

Redaktion

Dagmar Führer-Sakel, Essen

Martin Reincke, München



Immuntherapie und Zelltherapie bei Diabetes mellitus Typ 1

Aktueller Stand der Forschung

Sarah Schill^{1,2} · Lena Schwenker¹ · Franziska Reinmüller^{1,2} · Peter Achenbach^{1,2,3} · Anette-G. Ziegler^{1,2,3}

¹ Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Munich, München, Deutschland

² Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), München, Deutschland

³ Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Neuherberg, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Frühstadien des Typ-1-Diabetes**
- **Krankheitsmodifikation durch Immuntherapie**
Krankheitsverzögernde Therapien im Frühstadium 1 und 2 des Typ-1-Diabetes • Immunmodulierende Therapien im Stadium 3 • Antigen-spezifische Therapien
- **Zelltherapie und β -Zell-Ersatz**
Klinische Daten
- **Resümee und Ausblick**

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Diabetes mellitus Typ 1 beginnt als Autoimmunerkrankung und kann bereits im präsymptomatischen Frühstadium durch den Nachweis von mindestens zwei positiven Inselautoantikörpern diagnostiziert werden (Stadium 1, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification [ICD-10-GM]: R76.80; Stadium 2, ICD-10-GM: R73.00). Immunmodulierende Therapien können das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen und die klinische Manifestation des Typ-1-Diabetes verzögern. Parallel dazu gewinnt die Zelltherapie zum Ersatz von β -Zellen zunehmend an Bedeutung. **Ziel der Arbeit:** Der Beitrag gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der Immun- und Zelltherapien beim Typ-1-Diabetes.

Material und Methoden: Als Grundlage diente der Review „The future of type 1 diabetes therapy“ von Ziegler et al. (2025). Ergänzend wurden aktuelle Leitlinien, Originalarbeiten sowie ausgewählte Studien zu Immuntherapien und β -Zell-Ersatztherapien berücksichtigt.

Ergebnisse: Mit Teplizumab steht erstmals eine krankheitsmodifizierende Therapie für das Stadium 2 des Typ-1-Diabetes zur Verfügung. Teplizumab verzögert den Übergang in den klinisch manifesten Typ-1-Diabetes (Stadium 3) durchschnittlich um 2–3 Jahre. Weitere immunmodulatorische Therapieansätze zeigen einen Erhalt der residualen β -Zell-Funktion im Stadium 3 des Typ-1-Diabetes, sind jedoch bislang nicht für diese Indikation zugelassen. Stammzellbasierte β -Zell-Ersatztherapien befinden sich derzeit in klinischer Prüfung bei Personen mit fortgeschrittenem Diabetes und Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen.

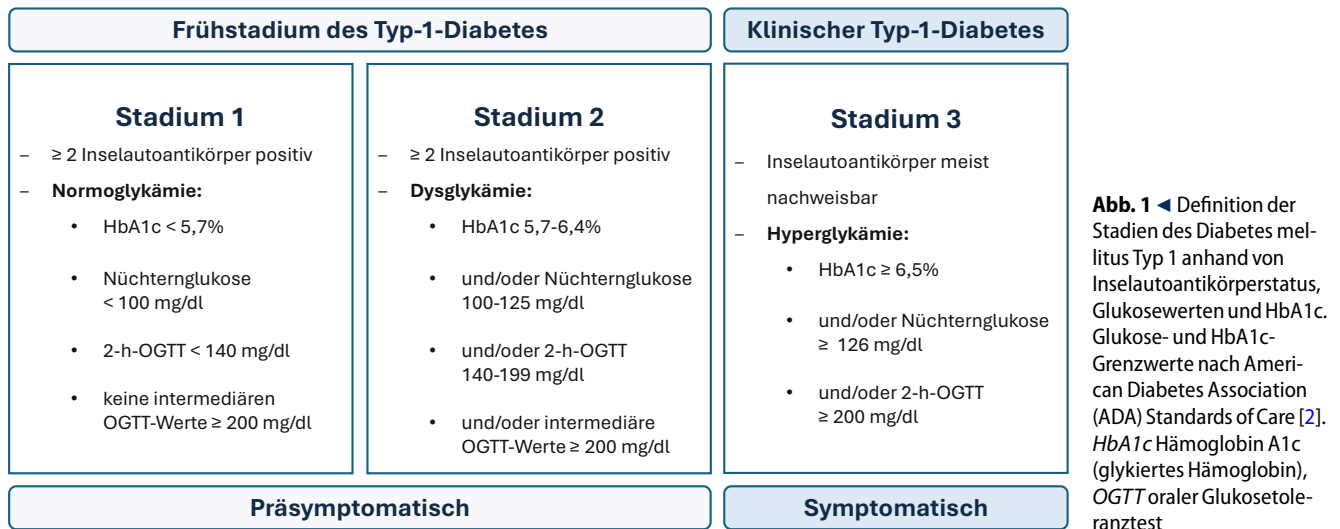
Schlussfolgerung: Immun- und Zelltherapien markieren einen Paradigmenwechsel in der Behandlung des Typ-1-Diabetes. Zukünftig werden insbesondere Kombinationstherapien entscheidend sein, um die Dauerhaftigkeit therapeutischer Effekte zu verbessern, und Strategien, um transplantierte Zellen vor Allo- und Autoimmunität zu schützen.

Schlüsselwörter

Diabetes mellitus Typ 1/präsymptomatische Frühstadien · Diabetes mellitus Typ 1/Krankheitsprogression · Immunmodulatorische Therapie · Teplizumab · Diabetes mellitus/ β -Zell-Ersatz



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



Mehr als 100 Jahre nach Einführung des Insulins haben sich neue Optionen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 ergeben. Mit Teplizumab steht erstmals eine krankheitsmodifizierende Immuntherapie für Stadium 2 des Typ-1-Diabetes zur Verfügung [4, 10]. Weitere immunmodulierende Therapeutika werden klinisch geprüft. Parallel rückt die β -Zell-Ersatztherapie in den Fokus. Stammzellbasierte Inselzellprodukte könnten den Mangel an Spenderpankrea und Inselzellen überwinden [28].

Frühstadien des Typ-1-Diabetes

Ein Frühstadium des Typ-1-Diabetes wird durch den Nachweis von mindestens zwei positiven Inselautoantikörpern definiert. Es werden zwei Frühstadien des Typ-1-Diabetes unterschieden (▣ Abb. 1):

- Stadium 1 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification [ICD-10-GM]: R76.80) mit multiplen Inselautoantikörpern und Normoglykämie
- Stadium 2 (ICD-10-GM: R73.00) mit multiplen Inselautoantikörpern und Dysglykämie

Etwa 30% der Kinder und Jugendlichen mit Stadium 1 und 60% mit Stadium 2 entwickeln innerhalb von 5 Jahren einen klinisch manifesten Typ-1-Diabetes (Stadium 3). Die jährliche Progressionsrate zu Stadium 3 beträgt bei Kindern und Jugendlichen mit Stadium 1 etwa 7%, bei

Stadium 2 sind es etwa 21%. Die jährliche Wahrscheinlichkeit, in das jeweils nächste Krankheitsstadium überzugehen, liegt in beiden Frühstadien bei etwa 20% [25]. Die Krankheitsprogression unterscheidet sich nicht zwischen Menschen mit oder ohne einen erstgradigen Verwandten mit Typ-1-Diabetes [25].

Insgesamt ist die Progressionsrate bei Kindern und Jugendlichen höher als bei Erwachsenen, wobei die Datenlage für Erwachsene bislang noch begrenzt ist [20].

Krankheitsmodifikation durch Immuntherapie

Aus den Diagnosestadien ergeben sich unterschiedliche therapeutische Ziele: Im präsymptomatischen Stadium sollen das Fortschreiten der Erkrankung und der Übergang in den klinischen Typ-1-Diabetes (Stadium 3) verzögert werden; nach klinischer Manifestation und Beginn der Insulintherapie steht der Erhalt residueller β -Zell-Funktion im Vordergrund. Derzeit werden insbesondere T-Zell- und B-Zellgerichtete Therapien sowie Januskinase(JAK)-Inhibitoren untersucht [28].

Krankheitsverzögernde Therapien im Frühstadium 1 und 2 des Typ-1-Diabetes

Teplizumab

Der humanisierte Anti-CD3-Antikörper Teplizumab beeinflusst die T-Zell-vermittelte Autoimmunität und wird in einem 14-tägigen intravenösen Zyklus verabreicht.

Teplizumab verlängerte die mediane Zeit bis Stadium 3 von 24,4 auf 48,4 Monate. Stadium 3 trat bei 19 von 44 Behandelten und bei 23 von 32 Personen unter Placebo auf (Hazard Ratio [HR] 0,41; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,22–0,78; $p = 0,006$; [6, 10]).

» Teplizumab ist in der EU für Personen ab 8 Jahren mit Typ-1-Diabetes im Stadium 2 zugelassen

Teplizumab ist in den USA ab dem ersten Lebensjahr für Personen mit Typ-1-Diabetes im Stadium 2 zugelassen, in Deutschland und der Europäischen Union (EU) ab einem Alter von 8 Jahren [4, 10]. Häufige Nebenwirkungen sind eine transiente Lymphopenie, Exanthem, gastrointestinale Beschwerden und vorübergehende Transaminasenerhöhungen. Ein Zytokinfreisetzungssyndrom ist selten und verläuft meist mild [4, 10].

Abatacept

Abatacept ist unter anderem bei juveniler idiopathischer Arthritis und rheumatoider Arthritis zugelassen und blockiert als Cytotoxic-T-lymphocyte-associated-protein-4(CTLA-4)-Immunglobulin-Fusionsprotein die CD80/CD86-vermittelte T-Zell-Kostimulation. Bei Personen mit Typ-1-Diabetes im Stadium 1 verzögerte Abatacept den Übergang in Stadium 2 oder 3 zwar nicht signifikant (HR 0,70; 95%-KI 0,45–1,09), war jedoch mit einem besseren Erhalt der stimulierten C-Peptid-Sekretion und mit

Tab. 1 Ausgewählte publizierte klinische Studien zu immunmodulierenden und krankheits-modifizierenden Ansätzen bei Diabetes mellitus Typ 1

Therapie/Studie	Phase	Stadium	Ergebnisse	Referenz
<i>Vor Inselautoimmunität</i>				
Orales Insulin (POInT)	n.a.	Vor Inselautoimmunität	Kein Effekt auf die Entstehung der Inselautoimmunität. Signifikante Verzögerung der Typ-1-Diabetes-Progression. Protektion eines Typ-1-Diabetes bei Personen mit dem risikoassoziierten <i>INS</i> -rs1004446-Genotyp	Ziegler et al. [26]
<i>Stadium 1</i>				
Abatacept, CTLA-4-Immunglobulin-Fusionsantikörper (TN18)	II	Stadium 1	Keine signifikante Verzögerung von Stadium 2 oder 3, HR 0,70 (95 %-KI 0,45–1,09); höheres stimuliertes C-Peptid nach 12 Monaten ($p = 0,03$)	Russell et al. [18]
<i>Stadium 2</i>				
Teplizumab, Anti-CD3-Antikörper (TN10)	II	Stadium 2	Verzögerung der Diabetesprogression um durchschnittlich 2 Jahre, mediane Zeit bis Diagnose 48,4 vs. 24,4 Monate. HR 0,41 (95 %-KI 0,22–0,78), $p = 0,006$	Herold et al. [6]
<i>Stadium 3</i>				
Baricitinib, JAK-Inhibitor (BANDIT)	II	Stadium 3	Erhalt der β -Zell-Funktion (höheres stimuliertes C-Peptid nach 48 Wochen, $p = 0,001$)	Waibel et al. [22]
Golimumab, TNF-Inhibitor (T1GER)	II	Stadium 3	Erhalt der β -Zell-Funktion (höheres stimuliertes C-Peptid nach Woche 52, $p < 0,001$; geringerer Anstieg des Insulinbedarfs, $p = 0,001$)	Quattrin et al. [14]
ATG (MELD-ATG)	II	Stadium 3	Erhalt der β -Zell-Funktion (höheres stimuliertes C-Peptid nach 1 Jahr mit 2,5 mg/kg, $p = 0,003$, und mit 0,5 mg/kg, $p = 0,014$; niedrigeres HbA1c mit 0,5 mg/kg, $p = 0,024$)	Mathieu et al. [11]
Teplizumab, Anti-CD3-Antikörper (PROTECT)	III	Stadium 3	Erhalt der β -Zell-Funktion (höheres stimuliertes C-Peptid nach Woche 78, $p < 0,001$)	Ramos et al. [15]
Rituximab, Anti-CD20-Antikörper (TN05)	II	Stadium 3	Erhalt der β -Zell-Funktion (höheres stimuliertes C-Peptid nach 12 Monaten, $p = 0,03$; höheres stimuliertes C-Peptid über alle Zeitpunkte, $p < 0,001$; niedrigeres HbA1c und geringere Insulindosis, jeweils $p < 0,001$)	Pescovitz et al. [13]
Abatacept, CTLA-4-Immunglobulin-Fusionsantikörper (TN09)	II	Stadium 3	Erhalt der β -Zell-Funktion (höheres stimuliertes C-Peptid nach 2 Jahren, $p = 0,0029$; niedrigeres HbA1c über 2 Jahre, $p = 0,007$)	Orban et al. [12]
ATG Antithymozytenglobulin, CTLA-4 „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“, HbA1c Hämoglobin A1c (glykiertes Hämoglobin), HR Hazard Ratio, JAK Januskinase, KI Konfidenzintervall, n.a. keine Phasenangabe, TNF Tumornekrosefaktor.				

Veränderungen von Immunzellsubpopulationen assoziiert [18].

Immunmodulierende Therapien im Stadium 3

Ziel dieser Therapien ist es, die residuale β -Zell-Funktion zu erhalten. Als Endpunkte dienen vor allem stimuliertes C-Peptid, Insulinbedarf und Hämoglobin A1c (HbA1c [glykiertes Hämoglobin]; ■ Tab. 1).

Baricitinib

Baricitinib ist ein oral verfügbarer JAK-1/2-Inhibitor, der für immunvermittelte Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, atopische Dermatitis und Alopecia areata zugelassen ist und proinflammatorische Zytokinsignalwege hemmt. In der BANDIT-Studie führte Baricitinib bei Personen mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes im Alter von 10 bis 30 Jahren nach 48 Wochen

zu einem signifikant höheren stimulierten C-Peptid als Placebo [22].

Golimumab

Golimumab ist ein monoklonaler Anti-Tumornekrosefaktor (TNF)-Antikörper, der bei rheumatologischen Autoimmunerkrankungen eingesetzt wird und die TNF-vermittelte Entzündungsaktivierung hemmt. In der T1GER-Studie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes war Golimumab nach 52 Wochen mit höherem stimuliertem C-Peptid und einem geringeren Anstieg des Insulinbedarfs verbunden [14].

Antithymozytenglobulin

Die Anwendung von Antithymozytenglobulin (ATG) ist eine polyklonale T-Zell-depletierende Immuntherapie, die vor allem in der Transplantationsmedizin eingesetzt wird. In der MELD-ATG-Studie waren 2,5 mg/kg und 0,5 mg/kg ATG nach 1 Jahr mit höherem stimuliertem C-Peptid verbunden; für 0,5 mg/kg zeigte sich zusätzlich ein günstigerer HbA1c-Verlauf [11].

Teplizumab

Für Teplizumab zeigte sich bei neu manifestiertem Typ-1-Diabetes im PROTECT-Programm nach 78 Wochen ein günstigerer Verlauf des stimulierten C-Peptids als unter Placebo [15].

Rituximab

Rituximab ist ein Anti-CD20-Antikörper, der B-Zellen depletiert und bei hämatologischen sowie immunvermittelten Erkrankungen eingesetzt wird. Bei neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes führte Rituximab zu einem vorübergehend besseren Erhalt des stimulierten C-Peptids sowie zu günstigeren HbA1c- und Insulindosisverläufen; der Effekt nahm im Verlauf jedoch ab [13].

Antigenspezifische Therapien

Insulin gilt im Kindes- und Jugendalter als ein zentrales Autoantigen des Typ-1-Diabetes. Vor diesem Hintergrund wurden mehrere Studien durchgeführt, die darauf abzielen, durch orale Insulingabe eine im-

Tab. 2 Ausgewählte internationale Studien mit Teilnahmemöglichkeit in Deutschland			
Studie/ Register	Ansatz	Population/Stadium	Primäres Ziel
βETA PRESERVE NCT07088068	Teplizumab vs. Placebo	1–25 Jahre, Stadium 3, Randomisierung/Therapiebeginn ≤ 56 Tage nach Diagnose	Glykämische Kontrolle, prandiale Insulinunabhängigkeit
BARICADE-DELAY NCT07222137	Baricitinib vs. Placebo	1–35 Jahre, Stadium 1b* oder Stadium 2	Verzögerung von Stadium 3
BARICADE-PRESERVE NCT07222332	Baricitinib vs. Placebo	1–35 Jahre, Stadium 3, Randomisierung/Therapiebeginn ≤ 100 Tage nach Diagnose	Erhalt der β-Zell-Funktion
SAFEGUARD NCT07187531	SAB-142 (humanes ATG) vs. Placebo	5–40 Jahre, Stadium 3, Randomisierung/Therapiebeginn ≤ 100 Tage nach Insulintherapiebeginn	Sicherheit, Wirksamkeit und Erhalt der β-Zell-Funktion
AVANT1A NCT06452654	COVID-19-Impfung vs. Placebo	Säuglinge ≤ 4 Monaten mit > 10 % genetischem Risiko für Typ-1-Diabetes	Verzögerung eines Typ-1-Diabetes-Frühstadiums oder eines klinisch manifesten Typ-1-Diabetes

*Stadium 1b bezeichnet ein Substadium des Stadiums 1 mit erhöhtem Progressionsrisiko nach Fr1da-Progression-Likelihood-Score (HbA1c, 90 min-OGTT-Glukose und IA-2A-Titer; [24]).
ATG Antithymozytenglobulin, **COVID-19** „coronavirus disease 2019“, **HbA1c** Hämoglobin A1c (glykiertes Hämoglobin), **OGTT** oraler Glukosetoleranztest.

Tab. 3 Ausgewählte klinische Studien zu Zelltherapien und β-Zell-Ersatz beim Diabetes mellitus Typ 1				
Ansatz/Studie	Phase	Setting	Ergebnisse	Referenz
Zimislecel, ehemals VX-880, stammzellabgeleitete Inselzellen	I/II	Typ-1-Diabetes mit gestörter Hypoglykämiewahrnehmung und schweren Hypoglykämien	Anhaltende C-Peptid-Sekretion; 10 von 12 voll dosiert Behandelten nach 365 Tagen insulinunabhängig	Reichman et al. [16]
Autologe chemisch induzierte pluripotente Stammzellinseln	n. a.	Klinische Einzel-fallanwendung	Insulinunabhängigkeit ab Tag 75; stabile glykämische Kontrolle über 1 Jahr	Wang et al. [23]
Hypoimmune allogene Inselzellen ohne systemische Immunsuppression	n. a.	Klinische Einzel-fallanwendung	Transplantatüberleben und C-Peptid-Produktion ohne systemische Immunsuppression gezeigt; Langzeitfunktion offen	Carlsson et al. [3]; Sackett et al. [19]

n.a. keine Phasenangabe.

munologische Toleranz gegenüber Insulin zu induzieren.

» In zukünftigen Studien sollten Risikogruppen gezielter adressiert werden

Bislang konnten Studien zur Primär- und Sekundärprävention des Typ-1-Diabetes ihre primären Endpunkte nicht erreichen und keinen generellen krankheitsverzögernden Effekt nachweisen. In präspezifizierten Subgruppenanalysen zeigten sich jedoch Hinweise auf eine signifikante

protektive Wirkung hinsichtlich der Entwicklung eines Stadiums 2 oder 3 bei Kindern mit hohem genetischem Risiko, insbesondere bei Trägern des hochrisikobehafteten *INS*-Genotyps [26], sowie eine Verzögerung des Übergangs zu Stadium 3 bei Personen mit reduzierter Insulinsekretion der ersten Phase [9]. Diese Ergebnisse sprechen dafür, zukünftige Studien verstärkt stratifiziert durchzuführen und Risikogruppen gezielter zu adressieren [9, 26–28].

Ausgewählte in Deutschland verfügbare internationale Studien sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

Zelltherapie und β-Zell-Ersatz

Pankreas- und Inseltransplantationen zeigen, dass die Wiederherstellung einer endogenen Insulinsekretion bei schwerer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, metabolischer Instabilität oder kombinierter Nierentransplantation klinisch nützlich ist. Begrenzt wird die Anwendung durch Spenderorganmangel, technische Komplexität, nachlassenden Funktionserhalt und dauerhafte Immunsuppression [17, 28].

» Aus pluripotenten Stammzellen lassen sich insulinbildende β-Zell- oder Inselzellaggregate generieren

Stammzellbasierte Inselzellprodukte können diese Limitationen teilweise überwinden. Aus pluripotenten Stammzellen lassen sich in mehrstufigen Differenzierungsprotokollen insulinproduzierende β-Zell- oder Inselzellaggregate generieren, wodurch grundsätzlich eine standardisierbare und skalierbare Zellquelle entsteht. Das Problem der Autoimmunität bleibt jedoch weiterhin bestehen, sodass entscheidend ist, in welchem Ausmaß diese Zellen vor Angriffen des Immunsystems geschützt werden können [28].

Verkapselungssysteme sollen einen direkten Kontakt zwischen Transplantat und Immunzellen verhindern, sind jedoch durch Fremdkörperreaktionen, unzureichende Sauerstoffversorgung, fehlende Vaskularisierung und fibrotische Einlagerungen limitiert. Alternativ werden derzeit genetisch modifizierte hypoimmune Zellen untersucht, die der Immunerkennung besser entgehen sollen [3, 19].

Klinische Daten

Frühe Studien mit stammzellabgeleiteten pankreatischen Vorläuferzellen zeigten erstmals, dass transplantierte Zellen im Menschen überleben und C-Peptid produzieren können [28].

Ein wichtiger klinischer Fortschritt ist Zimislecel, ein aus embryonalen Stammzellen abgeleitetes, vollständig differenzier-

tes Inselzellprodukt. Es wird über die Pfortader transplantiert und durch eine konventionelle Immunsuppression geschützt. In einer Phase-I/II-Studie waren 10 von 12 Patientinnen und Patienten mit vollständiger Dosierung nach 365 Tagen insulinunabhängig [16]. Auch autologe, aus induzierten pluripotenten Stammzellen abgeleitete Inselzellpräparate wurden bereits klinisch erprobt. Aufgrund der bislang sehr kleinen Fallzahlen lassen sich aus den vorliegenden Daten jedoch noch keine allgemeinen Behandlungsempfehlungen ableiten [23].

Für eine breite Anwendung ist außerdem die Skalierung entscheidend. Pro Person werden sehr große Zellmengen benötigt. Herstellung, Qualitätskontrolle, Kosten und regulatorische Anforderungen bestimmen daher wesentlich, wie schnell ein stammzellbasierter β -Zell-Ersatz allgemein zur Verfügung gestellt werden kann [21].

» Derzeit ist der β -Zell-Ersatz noch eine hochspezialisierte experimentelle Therapie

Insgesamt eröffnet der stammzellbasierte β -Zell-Ersatz eine realistische Perspektive für eine funktionelle Wiederherstellung der endogenen Insulinsekretion. Derzeit bleibt er jedoch eine hochspezialisierte experimentelle Therapie. Entscheidend für die weitere Entwicklung sind Langzeitsicherheit, dauerhafte Transplantatfunktion, Immunschutz ohne belastende systemische Immunsuppression und eine reproduzierbare Herstellung in klinisch relevanter Größenordnung. Die bislang publizierten klinischen Erfahrungen zu Zelltherapien und β -Zell-Ersatz sind in **Tab. 3** zusammengefasst.

Resümee und Ausblick

Insgesamt befindet sich die Therapie des Typ-1-Diabetes in einem grundlegenden Wandel. Erstmals halten Therapien Einzug in den klinischen Alltag, die gezielt das Immunsystem adressieren, das ursächlich an der Entstehung des Typ-1-Diabetes beteiligt ist. Stammzellbasierte Therapien könnten darüber hinaus einen vielversprechenden weiteren Pfeiler zukünftiger Behandlungsstrategien darstellen, insbeson-

dere für Personen mit geringer residualer β -Zell-Funktion oder bereits bestehenden diabetesassoziierten Folgeerkrankungen.

Fazit für die Praxis

- Eine Frühdiagnose des Diabetes mellitus Typ 1 durch Inselautoantikörperscreening schafft die Voraussetzung für krankheitsmodifizierende Immuntherapien.
- Teplizumab ist das erste zugelassene krankheitsmodifizierende Therapeutikum beim Typ-1-Diabetes im Stadium 2. Es verzögert den Übergang in Stadium 3.
- Baricitinib, niedrig dosiertes Antithymozytenglobulin, Golimumab, Abatacept und Rituximab zeigen in Studien einen Erhalt residualer β -Zell-Funktion. Aktuelle Studien sprechen dafür, dass diese Therapien zur Progressionsverzögerung und zum Erhalt der β -Zell-Funktion beitragen können.
- Antigenspezifische Präventionsansätze mit oralem Insulin verfehlen bislang das primäre Behandlungsziel. Subgruppenanalysen zeigen jedoch, dass sich ein Typ-1-Diabetes bei Vorliegen spezifischer Risikogene verzögern oder verhindern lässt.
- Stammzellbasierte Inselzellprodukte eröffnen eine realistische Zukunftsperspektive des β -Zell-Ersatzes. Entscheidend bleiben Immunschutz, Skalierbarkeit und Nutzen-Risiko-Abwägung.

Korrespondenzadresse

Sarah Schill
Institut für Diabetesforschung, Helmholtz
Munich
80939 München, Deutschland
sarah.schill@helmholtz-munich.de

Förderung. Für diese Arbeit wurde keine Förderung erhalten.

Datenverfügbarkeit. Alle dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten sind in diesem Artikel enthalten.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Schill, L. Schwenker, F. Reinmüller, P. Achenbach und A.-G. Ziegler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die nicht-kommerzielle Nutzung,

Vervielfältigung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Lizenz gibt Ihnen nicht das Recht, bearbeitete oder sonst wie umgestaltete Fassungen dieses Werkes zu verbreiten oder öffentlich wiederzugeben. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Literatur

1. Achenbach P, Berner R, Bonifacio E et al (2025) Früherkennung von Typ-1-Diabetes durch Inselautoantikörper-Screening – ein Positionspapier der Fr1daPlex-Projektleiter und -Schulungszentren, des BVKJ Bayern und PaedNet Bayern e. V. Gesundheitswesen 87:27–37
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2025) 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care 48:S27–S49
3. Carlsson PO, Hu X, Scholz H et al (2025) Survival of Transplanted Allogeneic Beta Cells with No Immunosuppression. N Engl J Med 393:887–894
4. European Medicines Agency (2026) Teplizumab (teplizumab): EPAR. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/teplizumab>. Zugegriffen: 21. Apr. 2026
5. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ et al (2024) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. Horm Res Paediatr 97:529–545
6. 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
7. 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
8. Hummel S, Koeger M, Bonifacio E et al (2025) Dysglycaemia definitions and progression to clinical type 1 diabetes in children with multiple islet autoantibodies. Lancet Diabetes Endocrinol 13:10–12
9. Krischer JP, Schatz DA, Bundy B et al (2017) Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA 318:1891–1902
10. Mathieu C, Sims EK, Chatenoud L et al (2026) Toward Disease-Modifying Therapies in Type 1 Diabetes: Focus on Teplizumab. Diabetes Care 49:365–374
11. Mathieu C, Wych J, Hendriks AEJ et al (2025) Minimum effective low dose of antithymocyte globulin in people aged 5–25 years with recent-onset stage 3 type 1 diabetes (MELD-ATG): a phase 2, multicentre, double-blind, randomised,

- placebo-controlled, adaptive dose-ranging trial. *Lancet* 406:1375–1388
12. Orban T, Bundy B, Becker DJ et al (2011) Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 378:412–419
 13. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H et al (2009) Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med* 361:2143–2152
 14. Quattrin T, Haller MJ, Steck AK et al (2020) Golimumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 383:2007–2017
 15. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L et al (2023) Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 389:2151–2161
 16. Reichman TW, Markmann JF, Odorico J et al (2025) Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islets for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 393:858–868
 17. Rickels MR, Ballou CM, Foster NC et al (2025) Islet Transplantation Versus Standard of Care for Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia From the Collaborative Islet Transplant Registry and the T1D Exchange Registry. *Diabetes Care* 48:737–744
 18. Russell WE, Bundy BN, Anderson MS et al (2023) Abatacept for delay of type 1 diabetes progression in stage 1 relatives at risk: a randomized, double-masked, controlled trial. *Diabetes Care* 46:1005–1013
 19. Sackett SD, Kaplan SJ, Mitchell SA et al (2022) Genetic Engineering of Immune Evasive Stem Cell-Derived Islets. *Transpl Int* 35:10817
 20. Templeman EL, Ferrat LA, Thomas N et al (2025) Contrasting Adult and Pediatric Populations in a Cohort of At-Risk Relatives in The T1D TrialNet Pathway to Prevention Study. *Diabetes Care* 48:1571–1580
 21. Verhoeff K, Cuesta-Gomez N, Maghera J et al (2025) Scalable Bioreactor-based Suspension Approach to Generate Stem Cell-derived Islets From Healthy Donor-derived iPSCs. *Transplantation* 109:e22–e35
 22. Waibel M, Wentworth JM, So M et al (2023) Baricitinib and β -Cell Function in Patients with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 389:2140–2150
 23. Wang S, Du Y, Zhang B et al (2024) Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. *Cell* 187:6152–6164.e18
 24. 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* 65:2121–2131
 25. Winkler C, Friedl N, Abt R et al (2026) Screening Children for Early-Stage Type 1 Diabetes. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2026.6085>
 26. Ziegler AG, Achenbach P, Weiß A et al (2025) Efficacy of once-daily, high-dose, oral insulin immunotherapy in children genetically at risk for type 1 diabetes (POInt): a European, randomised, placebo-controlled, primary prevention trial. *Lancet* 406:2564–2576
 27. Ziegler AG, Albeer A, Arnolds S et al (2026) Effect of High-Dose Oral Insulin in Children With Stage 1 Type 1 Diabetes: The Fr1da Insulin Intervention Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 49:746–754

Immunotherapy and cell therapy in type 1 diabetes. Current state of research

Background: Type 1 diabetes begins as an autoimmune disease and can already be diagnosed in the presymptomatic early stage by detecting at least two positive islet autoantibodies (stage 1, International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification [ICD-10-GM]: R76.80; stage 2, ICD-10-GM: R73.00). Immunomodulatory therapies can slow disease progression and delay the clinical manifestation of type 1 diabetes. In parallel, cell therapy for β -cell replacement is gaining increasing importance as a strategy to restore endogenous insulin production.

Objectives: This article provides an overview of the current status of immunotherapies and cell therapies in type 1 diabetes.

Materials and methods: The review “The future of type 1 diabetes therapy” by Ziegler et al. (2025) served as the basis. In addition, current guidelines, original articles, and selected studies on immunotherapies and β -cell replacement therapies were considered.

Results: With teplizumab, the first disease-modifying therapy for stage 2 type 1 diabetes is available. It delays the transition to clinically manifest type 1 diabetes (stage 3) by an average of 2–3 years. Other immunomodulatory therapeutic approaches show preservation of residual β -cell function in stage 3 type 1 diabetes but are not yet approved for this indication. Stem-cell-based β -cell replacement therapies are currently being clinically investigated in people with advanced diabetes and impaired awareness of hypoglycemia.

Conclusion: Immunotherapies and cell therapies mark a paradigm shift in the treatment of type 1 diabetes. In the future, combination therapies will be particularly important to improve the durability of therapeutic effects, as will strategies to protect transplanted cells from alloimmunity and autoimmunity.

Keywords

Diabetes mellitus, type 1/presymptomatic early stages · Diabetes mellitus, type 1/disease progression · Immunomodulatory therapy · Teplizumab · Diabetes mellitus/ β -cell replacement

28. Ziegler AG, Cengiz E, Kay TWH (2025) The future of type 1 diabetes therapy. *Lancet* 406:1520–1534

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