

Fr1da



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln

seit 2015



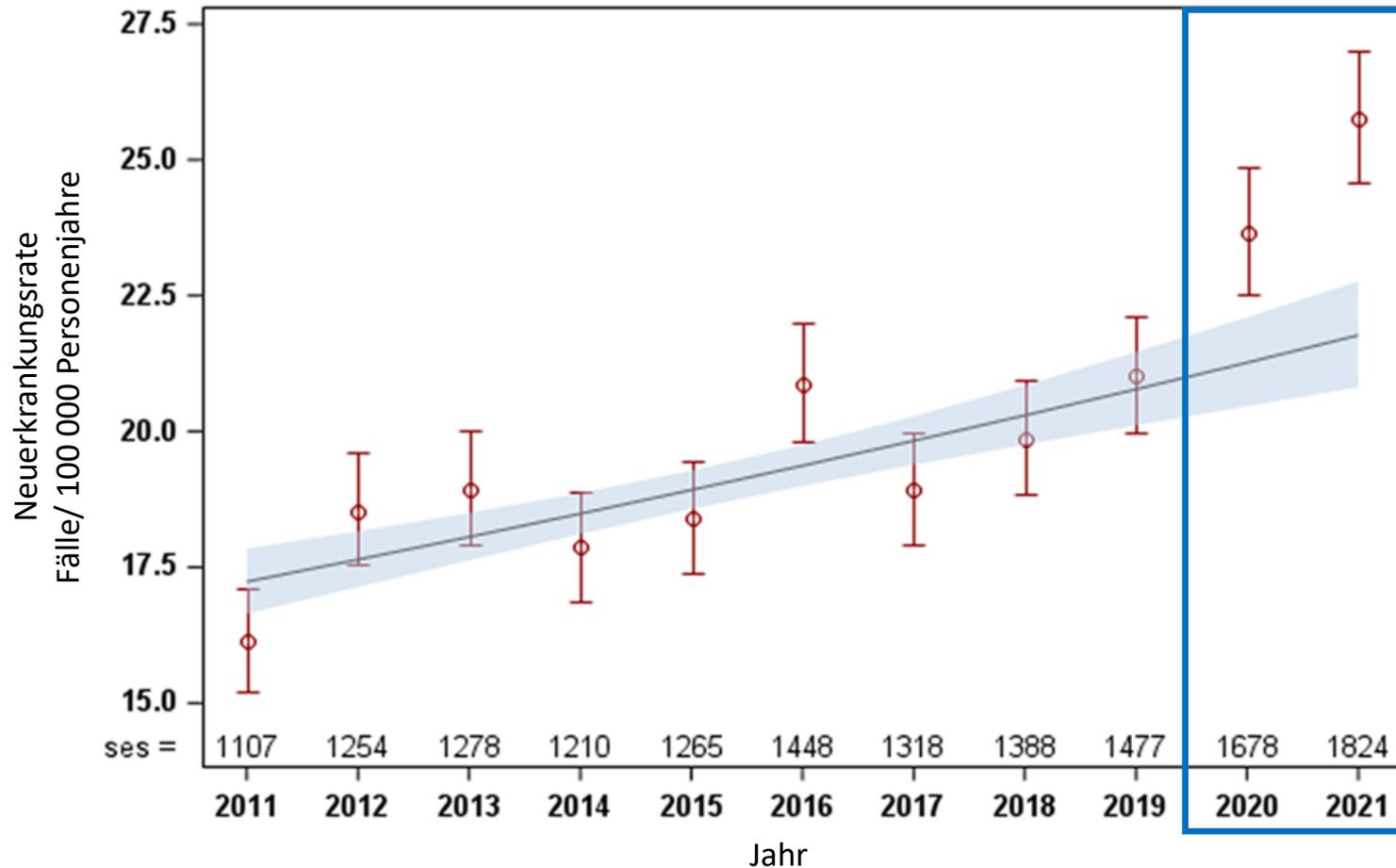
Fr1da-Botschafter ist das bekannte Kinderlieder-Duo
Margit Sarholz & Werner Meier



Berufsverband der
Kinder- und Jugendärzt*innen

Inzidenz von Typ-1-Diabetes nimmt zu

Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes -und Jugendalter



Jan. 2020 bis Juni 2021 in Deutschland:
5.162 Kinder und Jugendliche mit neu aufgetretenem Typ-1-Diabetes.

Die **beobachtete Inzidenz** im Jahr **2020/21** war **deutlich höher** als die erwartete Inzidenz (24,4 vs. 21,2).

Anstieg besonders in den Altersgruppen der Kinder unter 6 Jahren und 6 - 11 Jahren.

Typ-1-Diabetes:

Häufig medizinischer Notfall durch zu späte Diagnose

Ein Fall aus der Kinderklinik München-Schwabing:

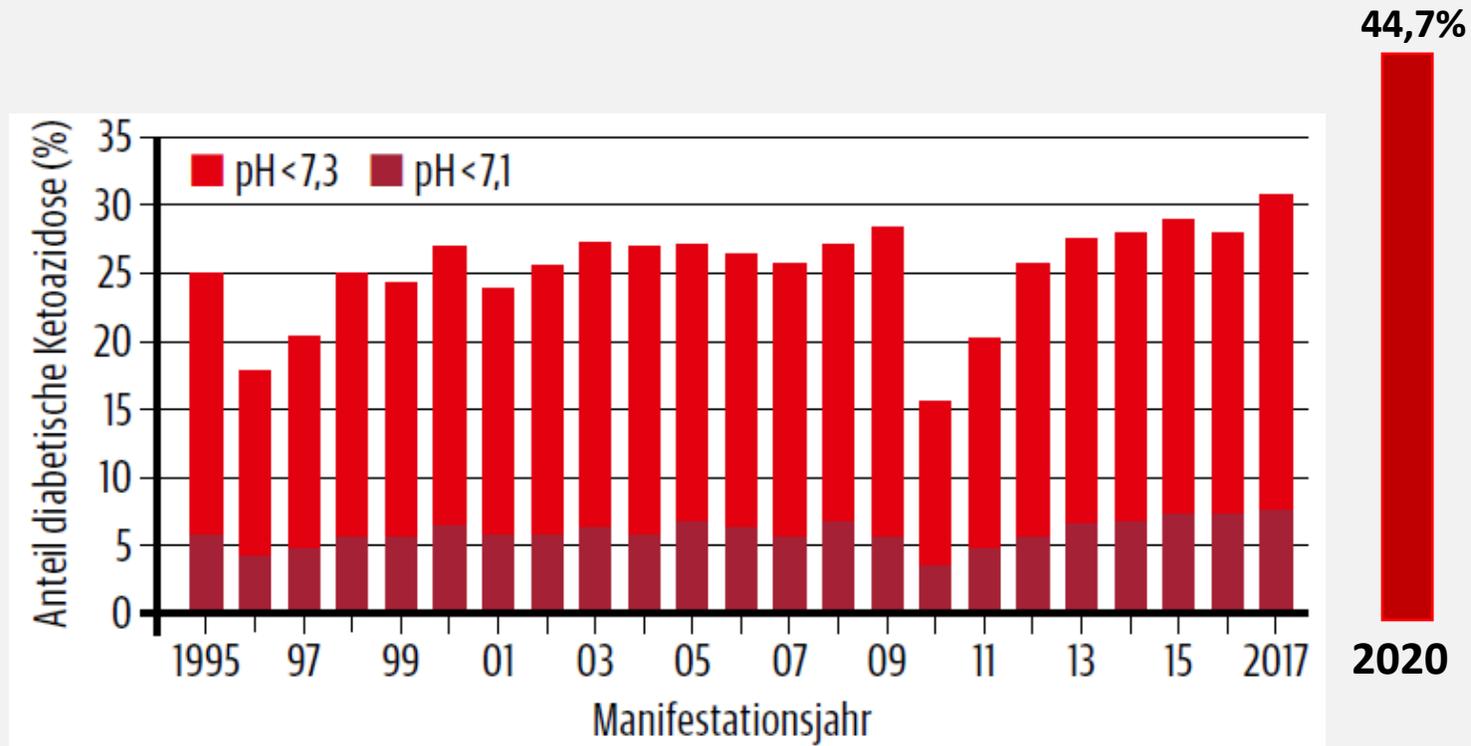
- 3 Jahre alter Junge, bisher gesund
- Seit sechs Wochen starker Durst, müde und schlapp
- Vorstellung in der Kinderklinik
- Blutzucker 492 mg/dl (Norm 70-140) → Typ-1-Diabetes
- Schwere Entgleisung mit Blut-pH 7,1 (Norm 7,4)
- Aufnahme auf die Kinderintensivstation bei schlechtem Zustand

Eine lebenslange, chronische Erkrankung manifestiert mit einer **lebensbedrohlichen** Situation und beginnt mit einem Aufenthalt auf der Intensivstation.

Langzeit-Folgen einer Ketoazidose

- **Schäden am Gehirn: Diffusität und Volumenzunahme der weißen Substanz, Volumenabnahme der grauen Substanz** verbunden mit **kognitiven Störungen**, Defizite in Erinnerung, Aufmerksamkeit, Intelligenzquotienten
(Cameron et al., Diabetes Care 2014; Ghetti et al., Diabetes Care 2020)
- Eine Ketoazidose führt zu **schlechterer Betazell-Restfunktion**, langfristig **schlechterer Stoffwechselkontrolle** und **erhöhtem Insulinbedarf**
(Fernandez Castaner et al., Diabetes & Metabolism 1996; Bowden et al., Pediatric Diabetes 2008; Duca et al., Diabetes Care 2017)

Häufigkeit der diabetischen Ketoazidose bei klinischer Manifestation in Deutschland



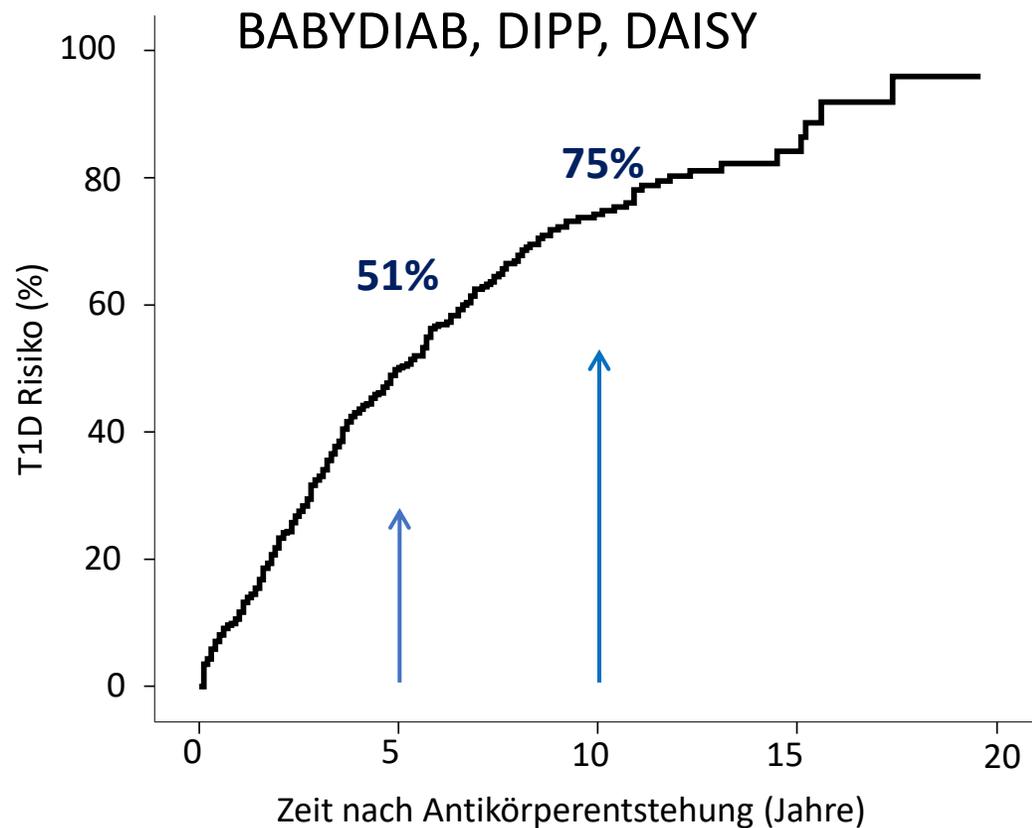
Quelle: DPV-Register; Reinhard Holl; [Karges 2011]

Kamrath et al., JAMA 2020

Nur ca. 10% der Kinder mit neu manifestiertem Typ-1-Diabetes haben bereits einen nahen Verwandten mit dieser Krankheit.

Früherkennung durch Screening auf Inselautoantikörper möglich

Nachweis von ≥ 2 Inselautoantikörpern als sicheres Diagnosekriterium für ein Frühstadium T1D



Ziegler et al., JAMA 2013

20 Jahre Geburtskohorten und Nachuntersuchung an 13.000 Kindern:

Entwicklung eines klinischen Typ-1-Diabetes bei positiven Inselautoantikörpern:

5 Jahre: 51%

10 Jahre: 75%

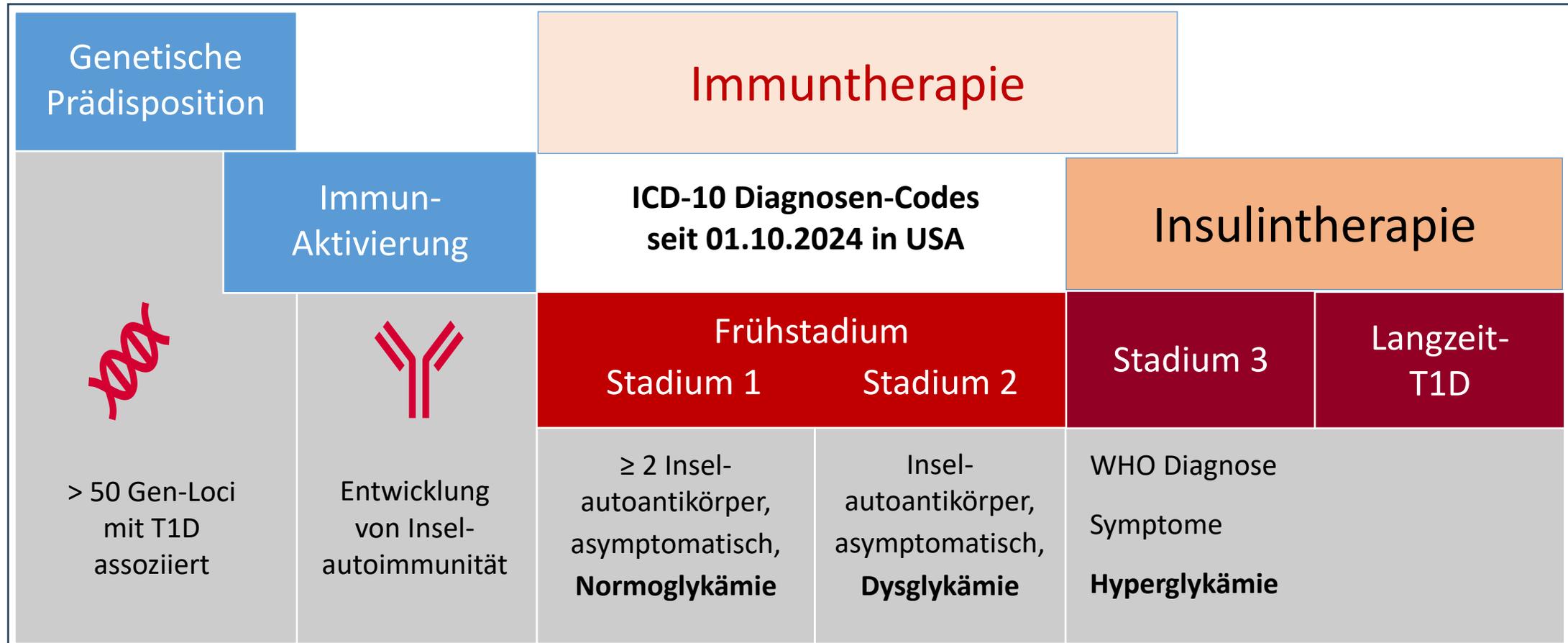
Lifetime Risiko: nahe 100%

d.h. **jedes Kind** mit positivem Testergebnis entwickelt einen klinischen Typ-1-Diabetes.

Assay Spezifität*: 100%

*CDC-WHO Standardisierung

Die Typ-1-Diabetes-Erkrankung verläuft in Stadien



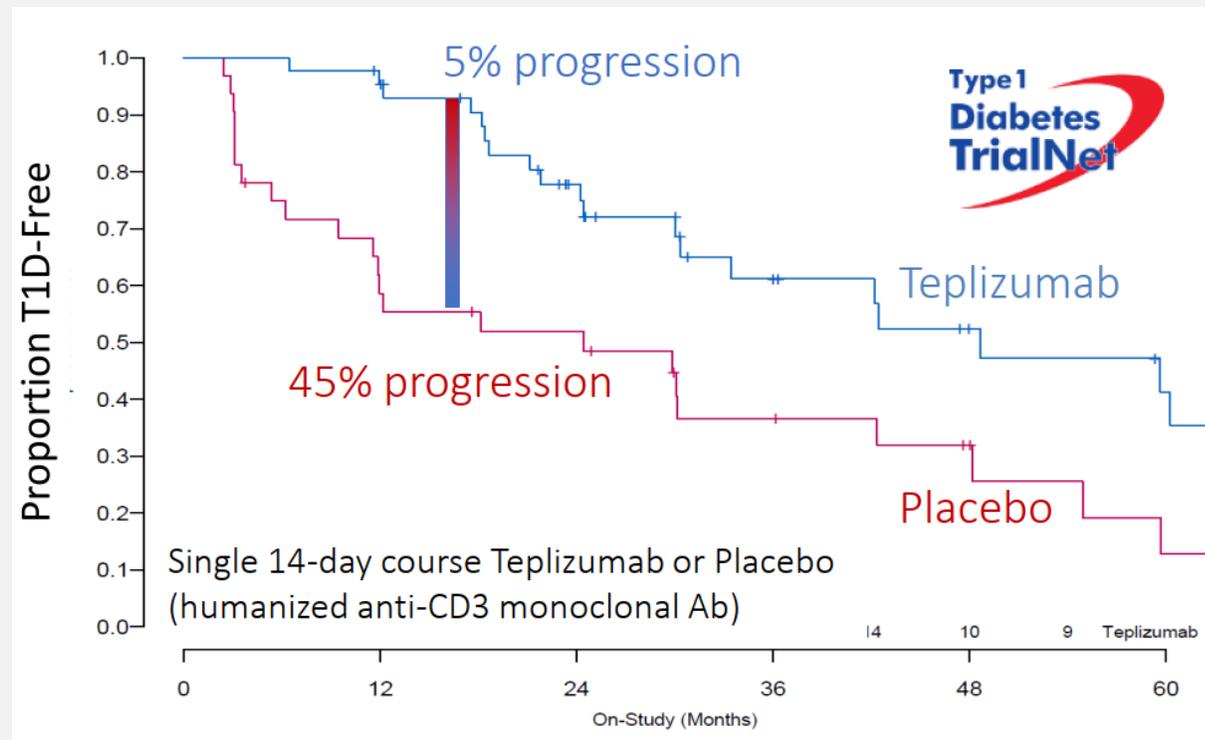
Insel RA et al., Diabetes Care 2015
American Diabetes Association Professional Practice Committee, Diabetes Care 2022
Landgraf R et al, Diabetologie 2022

Eine Frühdiagnose des T1D ermöglicht die Teilnahme an Therapien zur Prävention der klinischen Manifestation

Meilenstein: Typ-1-Diabetes kann durch eine Immuntherapie verzögert werden.

Seit 11/2022: FDA-Zulassung von Teplizumab bei Personen (ab Alter 8 Jahre) mit Stadium 2

Klinischer Typ-1-Diabetes durchschnittlich 3 Jahre verzögert



Medikament über Härtefallprogramm in Deutschland ab Herbst 2024 verfügbar

Herold K, NEJM 2019

Sims EK, Sci Transl Med 2021



zeigt

- Früherkennung ist machbar:
Große Teilnehmerrate bei Kinder- und Jugendärzten, sowie Familien und Kindern
- Eine Früherkennung ist mit einer mildereren Diabetesmanifestation verbunden
- Eine Früherkennung eröffnet den Weg zur Prävention

Bevölkerungsweites Screening zur Früherkennung des T1D ist machbar

JAMA | **Original Investigation**

Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany 2020

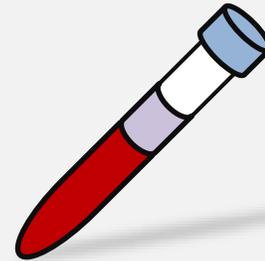
Anette-Gabriele Ziegler, MD; Kerstin Kick, PhD; Ezio Bonifacio, PhD; Florian Haupt, PhD; Markus Hippich, PhD; Desiree Dunstheimer, MD; Martin Lang, MD; Otto Laub, MD; Katharina Warncke, MD; Karin Lange, PhD; Robin Assfalg, PhD; Manja Jolink, MSc; Christiane Winkler, PhD; Peter Achenbach, MD; for the Fr1da Study Group

www.fr1da-studie.de

> 600 Kinderärzte



Kapillarblut



Seit 2015:

203.377 Teilnehmer

Alter 1,75 – 10,99 Jahre

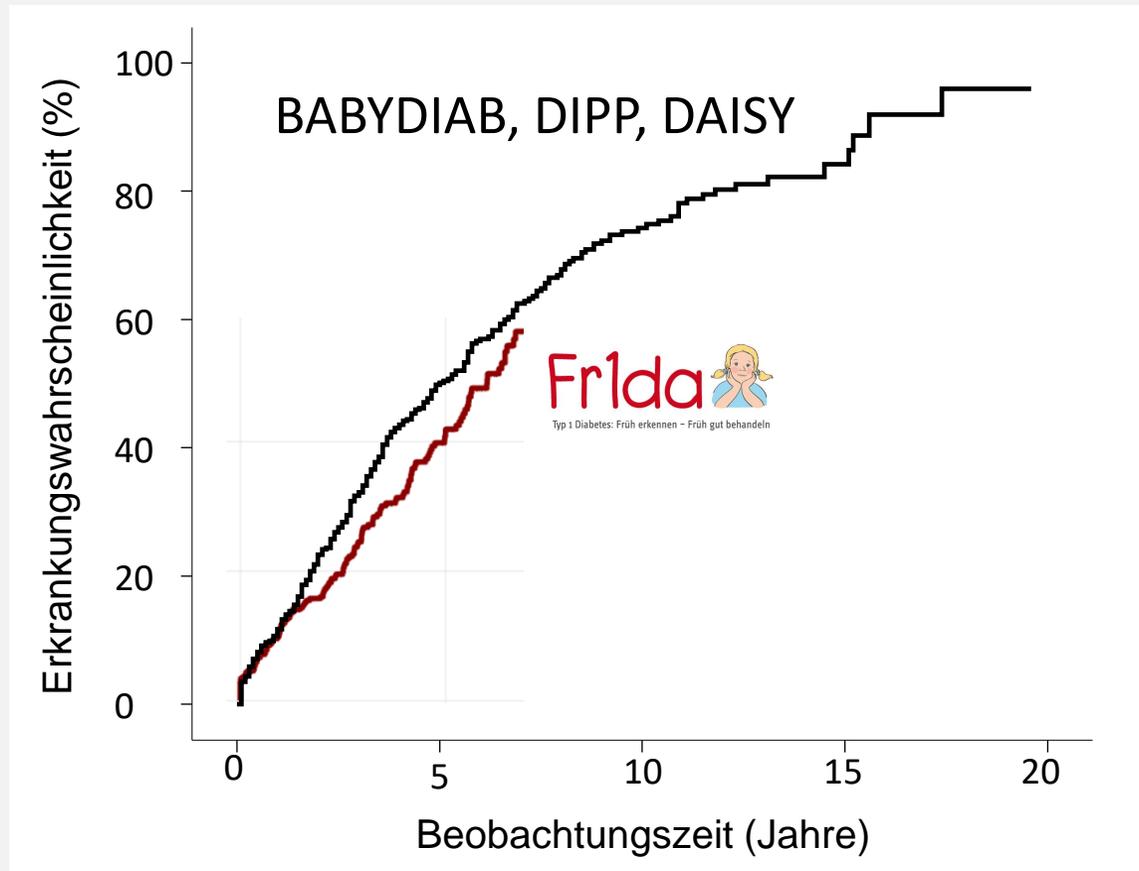
**580 Kinder
(0,3 %)**

**mit 2 oder mehr
Inselautoantikörpern**

Prävalenz der Frühstadien des T1D

Genetische Prädisposition 		0,3 % mit ≥ 2 Inselautoantikörpern		
		77 %	19%	4%
Immun-Aktivierung 		Stadium 1 ≥ 2 Insel- autoantikörper Normoglykämie	Stadium 2 Insel- autoantikörper Dysglykämie	Stadium 3 Insulin Symptome Hyperglykämie

Progression vom Frühstadium (Stadium 1 oder Stadium 2) zum klinischen T1D (Stadium 3)



Ähnliche Progressionsrate bei Fr1da-Kindern mit einem Frühstadium im Vergleich zu internationaler Geburtskohorte mit erhöhtem genetischem Risiko

Ziegler, Rewers, Simell et al., JAMA 2013

Ziegler et al., JAMA 2020

Weiss et al., Diabetologia 2022

Klinische Vorteile und Nutzen einer T1D Frühdiagnostik

Milderer Start in die Erkrankung durch Früherkennung



vs



Kinder und Jugendliche mit neu-manifestiertem Diabetes mellitus in Bayern

Diabetische Ketoazidose (DKA)

93% Reduktion
Anteil: 2,5% vs 36,7%

Gewichtsverlust

92% Reduktion
Anteil: 6,5% versus 83,4%

HbA1c

35% Reduktion
Median: 6,8% vs 10,5%

Lebensqualität

Weniger Stress (PHQ9)
Median Depression score 3 versus 5

Hummel S et al, Diabetologia 2023
Schneider J et al, Diabetologia 2023
Achenbach P et al, Gesundheitswesen, 2024

Ausweitung des Fr1da Screening in andere Bundesländer

Wir gehen neue Wege in der Diagnostik des Typ-1-Diabetes – machen Sie mit!



- Wir brauchen engagierte Kinder- und Jugendärzte
- Wir brauchen engagierte pädiatrische Diabetologen und Schulungszentren
- Helmholtz Munich bietet Koordination und Antikörperdiagnostik
- 10 € Unkostenerstattung für Aufklärung und kapilläre Blutabnahme

Ziele der Fr1da-Studie

- + die Erkrankung in einem **frühen Stadium** zu **erkennen**
- + eine **schwere Stoffwechsellentgleisung** zu **verhindern**
- + mit einer **frühen Behandlung** den Krankheitsverlauf **positiv** zu **beeinflussen**
- + **Unsicherheiten** und **Ängste** über Typ-1-Diabetes zu **mindern**
- + frühzeitig an innovativen **Präventionsstudien** **teilzunehmen**

Wann?

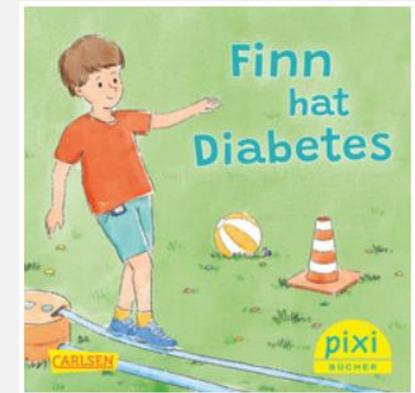
- **Alter: 2 bis 10 Jahre** (U7, U7a, U8, U9; U10, U11)
- **Screening kann 2x** erfolgen:

Empfehlung: 1. Screening im Alter von 3 Jahren (**U7a**)
 2. Screening im Alter von 7 Jahren (**U10**)

- **Verwandte** von Patienten mit Typ-1-Diabetes im **Alter von 1 bis 21 Jahren:**

Empfehlung: ebenfalls 2 Testungen im Abstand von 3 - 5 Jahren

- **Kostenlos** für die Familien
- **Vermerk im U-Heft**



Geschenk für
teilnehmende Familien

Wie?

- 200 µl Kapillarblut (venös auch möglich)



- Einseitiger Fragebogen
Barcodeaufkleber



HELMHOLTZ MUNICH Frída

Frída-ID: 0438
Teilnehmer-ID: 6001

Datum der Blutentnahme: ____/____/____
Tag Monat Jahr

Angabe über das zu untersuchende Kind:
Geburtsdatum: ____/____/____ Geschlecht: männlich weiblich unbestimmt
Tag Monat Jahr
Nachname: _____ Größe in cm: _____
Vorname: _____ Gewicht in kg: _____
Straße: _____ ** Am Tag der Untersuchung**
PLZ / Ort: _____ (Größe und Gewicht)
Telefon: _____

Hat das Kind Typ-2-Diabetes? ja nein Wenn ja, seit wann: ____/____/____
Tag Monat Jahr

Haben folgende Familienmitglieder das Kind Typ-2-Diabetes?
 Mutter des Kindes Vater des Kindes Geschwister des Kindes

Ist die Lagerung der Blutprobe für spätere Untersuchungen für Forschungszwecke wurde zugestimmt?
 ja nein

Hat das Kind schon an der Frída-Studie teilgenommen?
 ja nein

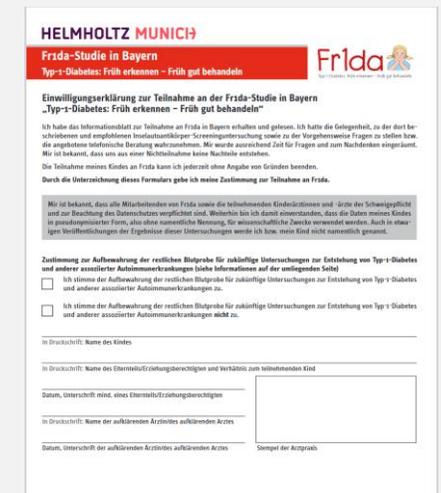
Falls ja, geben Sie bitte die Frída-ID an: _____

Angabe zu den Eltern: Geburtsdatum der Mutter: ____/____/____
Tag Monat Jahr

Blutröhrchen Labortuch Reserve Reserve **rotz unbrühen** U-Halt

0438-6001 0438-6001 0438-6001 0438-6001 0438-6001 0438-6001

frankierter Rückumschlag an:
Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Munich



HELMHOLTZ MUNICH Frída

Frída-Studie in Bayern
Typ-1-Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Frída-Studie in Bayern
„Typ-1-Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln“

Ich habe das Informationsblatt zur Teilnahme an Frída in Bayern erhalten und gelesen. Ich halte die Gelegenheit, so der dort beschriebenen und empfohlenen bioethischen Körper-Screeninguntersuchung sowie zu der Vorgehensweise Fragen zu stellen bzw. die angebotene medizinische Beratung wahrzunehmen. Mir wurde ausreichend Zeit für Fragen und zum Nachdenken eingeräumt. Mir ist bekannt, dass aus einer Nichtteilnahme keine Nachteile entstehen.

Die Teilnahme meines Kindes an Frída kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden.

Durch die Unterzeichnung dieses Formulars gebe ich meine Zustimmung zur Teilnahme an Frída.

Mir ist bekannt, dass alle Mitarbeiter von Frída sowie die teilnehmenden Kinderärztinnen und -ärzte der Schweigepflicht und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet sind. Weiterhin bin ich damit einverstanden, dass die Daten meines Kindes in geschützter Form, also ohne numerische Kennung, für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Ergebnisse dieser Untersuchungen werde ich bzw. mein Kind nicht namentlich genannt.

Zustimmung zur Aufbewahrung der restlichen Blutprobe für zukünftige Untersuchungen zur Erkennung von Typ-1-Diabetes und anderer assoziierter Autoimmunerkrankungen (siehe Informationen auf der auflegenden Seite)

Ich stimme der Aufbewahrung der restlichen Blutprobe für zukünftige Untersuchungen zur Entstehung von Typ-1-Diabetes und anderer assoziierter Autoimmunerkrankungen zu.

Ich stimme der Aufbewahrung der restlichen Blutprobe für zukünftige Untersuchungen zur Entstehung von Typ-1-Diabetes und anderer assoziierter Autoimmunerkrankungen nicht zu.

In Druckschrift: Name des Kindes _____

In Druckschrift: Name des Elternrechtsberechtigten und Verhältnis zum teilnehmenden Kind _____

Datum, Unterschrift münd. eines Elternrechtsberechtigten _____

In Druckschrift: Name der aufklärenden Ärztin/ des aufklärenden Arztes _____

Datum, Unterschrift der aufklärenden Ärztin/ des aufklärenden Arztes _____ Stempel der Arztpraxis _____

- Aufklärung und schriftliches Einverständnis verbleibt bei Kinder-/Jugendarzt

Dauer ca. 4 Wochen

- Schriftlicher Befund an den Arzt
- Im Falle eines positiven Testbefunds:

Anruf beim behandelnden Arzt + schriftlicher Befund:

„Die eingeschickte Blutprobe erbrachte noch kein definitives Ergebnis. Die Untersuchung muss anhand einer zweiten Blutprobe wiederholt werden. Wir möchten Sie deshalb bitten, uns eine weitere Blutprobe des Kindes zu schicken. Um ein eindeutiges Ergebnis zu erhalten, ist eine Venöse Blutentnahme (5 ml) von Vorteil. Das hierfür benötigte Serumröhrchen liegt diesem Schreiben bei.“

2. Probe ebenfalls positiv: Diagnose Frühstadium Typ-1-Diabetes

- Anruf beim behandelnden Arzt (Besprechung weiteres Vorgehen)
 - schriftlicher Befund per Post
 - Behandelnder Arzt vermittelt Kontakt zum Fr1da-Team
- **Einladung zur Schulung (Typ-1-Diabetes-Frühstadium) in einem Schulungszentrum vor Ort**



FR1DA-STUDIE

Typ-1-Diabetes: früh erkennen -
Früh gut behandeln

Einladung zur Schulung für Eltern von Kindern mit
einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes

Schirmherrschaft



Bayerisches Staatsministerium für
Gesundheit und Pflege

In Kooperation mit



Berufsverband der
Kinder- und Jugendärzt*innen

Speziell entwickelte Schulungsunterlagen:

Fr1da-Buch

„Frühstadium des Typ-1-Diabetes –
Ein Ratgeber für Eltern und Kinder“

- **Schulungsthemen:** Typ-1-Diabetes, was bedeutet ein Typ-1-Diabetes Frühstadium, Symptome des Typ-1-Diabetes, Blutzuckermessung, was sind normale und pathologische Blutzuckerwerte
- **Individueller Vorsorgeplan** mit Nachuntersuchungsterminen
- **Psychologische Beratung**, wenn erforderlich



- **Verantwortlich für Protokoll, Ethik, Datensicherheit (Daten- und Probenspeicherung), Logistik**
- **Bereitstellung** von Flyern, Fragebögen, Einverständniserklärung, Poster, Microvetten, Stechhilfen, Rückversandmaterial, Laborbuch, detaillierte Anleitungen, Geschenke für alle teilnehmenden Familien
- **Durchführung der Antikörpermessung**
- **Befundmitteilung an Kinderarzt**
- **Unkostenerstattung/Abrechnung:** für Blutabnahme, Einholen der Einverständniserklärung und Fragebogen erhalten Praxen **10 € pro Kind**
- **Durchführung von statistischen Analysen**

Sind Sie interessiert an Fr1da in Ihrem Bundesland?

Welche Schritte sind notwendig:

- **Strategiebesprechung mit BVKJ-Landesvorsitzenden**
- **Kommunikation mit Kinder- und Jugendärzten:**
 - ➔ **Vorträge bei regionalen Kinderärzte Kongressen/Symposien und bundeslandesspezifische Qualitätszirkel**
 - ➔ **Versenden von Infomaterialien**
- **Diabetologen/Netzwerk von Schulungszentren etablieren**

Tel.: 0800 - 4 64 88 35 (kostenfrei)

E-Mail: diabetes.frueherkennung@helmholtz-munich.de; www.fr1da-studie.de

Wo gibt es Fr1da bereits?



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln

Screening zur Frühdiagnose des prä-symptomatischen T1D in 4 Bundesländern:

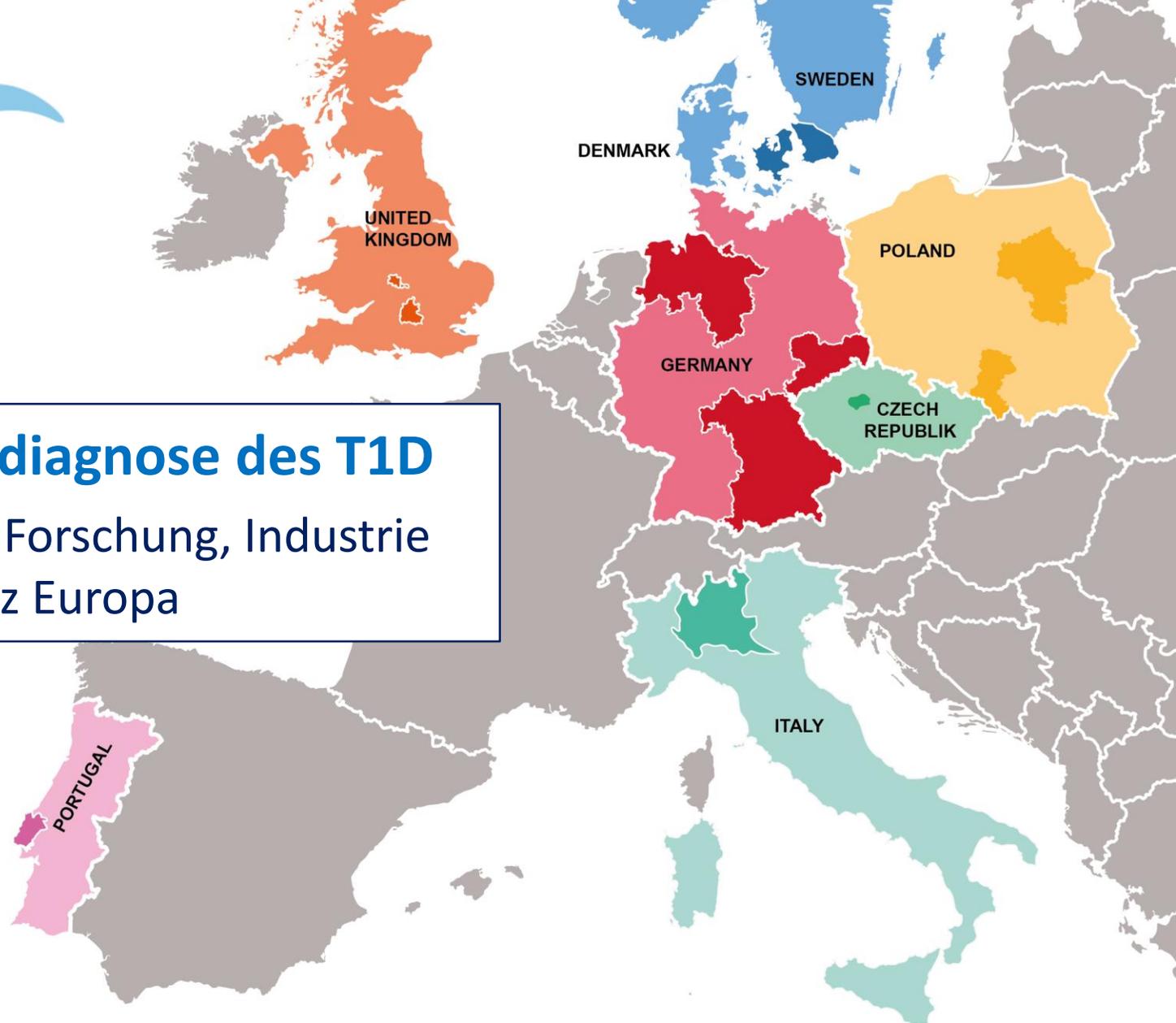
- Bayern
- Niedersachsen
- Hamburg
- Sachsen
- Deutschlandweit für Verwandte von Personen mit T1D

www.fr1da.de



EDENT1FI

European action for the Diagnosis of Early
Non-clinical Type 1 diabetes For disease Interception



Europäische Plattform zur Frühdiagnose des T1D

27 Organisationen aus akademischer Forschung, Industrie
und Patientenorganisationen aus ganz Europa

Einführung von Fr1da
in Tschechien, Portugal, Italien
und Polen:

Harmonisierter Ansatz für das
T1D-Screening im Frühstadium

Ausführliche Information finden Sie in unserem Positionspapier



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln

Konsensstatement

 Thieme

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

Early Detection Of Type 1 Diabetes By Islet Autoantibody Screening: A Position Paper Of The Fr1da^{plex} Project Leaders And Training Centres, Bvkj Bavaria And Paednetz (Registered) Bavaria

**OPEN
ACCESS**



Autorinnen/Autoren

Peter Achenbach^{1, 2}, Reinhard Berner³, Ezio Bonifacio⁴, Susanne Brämswig⁵, Sonja Braig⁶, Desiree Dunstheimer⁷, Uwe Ermer⁸, Dominik Ewald⁹, Gita Gemulla^{3, 4}, Julia Hauer¹⁰, Florian Haupt^{1, 2}, Gabi Haus¹¹, Michael Hubmann¹², Sandra Hummel^{1, 2}, Michael Kandler¹³, Olga Kordonouri¹⁴, Karin Lange¹⁵, Otto Laub¹⁶, Anja Lorrmann¹⁷, Nicole Nellen-Hellmuth¹⁸, Marina Sindichakis¹⁹, Thekla von dem Berge¹⁴, Katharina Warncke¹⁰, Leonie Weber²⁰, Christiane Winkler^{1, 2}, Philip Wintermeyer²¹, Anette-Gabriele Ziegler^{22, 2}