



Fr1da-Insulin- Interventions-Studie

Wirksamkeit von oralem Insulin auf die Immunantwort
bei Kindern mit einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes

>> **Einschluss in die Studie ab sofort möglich** <<

**Fr1da-Insulin-
Interventions-Studie**



**Intervention mit oralem Insulin für Kinder mit
einem frühen Typ 1 Diabetes**

Einschlusskriterien:

- Alter 2 bis 12 Jahre
- mindestens zwei positive Inselautoantikörper
- normale Blutzuckerwerte im OGTT

1 Kapsel Insulinpulver täglich für 12 Monate (Pulver kann in das Essen, z.B. Joghurt, gemischt werden)

ZIEL:

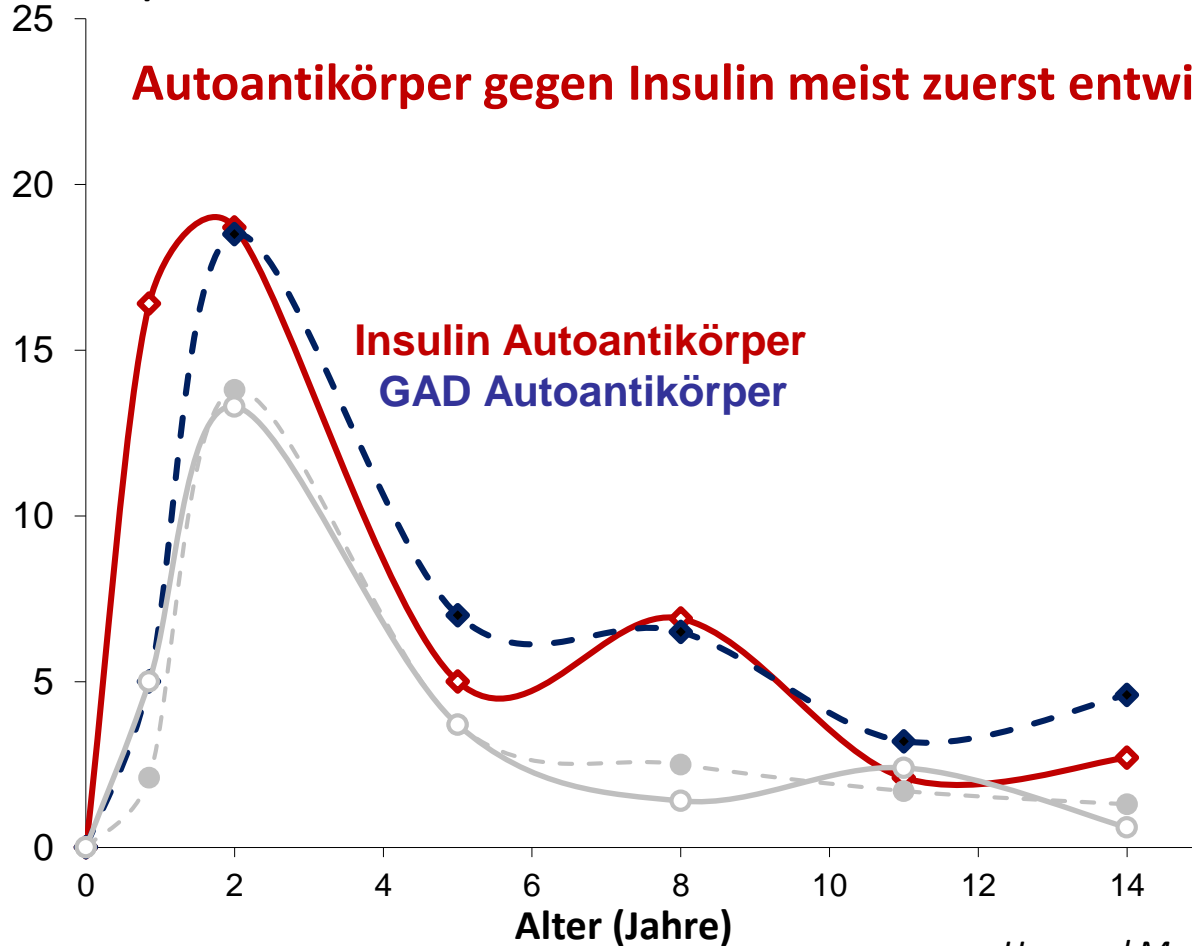
**Die Intervention soll - ähnlich wie
bei einer Desensibilisierung -
eine protektive Immunantwort
anregen**



Warum Insulin oral ?

Insulin ist ein Schlüsselantigen im Autoimmunprozess des Typ 1 Diabetes

Antikörperinzidenz
(Fälle/1.000/Jahr)

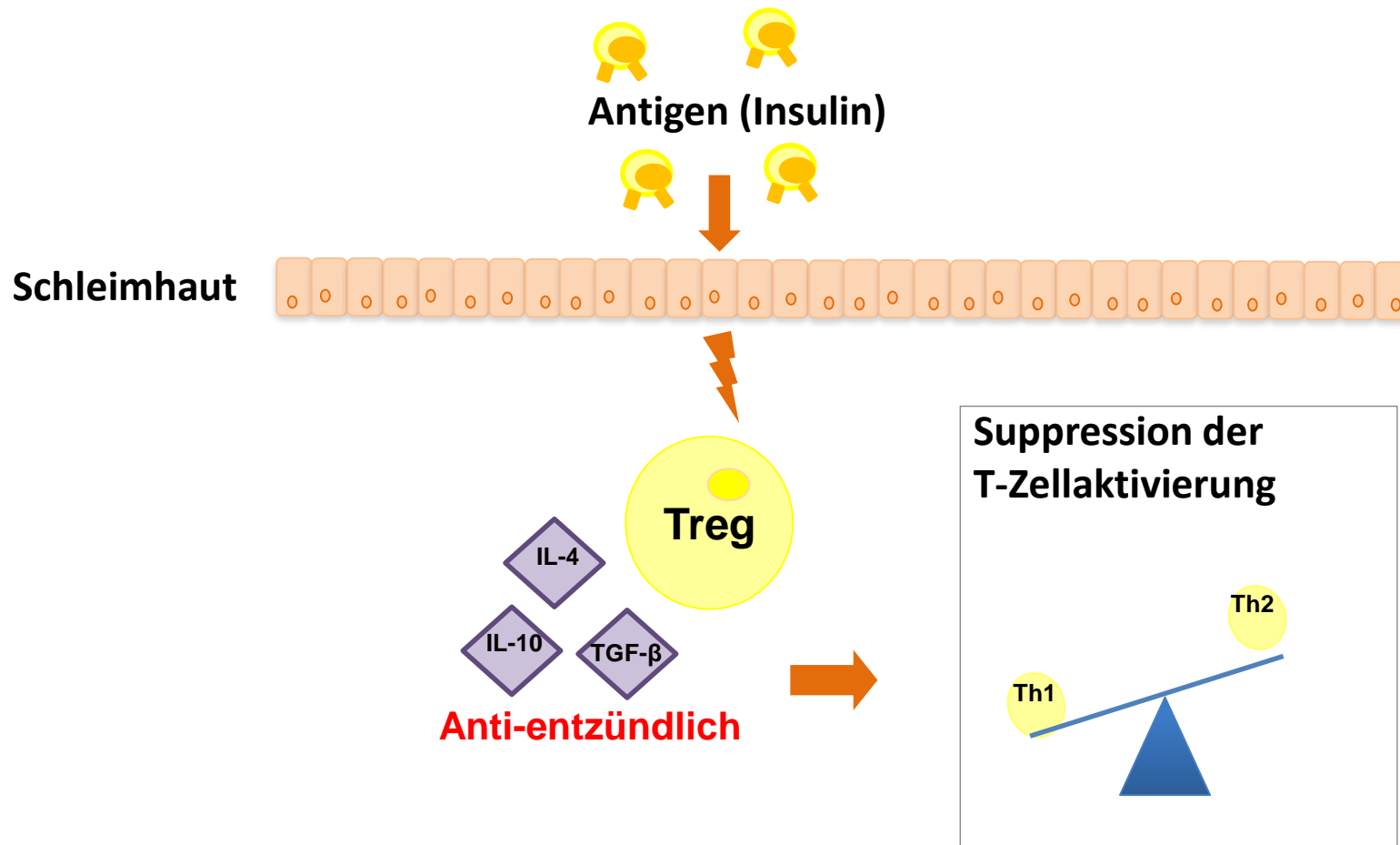


Warum Insulin oral?

- Orale Antigenexposition führt in der Regel zur Aktivierung regulatorischer Immunprozesse (Toleranz)

Hypothese: Aktive orale Exposition von Insulin in früher Kindheit führt zu einer gesteigerten Toleranz gegenüber Insulin und verhindert somit die Krankheitsprogression bei Typ 1 Diabetes

Wirkprinzip von oralem Insulin: Induktion von Immuntoleranz



mukosal induzierte Toleranz nachweisbar

Beispiele aus der Allergieforschung: Erdnussallergie

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 26, 2015

VOL. 372 NO. 9

Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy

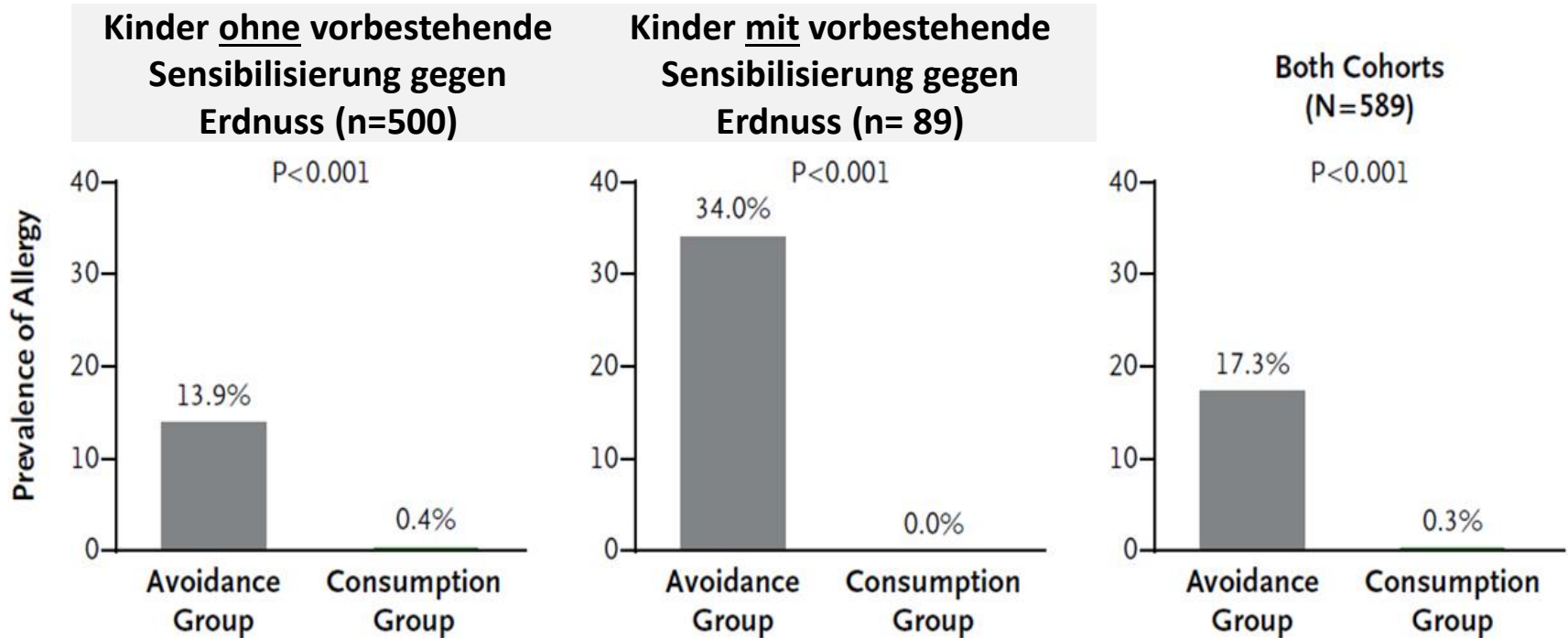
George Du Toit, M.B., B.Ch., Graham Roberts, D.M., Peter H. Sayre, M.D., Ph.D., Henry T. Bahnson, M.P.H.,
Suzana Radulovic, M.D., Alexandra F. Santos, M.D., Helen A. Brough, M.B., B.S., Deborah Phippard, Ph.D.,
Monica Basting, M.A., Mary Feeney, M.Sc., R.D., Victor Turcanu, M.D., Ph.D., Michelle L. Sever, M.S.P.H., Ph.D.,
Margarita Gomez Lorenzo, M.D., Marshall Plaut, M.D., and Gideon Lack, M.B., B.Ch., for the LEAP Study Team*

640 Kinder mit einer Allergieanamnese (Eiweißallergie, Ekzem)
Alter 4 – 10 Monate

Randomisiert : > 6g Ernussprotein pro Woche
oder totale Vermeidung von Erdnussprotein für 5 Jahre

Endpunkt: Ernussallergie-Prävalenz

Die frühe Einführung von Erdnussprotein führt zu einer deutlichen Reduktion der Allergierate

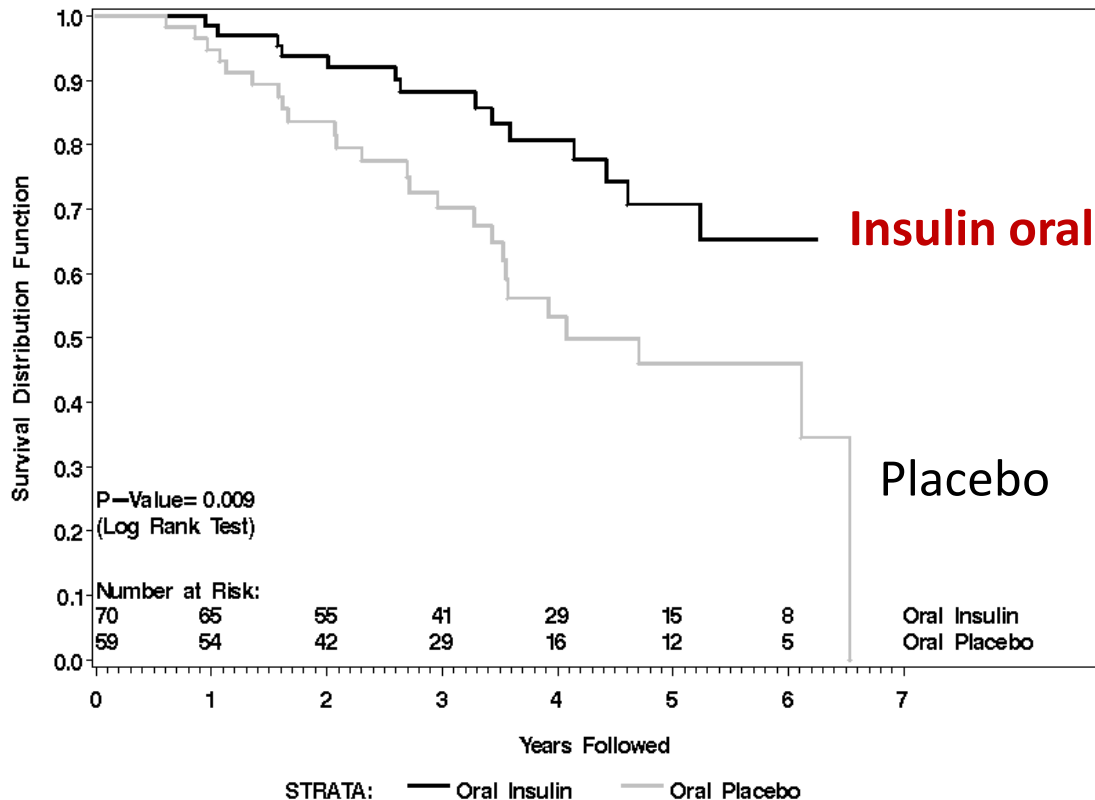




Beispiele aus einer früheren Diabetespräventionsstudie DPT-1

Insulin oral (7,5mg/Tag) bei 372 Personen mit positiven Inselautoantikörpern

**Insulin oral modifiziert das Diabetesrisiko bei Kindern
mit hohen Insulinautoantikörpern**



Effects of High-Dose Oral Insulin on Immune Responses in Children at High Risk for Type 1 Diabetes The Pre-POINT Randomized Clinical Trial

Ezio Bonifacio, PhD; Anette-G. Ziegler, MD; Georgeanna Klingensmith, MD; Edith Schober, MD; Polly J. Bingley, MD; Marietta Rottenkolber, Dipl Stat; Anke Theil, PhD; Anne Eugster, PhD; Ramona Puff, PhD; Claudia Peplow, Dipl Eoc Troph; Florian Buettner, PhD; Karin Lange, PhD; Jörg Hasford, MD; Peter Achenbach, MD; for the Pre-POINT Study Group

JAMA 2015

- Kinder im Alter von 2 bis 7 Jahren
- hohes familiäres und HLA-genetisches Diabetesrisiko
- Inselautoantikörper-negativ
- Dosisfindungsstudie
- Behandlung: täglich orales Insulin oder Placebo
- Maximal eine Dosiserhöhung nach 6 Monaten
- Behandlungsdauer maximal 18 Monate

2.5 mg

7.5 mg

22.5 mg

67.5 mg

Orales Insulin

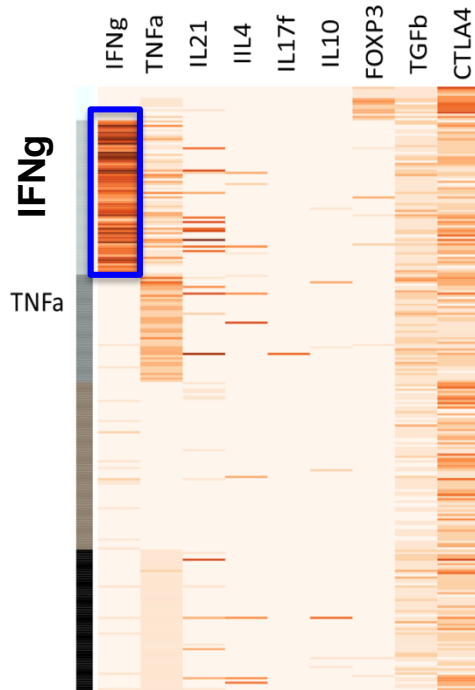




Gen-Expression von Insulin-reaktiven T Zellen

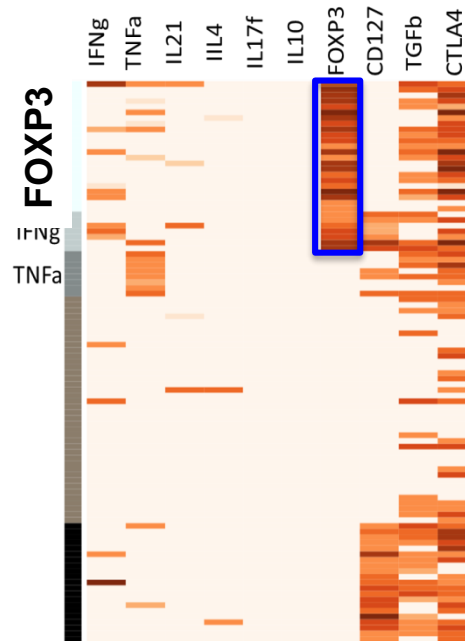
T-Zellen mit regulatorischem Phänotyp nach oraler Insulintherapie

Kinder mit multiplen Insel- Autoantikörpern



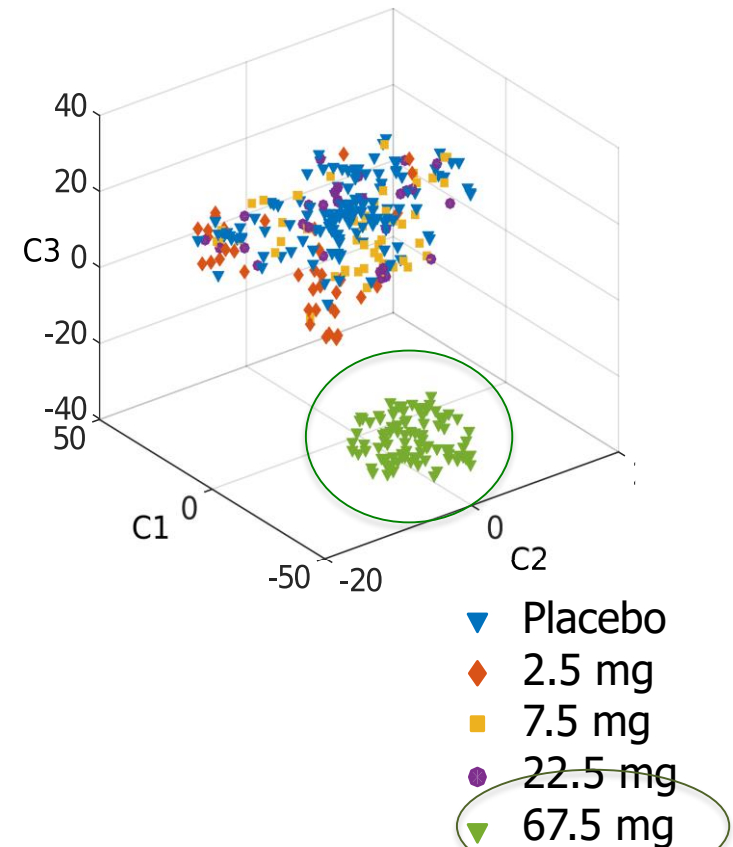
IFNg: Aktivierung

Pre-Point
Kinder, die mit
oralem Insulin
behandelt wurden



FOXP3: Regulation

Die FOXP3+ CD127- Single cell Gen-Expression findet sich vor allem nach Behandlung mit der Dosis von 67,5 mg (grün)



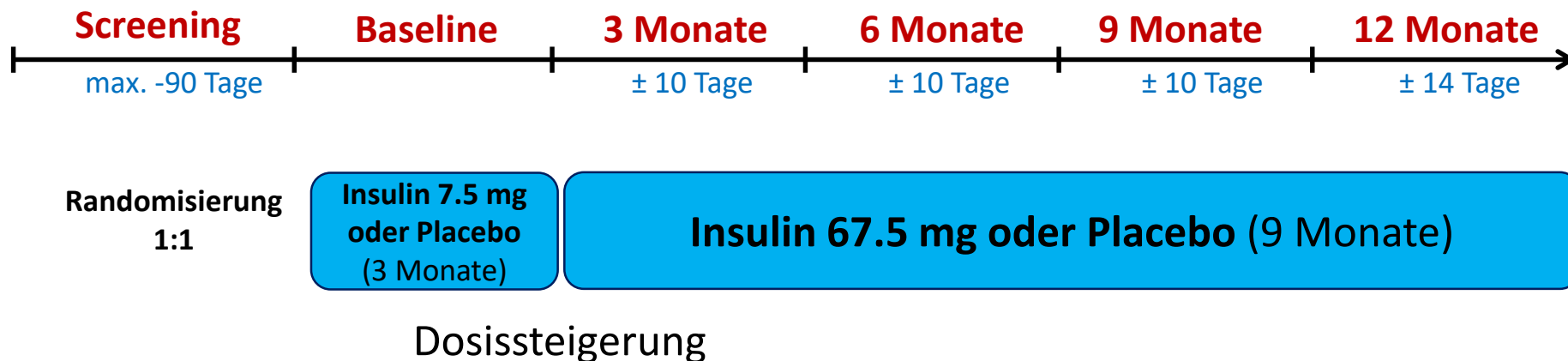
Fr1da-Insulin- Interventions-Studie

Visits: Alle 3 Monate im Studienzentrum in München

Behandlung: 1 Jahr: Täglich orale Gabe von Insulin oder Placebo
(1 Kapsel pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit)



Vitamin D3 Supplementation (1000 IU täglich) bei Kindern mit Mangel (< 75 nmol/L)



Ablauf

- Patienten werden im Rahmen der Fr1da-Schulung über die Studie informiert
- Separate Einwilligungserklärung
- 62 werden randomisiert, Placebo-kontrolliert (1:1), doppelblind
- Einschlussalter 2 bis 12 Jahre: somit auch für positiv getestete Geschwisterkinder möglich
- 12 Monate Behandlungszeitraum, alle 3 Monate Untersuchungen am Studienzentrum in München
- Nachuntersuchung und Betreuung in Fr1da-Verlaufskohorte

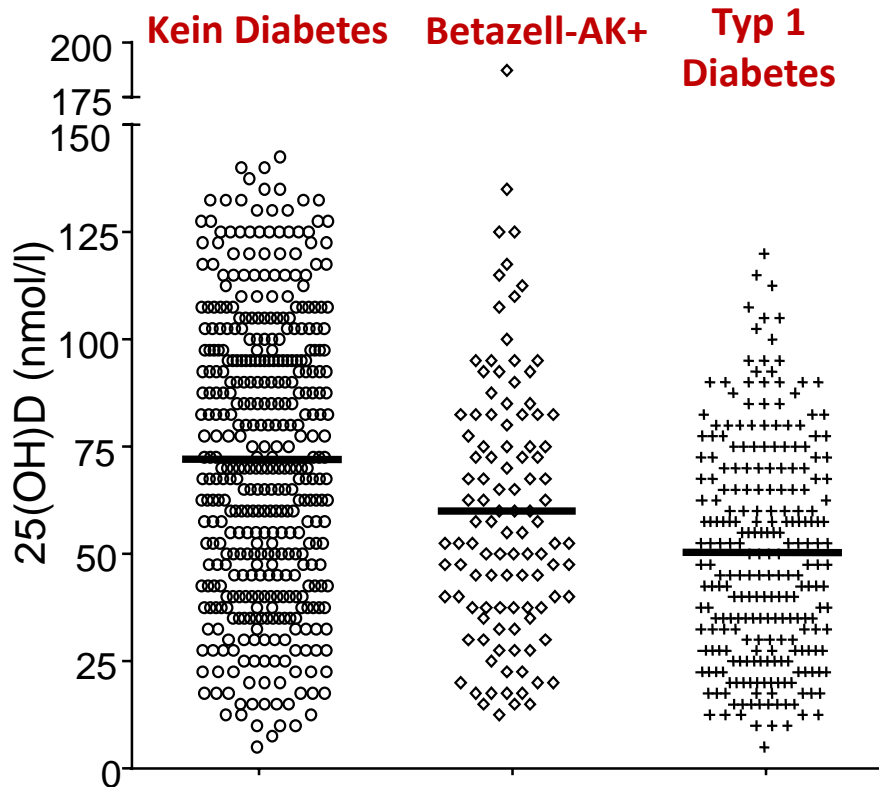
Warum Vitamin D Supplementierung ?

Diabetologia
DOI 10.1007/s00125-014-3181-4

ARTICLE

Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression

Jennifer Raab · Eleni Z. Giannopoulou · Simone Schneider · Katharina Warnecke · Miriam Krasmann · Christiane Winkler · Anette-Gabriele Ziegler



Patienten mit klinisch-manifestem Typ 1 Diabetes bzw. im Frühstadium der Erkrankung haben häufiger erniedrigte Vitamin D Spiegel

Fr1da-Insulin- Interventions-Studie



Kontakt:

Institut für Diabetesforschung
Helmholtz Munich
Ingolstädter Landstrasse 1, 85764 Neuherberg

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

E-Mail: diabetes.frueherkennung@helmholtz-muenchen.de