabetische Ketoacidose · Prävention · Immunstudien



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

### Hintergrund

Typ-1-Diabetes ist die zweithäufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter und manifestiert sich durch die typische Symptomentrias: Polyurie, Polydipsie und/oder Gewichtsabnahme. In Deutschland leben derzeit etwa 37.000

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene zwischen 0 und 20 Jahren mit der Erkrankung [1]. Die Prävalenz in dieser Altersgruppe beträgt weltweit etwa 0,4 % [2]. Die Inzidenz nimmt jährlich um 3–4 % zu; der höchste Anstieg ist in der Altersgruppe der Kleinkinder zu verzeichnen [3, 4]. Ursachen dieses Anstiegs sind

### Infobox 1

#### Zur Diskussion: „Diabetesscreening“

Folgende Artikel stehen in einem Zusammenhang. Sie bilden die Diskussion rund um Prädiktion und Prävention des Typ-1-Diabetes ab:

- T. von dem Berge, P. Achenbach, G. Gemulla et al. (2025) Früherkennung des Typ-1-Diabetes im Kindesalter – Das Fr1da-plex-Netzwerk in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 173, <https://doi.org/10.1007/s00112-025-02202-z>
- B. Karges, O. Blankenstein, R.W. Holl et al. (2025) Populationscreening auf Inselautoantikörper? *Kinderärztliche Überlegungen*. *Monatsschr Kinderheilkd* 173, <https://doi.org/10.1007/s00112-025-02190-0>
- G. Maio (2025) Die Ambivalenz prädiktiven Wissens. *Monatsschr Kinderheilkd* 173, <https://doi.org/10.1007/s00112-025-02191-z>

trotz intensiver Forschungen bislang nicht bekannt. Typ-1-Diabetes ist eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung, die zur Destruktion der  $\beta$ -Zellen in der Bauchspeicheldrüse führt und einen absoluten Insulinmangel zur Folge hat. Der Autoimmunprozess entsteht lange, bevor die klinischen Symptome der Hyperglykämie auftreten, und wird durch den Nachweis von diabetesassoziierten Autoantikörpern charakterisiert. Das Vorliegen eines Frühstadiums des Typ-1-Diabetes bleibt meist viele Jahre unerkannt, kann aber durch den Nachweis von multiplen ( $\geq 2$ ) diabetesassoziierten Inselautoantikörpern im Blut auch ohne klinische Symptome im Stadium 1 (Normoglykämie) oder Stadium 2 (Dysglykämie) diagnostiziert werden. Im amerikanischen ICD-10-Diagnosenkatalog der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) erhalten die präsymptomatischen Frühstadien des Typ-1-Diabetes eigene Codes ab Oktober 2024. Der manifeste insulinpflichtige Diabetes mit den klassischen klinischen Symptomen Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Hyperglykämie ( $>200$  mg/dl bzw.  $11,1$  mmol/l) wird als Stadium 3 bezeichnet (■ **Tab. 1**; American Diabetes Association (ADA) [6]). Häufig erfolgt die Diagnosestellung spät, und zum Manifestationszeitpunkt besteht eine schwere Stoffwechselentgleisung im Sinne einer diabetischen Ketoacidose (DKA). Etwa jedes vierte Kind in Deutschland erleidet

bei Manifestation noch immer eine potenziell lebensbedrohliche DKA [5]. Die gefährlichste Akutkomplikation ist das Hirnödem, welches mit einer hohen Mortalität und Morbidität einhergeht. Darüber hinaus ist die Ketoacidose mit neurokognitiven Defiziten in der Entwicklung der Betroffenen [7–9] und auch mit einer langfristigen höheren glykämischen Stoffwechsellage als bei Kindern ohne DKA zum Beginn der Insulintherapie assoziiert [10]. Da 90 % der neu erkrankten Kinder und Jugendlichen keine Verwandten mit einem Typ-1-Diabetes haben, erscheinen populationsbezogene Strategien zur Früherkennung des Typ-1-Diabetes und Prävention einer DKA sinnvoll [11].

### Früherkennung durch Autoantikörperscreening

Das Verständnis des natürlichen Verlaufs des Typ-1-Diabetes wurde maßgeblich durch die erste deutsche prospektive Geburtskohorte BABYDIAB sowie weitere nationale und internationale Studien (DAISY, DIPP, BABYDIET, TEDDY) geprägt. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden  $>22.000$  Kinder von Eltern mit Typ-1-Diabetes oder einer genetischen Prädisposition prospektiv über bis zu 30 Jahre nachverfolgt. Ein zentrales Ergebnis dieser Studien ist, dass diabetesassoziierte Inselautoantikörper im Kindesalter häufig bereits zwischen dem 9. Lebensmonat und 3. Lebensjahr auftreten [12, 13]. Dabei hängt die Progressionsrate bis zum Auftreten des insulinpflichtigen Typ-1-Diabetes entscheidend von der Anzahl der Antikörper sowie dem Alter des Kindes bei Serokonversion ab. Innerhalb von 5 Jahren entwickeln 50 % der Kinder mit multiplen Inselautoantikörpern einen insulinpflichtigen Typ-1-Diabetes, 75 % nach 10 Jahren und annähernd 100 % nach 20 Jahren, wenn die Autoantikörper vor dem 5. Lebensjahr entstanden sind [14]. Auf Basis dieses Wissens rief das Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München. im Jahr 2015 das populationsbezogene Diabetes-Früherkennungsprogramm „Fr1da“ für Kinder im Vorschulalter zwischen 2 und 6 Jahren in Bayern ins Leben [15]. Das Diabetes-Zentrum AUF DER BULT in Hannover initiierte zwischen 2016 und 2020 die „Fr1dolin“-

Studie in Niedersachsen und Hamburg, eine kombinierte Früherkennungsuntersuchung auf 2 chronische Erkrankungen: Typ-1-Diabetes und familiäre Hypercholesterinämie. Beide Studien hatten die Ziele, die Machbarkeit einer populationsbasierten Früherkennung des Typ-1-Diabetes unter Einbeziehung der Kinder- und Jugendärztinnen und Kinder- und Jugendärzte sowie die Prävalenz eines Frühstadiums des Typ-1-Diabetes in der Allgemeinbevölkerung im Kindesalter und die Etablierung vorbeugender Maßnahmen bei betroffenen Kindern (Schulungen und Monitoring), um eine DKA bei klinischer Manifestation der Erkrankung zu verhindern, zu untersuchen.

### Die Fr1da-plex-Initiative

Die Fr1da-Studie in Bayern wurde auf die Bundesländer Niedersachsen, Hamburg und Sachsen ausgeweitet. Seit 2021 bilden „Fr1da in Bayern“, „Fr1da im Norden“ (Niedersachsen und Hamburg) und „Fr1da in Sachsen“ gemeinsam das deutsche Früherkennungsnetzwerk „Fr1da-plex“ (■ **Abb. 1**; [16]). Die Früherkennung im Rahmen der Fr1da-plex-Initiative ist ein kostenloses Angebot, Kinder im Alter zwischen 1,75 und 10 Jahren auf multiple diabetesassoziierte Autoantikörper zu untersuchen. Die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte wurden im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, Seminaren und Qualitätszirkeln informiert, damit die Familien vor Einschluss in die Fr1da-plex-Studie gut beraten werden können. Nach kinderärztlicher Aufklärung erfolgt im Rahmen von Routineuntersuchungen die Abnahme einer kapillären oder einer venösen Blutprobe, welche dann im Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, durch 2 verschiedene, validierte Testmethoden auf das Vorhandensein von multiplen Autoantikörpern gegen Insulin (IAA), Glutamatdecarboxylase (GADA), Insulinoma-assoziiertes Antigen 2 (IA-2A) und Zinktransporter 8 (ZnT8A) untersucht wird. Für die Antikörperdiagnostik sind lediglich  $200 \mu\text{l}$  venöses oder kapilläres Blut erforderlich. Bei auffälligen Ergebnissen wird der Befund zunächst durch eine venöse Zweitprobe bestätigt. Ziel der Diabetesfrüherkennung ist, die Erkrankung bereits im Frühstadium

**Tab. 1** Stadieneinteilung des Typ-1-Diabetes im Fr1da-plex Netzwerk. (Modifiziert nach Insel et al. [34] und ADA [3])

|           |  |
|-----------|--|
| Stadium 1 | <ul style="list-style-type: none"><li>– Multiple (<math>\geq 2</math>) diabetesassoziierte Autoantikörper</li><li>– Normoglykämie<ul style="list-style-type: none"><li>– Nüchtern-Plasma-Glucose <math>&lt; 100</math> mg/dl (5,6 mmol/l)</li><li>– 2-h-Plasma-Glucose im oGTT: <math>&lt; 140</math> mg/dl (7,8–11,0 mmol/l)</li><li>– HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 5,7\%</math> (<math>&lt; 39</math> mmol/mol)</li></ul></li><li>– Keine klinischen Symptome</li></ul>   |
| Stadium 2 | <ul style="list-style-type: none"><li>– Diabetesassoziierte Autoantikörper</li><li>– Dysglykämie (2 der folgenden Kriterien zu einem Zeitpunkt oder ein Kriterium zu 2 unterschiedlichen Zeitpunkten)<ul style="list-style-type: none"><li>– Erhöhte Nüchtern-Plasma-Glucose: <math>&gt; 100</math>–<math>125</math> mg/dl (5,6–6,9 mmol/l)</li><li>– 2-h-Plasma-Glucose im oGTT: <math>140</math>–<math>199</math> mg/dl (7,8–11,0 mmol/l)</li><li>– 30, 60, 90 min-Plasma-Glucose im oGTT: <math>\geq 200</math> mg/dl (11,1 mmol/l)</li><li>– HbA<sub>1c</sub> 5,7–6,4 % (39–47 mmol/mol)</li></ul></li><li>– Keine klinischen Symptome</li></ul> |
| Stadium 3 | <ul style="list-style-type: none"><li>– Diabetesassoziierte Autoantikörper ggf. nicht mehr nachweisbar</li><li>– Hyperglykämie<ul style="list-style-type: none"><li>– Nüchtern-Plasma-Glucose <math>\geq 126</math> mg/dl (7,0 mmol/l)</li><li>– 2-h-Plasma-Glucose im oGTT <math>\geq 200</math> mg/dl (11,1 mmol/l)</li><li>– HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 6,5\%</math> (48 mmol/mol)</li><li>– Gelegenheit-Plasma-Glucose <math>\geq 200</math> mg/dl (11,1 mmol/l) und klinische Symptome (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme)</li></ul></li></ul>   |

(d.h. Vorliegen von bestätigt-positiven multiplen diabetesassoziierten Autoantikörpern) zu diagnostizieren, um somit die betroffenen Familien durch ein strukturiertes Schulungs- und Vorsorgeprogramm in den Studien- und Diabeteszentren optimal weiterzubetreuen. Die entstandene Netzwerkstruktur eignet sich nicht nur zum wechselseitigen Erfahrungsaustausch, sondern insbesondere auch dazu, die klinische und epidemiologische Forschung weiter voranzutreiben. In den Jahren 2020 bis 2023 konnte die Blutprobe zusätzlich auf SARS-CoV-2-Antikörper untersucht werden. Ergebnisse zu den SARS-CoV-2-Seroprävalenzen bei Vorschul- und Schulkindern wurden im *Dtsch Arztebl* 45/2022 veröffentlicht [17]. Es ist denkbar, dass die Diagnostikplattform auch in Zukunft für andere Autoimmunerkrankungen und/oder Allergien genutzt werden kann.

### Weiterbetreuung im Schulungszentrum

Bei Diagnose eines Typ-1-Diabetes im Frühstadium wird die kinderärztliche Praxis durch das Studienzentrum informiert. Die kinderärztlichen Praxen nehmen Kontakt mit der Familie auf und informieren über die vorliegenden Befunde. Die Familien erhalten eine eigens für das Frühstadium entwickelte Informations-

broschüre, die nochmals alle wichtigen Informationen zu Ursachen, Symptomen, Risiken, Behandlungen und der langfristigen Betreuung enthält. Im Anschluss werden die Familien eingeladen, sich in einem wohnortnahen spezialisierten Diabeteschulungszentrum vorzustellen. Hier erfolgt eine Schulung durch ein erfahrenes Diabetes-Team. Darüber hinaus werden die Eltern gebeten, einen standardisierten psychologischen Fragebogen zum Wohlbefinden sowie zur Belastung durch die Diagnose (Patient Health Questionnaire, PHQ) auszufüllen. Bei erhöhten Angst- oder Depressionswerten wird bei Bedarf eine psychologische Unterstützung vermittelt. Zur Erfassung der individuellen Stoffwechselsituation des Kindes erfolgen ein oraler Glucosetoleranztest sowie die Bestimmung des HbA<sub>1c</sub>-Werts. Anhand dieser Werte erfolgt eine Einteilung in die definierten Diabetesstadien: Stadium 1 (Normoglykämie), Stadium 2 (Dysglykämie) und Stadium 3 (Hyperglykämie; **Tab. 1**). Auf Basis der Stadieneinteilung erhält die Familie einen individuellen Vorsorgeplan mit Empfehlungen zu Stoffwechselkontrollen unter Alltagsbedingungen (z. B. Gelegenheitsblutzuckermessungen, Blutzuckertagesprofile, (geblindete) kontinuierliche Glucosemessung) sowie einen Kontrolltermin im Diabeteszentrum. Bei den Kontrollterminen erfolgen neben einer Gelegenheitsblutzuckermes-

sung und HbA<sub>1c</sub>-Wert-Bestimmung die Besprechung der Stoffwechselkontrollen im häuslichen Umfeld, die Wiederholung der Schulungsinhalte (diabetespezifische Symptome) sowie des Wohlbefindens der Familie. Darüber hinaus werden die Familien über den aktuellen Stand der Forschung und potenzielle Immuninterventionsstudien informiert. Bis 2021 konnten Kinder im Stadium 1 an der Münchener Studie „Fr1da-Intervention“ teilnehmen, in der untersucht wird, ob die Progression der Erkrankung im Frühstadium durch eine einjährige Behandlung mit oralem Insulin verzögert oder aufgehalten werden kann. Es wurden 220 Kinder in die Studie eingeschlossen, davon auch 20 Kinder aus der niedersächsischen Fr1dolin-Studie. Die Ergebnisse werden für 2025 erwartet. Der Zeitpunkt der klinischen Manifestation des Typ-1-Diabetes (Stadium 3) wird nach den ADA-Kriterien definiert (**Tab. 1**). Der Zeitpunkt der Insulintherapie kann nach Manifestation zeitlich verzögert sein und liegt im Ermessen des behandelnden Diabetes-Teams.

### Ergebnisse der Fr1da- und Fr1dolin-Studien

Zwischen 2015 und September 2023 wurden in Deutschland durch Fr1da in Bayern (185.063), Fr1dolin (15.009), Fr1da im Norden (2684) sowie Fr1da in Sachsen (2614) insgesamt bereits 205.370 Kinder auf das Vorliegen eines Typ-1-Diabetes im Frühstadium (d.h. multiple diabetesassoziierte Autoantikörper) untersucht. Diese Zahlen zeigen, dass Früherkennungsuntersuchungen von den Familien nach Aufklärung in den kinderärztlichen Praxen gut angenommen werden. Die engagierten Praxisteams sind damit maßgeblich für den Erfolg der Früherkennungsprojekte verantwortlich. Die Prävalenz für das Frühstadium eines Typ-1-Diabetes in der bayerischen Fr1da-Studie liegt bei 0,3% und deckt sich mit der Prävalenz aus der niedersächsischen Fr1dolin-Studie von ebenfalls 0,3%. Seit Beginn der Untersuchungen wurden bei 528 Kindern in Bayern, bei 63 Kindern in Niedersachsen und bei 12 Kindern in Sachsen  $\geq 2$  diabetesassoziierte Antikörper nachgewiesen ( $n = 603$ ).

Insgesamt lagen zum Auswertungszeitpunkt für 77% ( $n = 466$ ) der Kinder meta-



Abb. 1 ▲ Fr1da-plex-Netzwerk in Deutschland

bolische Daten vom 1. Besuch in den Diabeteschulungszentren vor. Bei 86% ( $n=400$ ) der Kinder wurde ein Stadium 1, bei 10% ( $n=47$ ) ein Stadium 2 und bei 4% ( $n=19$ ) bereits ein Stadium 3 festgestellt. Bei einem Teil der Kinder mit Stadium 3 fand der Beginn der Insulintherapie im Verlauf und nach Ermessen des Diabetes-Teams statt. Voruntersuchungen aus der Fr1da-Studie zeigten, dass nur 43,8% der Kinder diabetestypische Symptome beim Erreichen des Stadium 3 hatten [18, 19].

Nach Diagnose eines Typ-1-Diabetes im Frühstadium verlief die Progression der Erkrankung unabhängig davon, ob bei den Kindern eine positive Familienanamnese

vorlag oder nicht. In der bayerischen Fr1da-Kohorte wiesen 447 Kinder mit Frühstadium ein kumulatives Risiko von 23% auf, innerhalb von 3 Jahren einen klinischen Typ-1-Diabetes zu entwickeln [20]. Mit einem neu entwickelten Score kann das Risiko einer Progression zum Stadium 3 innerhalb der nächsten 2 Jahre stratifiziert werden – von 0% bis annähernd 50% [21].

Lediglich bei 3 von 118 (2,5%) Kindern in Bayern, bei denen im Rahmen der Fr1da-Studie ein Typ-1-Diabetes-Frühstadium diagnostiziert wurde, und bei einem von 20 (5%) Kindern in Niedersachsen ist es zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation zu einer Stoffwechsellage im Sinne ei-

ner diabetischen Ketoacidose gekommen. Schwere Ketoacidosen ( $\text{pH} < 7,1$ ) sind nicht aufgetreten. Verglichen mit der Ketoacidoserate des Sächsischen Kinderdiabetesregisters lag diese bei Kindern  $< 11$  Jahren in den vergangenen Jahren 10 Jahren bei 37,9% ( $n=885$ ), wovon in 13,1% ( $n=116$ ) der Fälle auch schwere Ketoacidosen auftraten [18, 19, 23]. Die Ketoacidoseraten in Fr1da-plex sind somit deutlich niedriger, als ohne Früherkennungsuntersuchungen zu erwarten gewesen wäre. Dies gilt auch für die  $\text{HbA}_{1c}$ -Werte bei klinischer Manifestation, welche häufig in einem hohen einstelligen oder im zweistelligen Prozentbereich liegen und von typischen Diabetessymptomen (u. a. Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust) begleitet werden [18, 19, 23, 24]. Verglichen mit Kindern, die nicht an einer Früherkennungsuntersuchung teilgenommen haben, zeigten Kinder aus der bayerischen Fr1da-Studie signifikant weniger diabetestypische Symptome über einen kürzeren Zeitraum, einen geringeren Gewichtsverlust und höhere C-Peptid-Spiegel. Passend hierzu lagen die  $\text{HbA}_{1c}$ -Werte durch die noch besser erhaltene Restsekretion von endogenem Insulin in Fr1da-plex in einem niedrigen einstelligen Bereich  $6,4\% \pm 1,4\%$ . Durch die  $\beta$ -Zell-Restfunktion und die Vermeidung einer metabolischen Entgleisung ist eine gute Stoffwechseleinstellung meist rasch nach der klinischen Manifestation des Typ-1-Diabetes zu erzielen, sodass der mediane Krankenhausaufenthalt bei Kindern der Fr1da-Studie lediglich bei 8 Tagen lag, während Kinder ohne zuvor bekanntes Frühstadium der Erkrankung eine Krankenhausverweildauer von 11 Tagen aufwiesen [18, 19, 23].

Daten zum Follow-up von Kindern mit Frühstadium eines Typ-1-Diabetes, die ein Staging und eine Nachbetreuung im Diabeteszentrum abgelehnt haben, liegen nicht vollständig vor. In einer Voruntersuchung aus der Fr1da-Studie konnte gezeigt werden, dass 10 von 83 Kindern, die ein Staging und eine Schulung abgelehnt haben, einen Typ-1-Diabetes des Stadiums 3 entwickelt haben; dabei wiesen 2 Kinder (20%) eine DKA zum Zeitpunkt des Beginns der Insulintherapie auf [21]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass 27 von 541 Kindern (5%) mit positivem Ergebnis bei der Screening-

untersuchung eine Manifestation des Typ-1-Diabetes vor Abschluss der Konfirmationsdiagnostik hatten [21]. Eine finnische Untersuchung ergab, dass bei Kindern, die ein erhöhtes genetisches Risiko für T1D aufwiesen und an einer prospektiven Nachbeobachtung teilnahmen, lediglich in 5% der Fälle bei Diabetesdiagnose eine DKA vorlag. Kinder mit erhöhtem genetischen Risiko, die nicht weiterverfolgt wurden, waren in 23,4% der Fälle von einer DKA betroffen [22]. Dies unterstreicht die Bedeutung der regelmäßigen metabolischen Nachuntersuchungen und Schulungen für die Reduktion der DKA-Rate nach einem positivem Screeningergebnis.

Daten zu Bildungsgrad und sozioökonomischem Status der teilnehmenden Familien wurden in der Fr1da-plex-Studie nicht regelhaft erfasst. Allerdings wissen wir aus der Untersuchung bei 62.212 Fr1da-Kindern in Bayern, dass der Anteil von Haushalten mit niedrigem Einkommen in der Fr1da-Studie bei 20,7% lag [25]. Darüber hinaus hatten 3,4% der 88.253 teilnehmenden Kinder in der Fr1da-Studie in Bayern einen erstgradigen Verwandten mit Typ-1-Diabetes [15].

### Prävention durch Immunintervention

Der wesentliche Fortschritt in der Behandlung von Menschen mit einem Typ-1-Diabetes bestand bislang in der stetigen Weiterentwicklung der technischen Therapiemöglichkeiten in Stadium 3. Neben dem technischen Fortschritt liegt nun ein weiterer Fokus auf dem Gebiet der Immuntherapien mit dem Ziel des Erhalts der  $\beta$ -Zellen in den Stadien 1, 2 und 3. Expertinnen und Experten sind sich hinsichtlich der klinischen Bedeutung eines längerfristigen Erhalts der  $\beta$ -Zell-Funktion für eine bessere Stoffwechselkontrolle und weniger Akut- und Langzeitkomplikationen einig [26]. Im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen besteht durch die frühe Diagnosestellung meist noch eine deutliche Restsekretion von endogenem Insulin, sodass Immuninterventionen einen vielversprechenden zusätzlichen Behandlungsansatz darstellen, um diese Restfunktion möglichst lange aufrechtzuerhalten. Im November

2022 wurde von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA ein monoklonaler Anti-CD3-Antikörper namens Teplizumab (Handelsname „TzielD<sup>®</sup>“) zur Therapie des Typ-1-Diabetes im Stadium 2 ab dem Alter von 8 Jahren zum Einsatz in der Regelversorgung in den USA zugelassen. In der klinischen Zulassungsstudie erfolgte an 14 aufeinanderfolgenden Tagen eine i.v.-Infusion des Antikörpers. Verglichen mit der Placebogruppe konnte die Progression von Stadium 2 (Dysglykämie) zu Stadium 3 (manifeste Diabetes mit Hyperglykämie) um durchschnittlich 24 Monate [27] bzw. 32 Monate bei längerer Nachbeobachtung [28] hinausgezögert werden. Im November 2024 wurde Teplizumab in das Härtefallprogramm des deutschen Paul-Ehrlich-Instituts aufgenommen. Die Behandlung erfolgt nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien, ausführlicher Beratung und schriftlicher Einwilligung der betroffenen Kinder oder Jugendlichen und ihrer Familien. Die Anwendung von Teplizumab ist mit Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen verbunden, einschließlich Prämedikation und Überwachung auf Symptome des Zytokinreisetzungs-syndroms. 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 Langzeitrisko von Infektionen oder malignen Erkrankungen (1500 Patientennjahre und bis 7 Jahre Verlaufsbeobachtung nach Behandlung). Im Juli 2024 hat die FDA für Menschen im Stadium 2 für ein weiteres Medikament ein beschleunigtes Zulassungsverfahren eingeleitet. Es handelt sich um das Präparat GAD-Alum („Diamyd“), eine antigenspezifische Immuntherapie, bestehend aus rekombinantem humanen GAD65, konjugiert mit Aluminiumhydroxid. Es wird mittels Injektion in einen Leistenlymphknoten injiziert. Studienergebnisse haben gezeigt, dass bei Menschen mit GAD-Antikörpern und dem HLA-Genotyp DR3/DQ2

ein signifikanter  $\beta$ -Zell-Erhalt (gemessen am C-Peptid) erzielt werden konnte. Sollte GAD-Alum eine Zulassung erhalten, wäre es das erste Beispiel einer personalisierten Behandlung in der pädiatrischen Diabetologie [29].

### Typ-1-Diabetes-Früherkennung – Chance oder Belastung?

Bei jeder Früherkennungsstrategie stellt sich die Frage nach der Relevanz, dem Nutzen und der möglichen Belastung der Familien durch das „positive“ Screeningergebnis. Ohne Früherkennung trifft die Diagnose „Typ-1-Diabetes“ die betroffenen Familien in der Regel völlig unerwartet. Es folgt meist ein bis zu 14-tägiger Krankenhausaufenthalt, in dem neben der Stoffwechseleinstellung des Kindes v.a. die Schulungen eine zentrale Rolle einnehmen. Bevor mit den Schulungen begonnen werden kann, steht oftmals eine intensivmedizinische Behandlung der Ketoacidose im Vordergrund. Neben der Sorge um ihr Kind, müssen sich die Eltern ggf. um die Betreuung weiterer Kinder kümmern, den Arbeitsausfall mit den Arbeitgebern regeln und bereits die Betreuungssituation des Kindes mit Diabetes nach dem Krankenhausaufenthalt planen. Dies stellt neben der akuten psychischen Belastung meist einen erheblichen Organisationsaufwand für die gesamte Familie dar. Das Wissen um ein frühes Diabetesstadium bietet Eltern und Kindern die Möglichkeit, sich im Vorfeld ruhig mit der Diagnose auseinanderzusetzen, Informationen zu erhalten und diese anzunehmen [30]. Eine akute Dekompensation der Stoffwechsellage ist selten, da die Eltern gut informiert sind und zeitgerecht mit dem Team des Diabeteszentrums und/oder den kinderärztlichen Ansprechpersonen Kontakt aufnehmen. Dies legen auch die Ketoacidose-raten aus prospektiven Beobachtungsstudien nahe, in denen diabetesassoziierte Autoantikörper im Verlauf untersucht wurden und es zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation lediglich bei 3,3–8% zu akuten Entgleisungen kam [31, 32]. Optimal erscheint eine Kombination aus Autoantikörperbestimmung, Schulung durch ein qualifiziertes Diabetes-Team sowie regelmäßigen metabolischen Verlaufskontrollen ([15, 18, 19, 33, 34]; ■ Abb. 2). Interna-

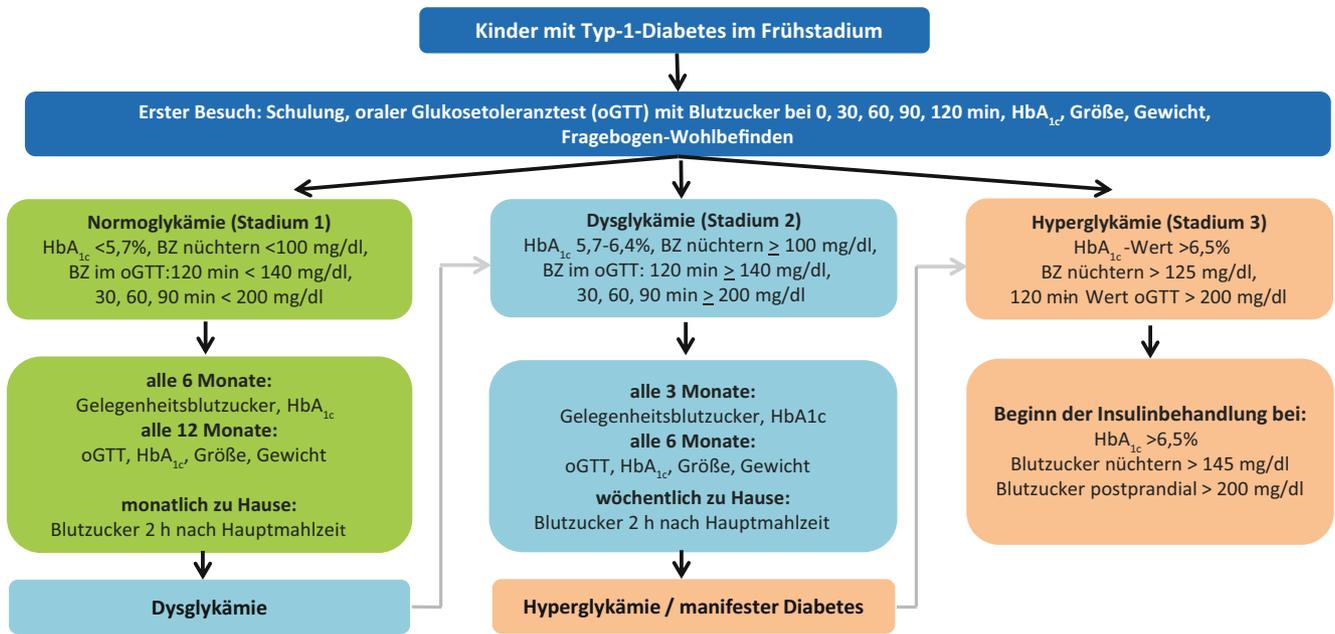


Abb. 2 ▲ Metabolisches Staging/Monitoring im Diabeteszentrum. (Nach Insel et al. [34])

tionale Empfehlungen führender Expertinnen und Experten zur Betreuung von antkörperpositiven Individuen wurden jüngst veröffentlicht [35].

Neben den Vorteilen, die mit einer Früherkennung des Typ-1-Diabetes verbunden sind, besteht aber auch die Möglichkeit, dass das Wissen um ein frühes Diabetesstadium zu Ängsten innerhalb der Familien führt [36]. Unbelastete Lebensjahre der Kinder könnten verloren gehen, falls das Verhalten der Eltern über mehrere Jahre durch Unsicherheit, Sorge, Vorsicht und besondere Aufmerksamkeit geprägt ist [30]. Eine Auswertung der Fr1da-Studie ergab, dass insbesondere Mütter durch das unerwartete Ergebnis der Früherkennungsuntersuchung belastet waren. Beruhigend ist, dass anhand der Verlaufsdaten gezeigt werden konnte, dass die seelischen Belastungen, erhoben mittels des standardisierten PHQ-9-Scores, inklusive Panikmodul, mit der Zeit abnehmen und sich bei über 90% nach 6 bzw. 12 Monaten nicht mehr von der Allgemeinbevölkerung unterscheiden. Daten aus den USA beschreiben das vermehrte Auftreten von Ängsten nach der Befundmitteilung des Typ-1-Diabetes im Frühstadium. Dies betraf insbesondere Mütter mit hispanischem Hintergrund, die etwa 50% der Studienpopulation ausmachten, sowie Familien mit niedrigerem Bildungsniveau

[37]. Durch gezielte Informationen und eine empathische Betreuung durch die Studien- und Diabetes-Teams können in der Fr1da-Studie nahezu alle Eltern gut mit der Diagnose umgehen [15].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Teilnahme an Früherkennungs- und Verlaufsbeobachtungsuntersuchungen mit weniger Komplikationen bei der klinischen Manifestation, einer besseren Krankheitsakzeptanz sowie besseren Stoffwechseleinstellung in den ersten Jahren nach der Manifestation verbunden ist [38–40].

Im Rahmen der Fr1da-plex Studie werden nur Kinder mit multiplen (≥ 2) Inselautoantikörpern mit einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes (Stadium 1 oder Stadium 2) diagnostiziert. Diese gesicherte Diagnose wird der Kinderärztin oder dem Kinderarzt und der Familie mitgeteilt. Es ist auch bekannt, dass Kinder mit nur einem erhöhten Inselautoantikörper insgesamt ein etwas erhöhtes Risiko (14,5%) haben, einen klinischen Typ-1-Diabetes (Stadium 3) innerhalb von 10 Jahren zu entwickeln [14]. Diese Kinder stellen jedoch eine heterogene Gruppe dar; ein Teil von ihnen verliert den Antikörper, andere bleiben jahrelang im gleichen Status ohne metabolische Progression, und andere zeigen eine Progression zu multiplen Antikörpern/ Frühstadium Typ-1-Diabetes. Deshalb bie-

tet die Fr1da-plex-Studie Kindern, bei denen im Screening kein Frühstadium eines Typ-1-Diabetes festgestellt wurde, ein zweites Screening im Verlauf nach 3 bis 4 Jahren an. Die Zahl der Kinder, bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Frühstadium des T1D vorlag und die zum späteren Zeitpunkt einen klinischen T1D entwickelt haben, wird nicht flächendeckend erfasst bzw. verlässlich an die Studienzentrale zurückgemeldet.

### Kosten in der Regelversorgung

Gegenwärtig wird die Fr1da-Studie durch Forschungs- und Fördergelder finanziert. Eine Kostenanalyse im Rahmen der Studie ergab, dass sich die Kosten pro Untersuchung auf 28 € pro Kind belaufen. Sie beinhalten die Aufklärung durch die ambulanten Kinderärztinnen und Kinderärzte, die Gewinnung und Analyse der Blutprobe sowie die Mitteilung des Ergebnisses. Darüber hinaus sind die Kosten für die Initialschulung im Diabeteszentrum, inklusive des metabolischen Staging (oGTT und HbA<sub>1c</sub>), berücksichtigt. Sollte die Typ-1-Diabetes-Früherkennungsuntersuchung in die Regelversorgung aufgenommen werden, könnten die Kosten auf 22 € pro Kind reduziert werden [41]. Eine Adaptierung der deutschen ICD-10-GM mit Codes für die präsymptomatischen

## Infobox 2

### Weiterführende Informationen.

Webseiten:

- <https://www.fr1da.de>
- <https://www.fr1da-im-norden.de>
- <https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de>

Stadien des Typ-1-Diabetes würde die Kostenübernahme für die metabolischen Stoffwechselkontrollen in der Regelversorgung ermöglichen.

## Fazit für die Praxis

Früherkennungsuntersuchungen auf Typ-1-Diabetes sind in Deutschland im Rahmen von Studien umgesetzt. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass Kinder, die an diesen Untersuchungen teilgenommen haben, zum Zeitpunkt des Beginns der Insulintherapie deutlich seltener von schweren Stoffwechsell-entgleisungen betroffen sind. Darüber hinaus könnten Kinder und Jugendliche, die bereits in präsymptomatischen Frühstadien der Erkrankung identifiziert werden, besonders von der Teilnahme an Immuninterventionen profitieren, indem die noch verbliebene körpereigene Insulinproduktion aufrechterhalten und das Auftreten des insulinpflichtigen Diabetes verhindert bzw. verzögert wird. Teplizumab ist das erste in den USA zugelassene Medikament, dass bei Personen mit Frühstadien des Typ-1-Diabetes eingesetzt werden kann. In Deutschland wurde Teplizumab in das Härtefallprogramm des Paul-Ehrlich-Instituts aufgenommen. Etablierte Netzwerkstrukturen wie Fr1da-plex bieten in diesem Zusammenhang nicht nur einen wechselseitigen Erfahrungsaustausch zu den neuesten Entwicklungen auf diesem Gebiet, sondern auch die Möglichkeit, die klinische und epidemiologische Forschung weiter voranzutreiben.

## Korrespondenzadresse



### Dr. Thekla von dem Berge

Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT Janusz-Korczak-Allee 12, 30173 Hannover, Deutschland  
vondemberge@hka.de

### Prof. Dr. Olga Kordonouri

Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT Janusz-Korczak-Allee 12, 30173 Hannover, Deutschland  
kordonouri@hka.de

**Danksagung.** Die Fr1da-Studie wurde unterstützt durch die JDRF (1-SRA-2014-310-M-R, 3-SRA-2015-72-M-R, 3-SRA-2019-718-Q-R), die LifeScience Stiftung (HMGU 2014.01 und HMGU 2016.01), The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust (G-1911-3274, #2103-05017), das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit und Pflege (Gesund.Leben.Bayern, LP00228), die Deutsche Diabetes-Stiftung, den Landesverband Bayern der Betriebskrankenkassen, die B. Braun-Stiftung (BBST-D-15-00016), die Deutsche Diabetes-Hilfe und das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.) sowie das Helmholtz Zentrum München (AZ-20230637). Die Fr1dolin-Studie wurde durch Zuwendungen der „Juvenile Diabetes Research Foundation“ (2-SRA-2016-243-Q-R), des Liona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust und Sanofi-Aventis Deutschland GmbH unterstützt. Darüber hinaus danken wir allen registrierten Praxen für ihr unermüdliches Engagement und die aktive Unterstützung bei der Umsetzung der Projekte.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Die Angaben zum Interessenkonflikt orientieren sich am Formular des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). T. von dem Berge hat keinerlei Unterstützung für das vorliegende Manuskript erhalten. In den letzten 36 Monaten nahm sie an einem Advisory Board von Sanofi teil und erhielt ein Vortragshonorar von Sanofi. P. Achenbach hat keinerlei Unterstützung für das vorliegende Manuskript erhalten. In den letzten 36 Monaten erhielt er Beratungshonorar, Vortragshonorar und Reisekostenunterstützung von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Er nahm teil an Advisory Boards von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. G. Gemulla hat keinerlei Unterstützung für das vorliegende Manuskript erhalten.

ten. Sie erklärt, dass für die letzten 36 Monate keinerlei Beziehungen, Tätigkeiten und Interessen, die mit dem Inhalt des Manuskripts im Zusammenhang stehen, offenzulegen sind. S. Hummel hat keinerlei Unterstützung für das vorliegende Manuskript erhalten. In den letzten 36 Monaten erhielt sie die Teilnahmegebühr und Reisekostenunterstützung für den EASD Kongress 2024 in Madrid, Spanien von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Vortragshonorare von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Novo Nordisk Pharma GmbH. A. Loff hat keine Unterstützung für das vorliegende Manuskript erhalten. Sie erklärt, dass für die letzten 36 Monate keinerlei Beziehungen, Tätigkeiten und Interessen, die mit dem Inhalt des Manuskripts im Zusammenhang stehen, offenzulegen sind. O. Kordonouri hat keinerlei Unterstützung für das vorliegende Manuskript erhalten. In den letzten 36 Monaten erhielt sie Beratungshonorare und Bezahlung oder Honorare für Vorträge, Präsentationen oder Bildungsveranstaltungen von Sanofi Deutschland. Sie war in dieser Zeit Vorsitzende der Norddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (NDGKJ e. V.), Vorsitzende SWEET e. V., Kuratoriumsmitglied der Deutschen Diabetesstiftung (DDS), Jury-Mitglied der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Förderung wissenschaftlicher Projekte und Vorstandsmitglied der INNODIA IVZW.

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

## Literatur

1. Danne T, Biester T, Kapellen T (2023) Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes. Kirchh Verl: 140–146
2. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P et al (2019) Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: results from the international Diabetes Federation Diabetes Atlas. Diabetes Res Clin Pract 157:107842
3. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J et al (2019) Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. Diabetologia 62(3):408–417 (Mar)
4. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ (2022) Incidence of type 1 diabetes in children and adolescents during the COVID-19 pandemic in Germany. Diabetes Care 1;45(8):1762–1771 (Aug)
5. Bächle C, Kamrath C, Eckert A et al (2024) Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes among children in Germany—analysis of the prospective DPV registry from 2011 to June 2023. Dtsch Arztebl Int 121:272–273
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes—2024. Diabetes Care 47(Suppl 1):S20–S42
7. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C et al (2019) DKA Brain Injury group. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. Diabetes Care 37(6):1554–1562
8. Aye T, Mazaika PK, Mauras N et al (2019) Diabetes Research in Children Network (Directnet) study

- group. Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care* 42:443–449
9. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A et al (2023) Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in young children with type 1 diabetes. *Endocrinol. Diabetes Metab* 6(3):e412
  10. Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A (2017) Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care* 40(9):1249–1255. <https://doi.org/10.2337/dc17-0558> (Epub 2017 Jun 30. PMID: 28667128)
  11. Sims EK, Besser REJ, Dayan C et al (2022) NIDDK Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes* 71(4):610–623. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0054>
  12. Ziegler AG, Bonifacio E (2012) BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring patient with type 1 diabetes. *Diabetologia* 55:1937–1943
  13. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA et al (2015) The 6 year incidence of diabetes associated autoantibodies in genetically at risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 58:980–987
  14. Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al (2013) Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 309:2473–2479
  15. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E et al (2020) Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 323:339–351
  16. Achenbach P, Berner R, Bonifacio E et al Früherkennung von Typ-1-Diabetes durch Inselautoantikörper-Screening – ein Positionspapier der Fr1daPlex-Projektleiter und -Schulungszentren, des BVKJ Bayern und PaedNetz Bayern e.V. *Das Gesundheitswesen*. <https://doi.org/10.1055/a-2320-2859>
  17. Ott R, Achenbach PE et al (2022) SARS-CoV-2 seroprevalence in preschool and school-age children – population screening findings from January 2020 to June 2022. *Dtsch Arztebl Int* 119:765–770
  18. Hummel S, Friedl N, Winkler C, Ziegler AG, Achenbach P, Fr1da Study Group. (2023) Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. Reply to Schneider J, Gemulla G, Kiess W et al (letter). *Diabetologia* 19:
  19. Hummel S, Carl J, Friedl N et al (2023) Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia* 66:1633–1642. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05953-0>
  20. Achenbach P (2022) Typ-1-Diabetes bei Kindern früh erkennen und präventiv handeln. *Diabetes Aktuell* 20(03):116–123
  21. Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F et al (2022) Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening. *Diabetologia* 65(12):2121–2131 (Dec)
  22. Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J, Knip M, Veijola R (2018) Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes* 19(2):314–319. <https://doi.org/10.1111/vedi.12541>

## Early detection of type 1 diabetes in childhood. The Fr1da-plex network in Germany

**Background:** Type 1 diabetes (T1D) is the second most common metabolic disease in childhood and adolescence after familial hypercholesterolemia. The diagnosis is often delayed and a severe metabolic derailment is often present at the time of manifestation of diabetes. An early recognition of T1D is possible in Bavaria, Lower Saxony, Hamburg and Saxony as part of the Fr1da study.

**Methods:** After pediatric medical consultation, a blood sample is taken during routine examinations, which is analyzed for the presence of multiple diabetes-associated autoantibodies. Positive results are confirmed by a second sample. Children with early stage T1D were classified into stages 1 (normoglycemia), 2 (dysglycemia) and 3 (clinical manifestation) as part of metabolic staging.

**Results:** Between 2015 and September 2023 > 205,000 children were screened. Early stage T1D (positive for  $\geq 2$  autoantibodies) was detected in 603 children. The prevalence for an early stage was 0.3%. At the time of clinical manifestation of T1D < 5% of children with known early stage were affected by diabetic ketoacidosis. Less than half of the children had symptoms typical for diabetes. The median duration of hospitalization was 8 days.

**Conclusion:** The early detection of T1D has been implemented in studies in Germany. Participation in the Fr1da study enables a presymptomatic diagnosis of T1D. Children with early stage disease (stage 2) can be offered immunomodulatory treatment and participation in studies with immune interventions, as long as they are available. Network structures offer a mutual exchange of experience on the latest developments in this field.

### Keywords

Autoimmunity · Population screening · Diabetic ketoacidosis · Prevention · Immune studies

23. Schneider J, Gemulla G, Kiess W, Berner R, Hommel A (2023) Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. *Diabetologia*
24. Holl RW, Hofer SE, Rabl W et al (2009) Gute Stoffwechseleinstellung von Anfang an: Einfluss des HbA1c-Wertes im ersten Diabetesjahr bei präpubertärem Beginn des Typ-1-Diabetes auf die spätere Stoffwechseleinstellung nach der Pubertät: Langfristiges Tracking bei 885 Patienten aus der DPV-Wiss-Datenbank. *Diabetol Stoffwechs* (4-FV\_BMBF\_9)
25. Badpa M, Schneider A, Ziegler AG, Winkler C, Haupt F, Wolf K, Peters A (2023) Outdoor Light at Night and Children's Body Mass: A Cross-Sectional Analysis in the Fr1da Study. *Environ Res* 232:116325. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116325>
26. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Hitt S et al (2021) DCCT/EDIC Research Group. Residual  $\beta$ -cell function in long-term type 1 diabetes associates with reduced incidence of hypoglycemia. *J Clin Invest* 131:e143011
27. Herold KC, Bundy BN, Long SA et al (2019) An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 381:603–613
28. Sims EK, Bundy BN, Stier K et al (2021) Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med* 3;13(583):eabc8980 (Mar)
29. Ludvigsson J, Sumnik Z, Pelikanova T et al (2021) Intralymphatic Glutamic Acid Decarboxylase With Vitamin D Supplementation in Recent-Onset Type 1 Diabetes: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase IIb Trial. *Diabetes Care* 44(7):1604–1612. <https://doi.org/10.2337/dc21-0318> (Epub 2021 May 21. PMID: 34021020; PMCID: PMC8323180)
30. Lange K (2018) Früherkennungsuntersuchungen zum Typ-1-Diabetes. *Diabetologie* 14:250–256
31. Winkler C, Schober E, Ziegler A-G, Holl RW (2012) Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 13:308–313
32. Elding Larsson H, Vehik K, Gesualdo P (2014) Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease. *Pediatr Diabetes* 15:118–15126
33. Hendriks AEJ, Marcovecchio ML, Besser REJ et al (2024) Clinical care advice for monitoring of islet autoantibody positive individuals with presymptomatic type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 40:e3777. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3777>
34. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA et al (2015) Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 38(10):1964–1974
35. Philipp M, Achenbach P, Addala A et al (2024) Consensus for Monitoring Individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 typ1 1 diabetes. *Diabetes Care* 47(8):1–23
36. Ziegler AG, Karges B PRO & KONTRA: Freiwilliges Screening auf Typ-1-Diabetes *Dtsch Arztebl* 2023. 120:35–36 (A-1420/B-1224)
37. O'Donnell HK et al (2023) Anxiety and Risk Perception in Parents of Children Identified by Population Screening as High Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 46:2155–2161. <https://doi.org/10.2337/dc23-0350>

38. Steck AK, Larsson HE, Liu X et al (2017) Residual beta-cell function in diabetes children followed and diagnosed in the TEDDY study compared to community controls. *Pediatr Diabetes* 18:794–802
39. Lundgren M, Jonsdottir B, Elding Larsson H for the DiPIS study group. (2018) Effect of screening for type 1 diabetes on early metabolic control: the DiPis study. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4706-z>
40. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C et al (2019) Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes youth study. *Pediatr Diabetes* 20(2):172–179
41. Karl FM, Winkler C, Ziegler AG, Laxy M, Achenbach P (2022) Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care* 45(4):837–844

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.