

State of the Art

Aktueller Stand zur Prävention des Typ-1-Diabetes

Kerstin Kick, Peter Achenbach

Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, und Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Kinder und Jugendliche erkranken immer häufiger an einem Typ-1-Diabetes, die Ursachen hierfür sind noch weitgehend unklar. Die Autoimmunerkrankung kann jedoch anhand von Betazell-Autoantikörpern im Blut bereits in einem asymptomatischen Frühstadium sicher diagnostiziert werden. Schon kurz nach der Geburt lässt sich ein hohes Erkrankungsrisiko mithilfe von genetischen Untersuchungen erkennen. Durch eine frühzeitige Diagnose und eine frühe Risikoerkennung wird betroffenen Familien derzeit die Möglichkeit gegeben, an Programmen zur Schulung, Vorsorge und gegebenenfalls an klinischen Studien zur Prävention des Typ-1-Diabetes teilzunehmen. Aktuelle klinische Studien prüfen, ob oral oder nasal verabreichtes Insulin zur Toleranz des Immunsystems gegenüber Insulin führt und so der Verlauf der Krankheitsentstehung verändert und bestenfalls die klinische Manifestation verhindert werden kann.

Der Typ-1-Diabetes (T1D) ist die häufigste Stoffwechselerkrankung bei Kindern und Jugendlichen; seine Prävalenz in Deutschland beträgt etwa 0,4 % [1]. Weltweit ist ein kontinuierlicher Anstieg der Erkrankungsinzidenz zu beobachten [2, 3]. Insbesondere bei Kleinkindern im Alter unter 5 Jahren ist dieser Anstieg am stärksten ausgeprägt [4].

Zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des Typ-1-Diabetes weisen etwa ein Drittel der betroffenen Kinder schwere Stoffwechselentgleisungen (diabetische Ketoazidosen; DKA) auf [5]. Dementsprechend häufig sind lebensbedrohliche, traumatisierende Situationen Folge einer zu späten Diagnosestellung. Diabetische Ketoazidosen können Schäden am Gehirn mit bleibenden funktionellen Einschränkungen verursachen [6, 7], langfristig ist zudem die glykämische Kontrolle verschlechtert [8]. Eine frühe Diagnose dagegen kann eine langfristig verbesserte metabolische Einstellung möglich machen [9].

Merke

All dies unterstreicht den Nutzen und die Notwendigkeit, den Typ-1-Diabetes in einem frühen Stadium zu erkennen und Maßnahmen zur Prävention zu ergreifen. Gegenwärtig werden sowohl die Früherkennung als auch die Prävention eines Typ-1-Diabetes im Rahmen von Studien praktiziert.

Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes

Im Verlauf der Pathogenese des Typ-1-Diabetes zerstört das körpereigene Immunsystem die Betazellen in den Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse. Dies führt zu einer Abnahme der endogenen Insulinproduktion. Die Folge ist ein absoluter Insulinmangel, der eine lebenslange Substitutionstherapie mit exogenem Insulin erfordert. Die Krankheitsentwicklung durchläuft asymptomatische Frühstadien bevor – nach Monaten bis Jahren – der klinisch-mani-

festen Typ-1-Diabetes in Erscheinung tritt (► **Abb. 1**) [10].

Sowohl das Auftreten als auch die Progression der Betazell-Autoimmunität sind an das Vorliegen von genetischen Prädispositionen im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren gekoppelt, und das Erkrankungsrisiko kann mithilfe von genetischen Tests eingeschätzt werden. Personen, die bereits eine familiäre Vorbelastung mit einem Typ-1-Diabetes aufweisen, haben per se ein etwa 10-fach erhöhtes Risiko. Allerdings hat die überwiegende Mehrheit (> 80%) der Patienten bei der klinischen Manifestation der Autoimmunerkrankung keinen betroffenen Verwandten.

Merke

Da der Typ-1-Diabetes eine polygene Erkrankung ist und bereits mehr als 50 Genregionen assoziiert wurden [11], könnte jeder Mensch potenziell eine Kombination aus verschiedenen prädisponierenden Genvarianten aufweisen, die das individuelle Erkrankungsrisiko erhöhen.

Bereits Monate bis Jahre vor der klinisch-symptomatischen Manifestation des Typ-1-Diabetes lassen sich im Blut zirkulierende Autoantikörper gegen Betazellantigene nachweisen. Sie sind der Beleg für eine bestehende Autoimmunerkrankung. Die am besten etablierten T1D-Immunkomplexe sind Autoantikörper gegen

- Insulin (IAA),
- die Glutamatdecarboxylase (GADA),
- das Insulinom assoziierte Antigen-2 (IA-2A) sowie
- den Zinktransporter-8 (ZnT8A).

Merke

Der Nachweis von mindestens 2 dieser Autoantikörper gilt als sicheres Diagnosekriterium für ein T1D-Frühstadium [12].

Früh erkennen und gut behandeln

Die Fr1da-Studie

Seit Januar 2015 wird im Rahmen der Fr1da¹-Studie in Bayern eine bevölkerungsweite Untersuchung von Kindern im Alter von 2–5 Jahren durchgeführt, um eine poten-

ziell bestehende Typ-1-Diabetes-Erkrankung bereits im Frühstadium zu diagnostizieren [13]. Die Untersuchung ist freiwillig, kostenlos und erfolgt bei allen teilnehmenden Kindern einmal.

Für einen Nachweis von Betazell-Autoantikörpern werden 200 Mikroliter Kapillarblut benötigt, die von niedergelassenen Kinder- und Jugendärzten sowie von Hausärzten gesammelt und per Post an ein zentrales Studienlabor verschickt werden. Die Proben werden anschließend auf das Vorliegen von GADA, IA-2A, ZnT8A und IAA getestet. Werden multiple Betazell-Autoantikörper in der Screening-Blutprobe gefunden, erfolgt nach der Bestätigung dieses Befundes in einer unabhängigen zweiten Blutprobe die Diagnosestellung, Frühstadium T1D¹.

Die betroffenen Kinder und ihre Familien werden zur Teilnahme an einem Schulungs-, Betreuungs- und Präventionsprogramm eingeladen. Dadurch soll insbesondere die schwere Stoffwechsellage mit diabetischen Ketoazidosen bei einer klinischen Manifestation des Typ-1-Diabetes verhindert werden.

Bis Ende 2018 beteiligten sich 571 bayerische Kinder- und Jugendärzte sowie 82 Hausärzte aktiv an der Fr1da-Studie. Bislang wurden fast 90 000 Kinder untersucht. Ein Frühstadium eines Typ-1-Diabetes wurde bei über 200 Kindern diagnostiziert. Einige dieser Kinder wiesen bei der Diagnosestellung bereits eine Dysglykämie oder eine Hyperglykämie auf, die große Mehrheit (~90%) war im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) jedoch unauffällig (Normoglykämie; vgl. T1D-Stadien in ► **Abb. 1**). Etwa 85% der betroffenen Kinder nehmen mit ihren Familien am Schulungs- und Betreuungsprogramm teil, und circa 35% an der Fr1da-Insulin-Interventionsstudie.

Merke

Im April 2019 wird das Screening im Rahmen der Fr1da-plus-Studie in Bayern für weitere 3 Jahre fortgesetzt und auf eine zweite Altersgruppe (9- bis 10-Jährige) erweitert. Insgesamt sollen 185 000 Kinder untersucht werden. Die Studie soll hinreichend Evidenz generieren, um Entscheidungen über eine Aufnahme von Untersuchungen zur Frühdiagnose

des Typ-1-Diabetes als Teil der Regelversorgung bei Kindern zu ermöglichen.

Die Fr1dolin-Studie

Im Oktober 2016 startete in Niedersachsen die Fr1dolin²-Studie. Diese Studie bietet Kindern im Alter von 2–6 Jahren ein Kombinationscreening an, das neben dem Frühstadium des Typ-1-Diabetes auch das Vorliegen einer familiären Hypercholesterinämie im Blick hat. Beide Krankheiten haben eine vergleichbare Prävalenz. Ziel der Fr1dolin-Studie ist, die Prognose der betroffenen Kinder und Familien durch eine frühe Behandlung zu verbessern.

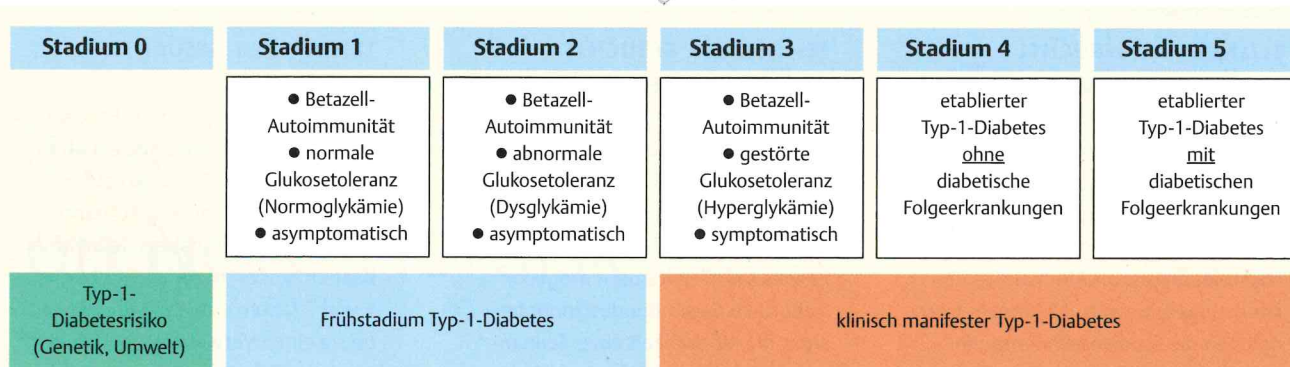
Insulin-Antigen-spezifische Immunmodulation

Die Autoimmunität gegen das Hormon Insulin ist ein charakteristisches frühes Merkmal in der Pathogenese des Typ-1-Diabetes bei Kindern [14]. Sehr häufig ist Insulin das primäre Ziel der Autoimmunreaktion [15]. Deshalb gilt Insulin auch als aussichtsreicher Kandidat für eine antigenspezifische Immunmodulation zur Prävention des Typ-1-Diabetes bei Kindern.

Durch die orale Gabe eines Antigens, das über die Schleimhäute resorbiert dem Immunsystem präsentiert wird, kann eine Immuntoleranz induziert werden [16]. So konnte beispielsweise durch die orale Gabe von Erdnussantigen eine erfolgreiche Prävention der Erdnussallergie bei Kleinkindern mit Allergierisiko demonstriert werden [17]. Ein vergleichbarer Ansatz ist die Induktion einer Immuntoleranz gegen Insulin durch die orale Gabe von Insulinantigen zur Prävention des Typ-1-Diabetes.

Insulin bzw. die Insulinpeptide werden über die Schleimhaut von Mund und Magen-Darm-Trakt aufgenommen und sollen die Bildung insulinspezifischer regulatorischer T-Zellen fördern. Diese sogenannten Tregs unterdrücken dann die Aktivität autoreaktiver Effektor-T-Zellen im lokalen Entzündungsherd. Die Immunsuppression bleibt somit auf Immunzellen aus

- 1 Typ-1-Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln
- 2 FRüherkennung von Typ-1-Diabetes und Hypercholesterinämie In Niedersachsen



► **Abb. 1** Krankheitsstadien des Typ-1-Diabetes.

dem lokalen Umfeld der Autoimmunreaktion begrenzt, die Immunabwehr gegen Krankheitserreger ist nicht eingeschränkt und toxische Nebenwirkungen werden vermieden.

In klinischen Studien wurden bisher schon mehrere Hundert Kinder mit oralem Insulin behandelt. Die Studien variierten im Design hinsichtlich

- der verwendeten Dosierung (1–500 mg orales Insulin),
- dem Alter und
- dem Erkrankungsstadium der Studienteilnehmer.

Für keine Dosis wurden behandlungsbedingte Nebenwirkungen berichtet, insbesondere traten keine Hypoglykämien oder allergischen Reaktionen auf.

Die 2 größten Präventionsstudien, die DPT-1³ [18] und die TrialNet-Oral-Insulin⁴-Studie [19], konnten insgesamt keinen präventiven Effekt durch die Behandlung mit täglich 7,5 mg oralem Insulin bei Personen mit einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes (Stadium 1) erzielen. In Subgruppenanalysen wurde in beiden Studien jedoch eine verzögerte klinische Manifestation des Typ-1-Diabetes beobachtet [18, 19]. Da jeweils sehr heterogene Studienkohorten (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) mit

einer festgelegten Dosis an oralem Insulin (täglich 7,5 mg) behandelt wurden, erhielten die jüngsten Studienteilnehmer bezogen auf das Körpergewicht die vergleichsweise höchsten Dosen. Hierin könnte eine Ursache für den geringen Erfolg der DPT-1- und TrialNet-Studien liegen.

Merke

Um die präventive Wirkung des oralen Insulins zu optimieren, könnten sowohl die Dosierung als auch der Zeitpunkt der Behandlung in der Krankheitsentwicklung und das Alter der Probanden eine wesentliche Rolle spielen.

Tatsächlich konnten in der Pre-POInT⁵-Pilotstudie, einer Studie zur Dosisfindung, bei Betazell-Autoantikörper-negativen Kindern mit hohem T1D-Risiko im Alter von 2–7 Jahren durch die Behandlung mit täglich 67,5 mg oralem Insulin insulinreaktive T-Lymphozyten induziert werden, die eine erhöhte Foxp3-Genexpression als Ausdruck einer regulatorischen Immunantwort aufwiesen [20].

Gegenwärtig wird hoch dosiertes orales Insulin (67,5 mg) in 2 klinischen Studien zur präventiven Behandlung des Typ-1-Diabetes angewandt:

- bei Kindern im asymptomatischen Frühstadium (Fr1da-Insulin-Interventions-Studie) sowie
- bei Kleinkindern mit erhöhtem genetischem Diabetesrisiko (POInT-Studie).

Im Gegensatz zu bisherigen Präventionsstudien müssen die Teilnehmer dieser beiden Studien keine Verwandten mit Typ-1-Diabetes haben.

Behandlung im T1D-Frühstadium

Die Fr1da-Insulin-Interventionsstudie rekrutierte insgesamt 220 Kinder im Alter von 2–12 Jahren mit einem T1D-Frühstadium und einer Normoglykämie im oralen Glukosetoleranztest (Stadium 1). Die Behandlung erfolgt mit einer täglichen Gabe von oralem Insulin (7,5 mg für 3 Monate, gefolgt von 67,5 mg für 9 Monate; n = 110) oder Placebo (n = 110). Danach folgen regelmäßige Nachuntersuchungen (mindestens 6 Monate bis maximal 4,5 Jahre). Ziel ist es, das Fortschreiten der Krankheitsentwicklung (Stadium 2) und die klinische Manifestation des Typ-1-Diabetes (Stadium 3) zu verhindern oder signifikant zu verzögern.

Primärprävention bei Kindern mit erhöhtem Diabetesrisiko

Zusätzlich zu den Screeningprogrammen zur Frühdiagnose und Behandlung des T1D-Frühstadiums verfolgen neue Studien noch frühere ‚primäre‘ Ansätze in der T1D-Prävention. Im Rahmen der Initiative GPPAD⁶ sollen die Früherkennung des T1D-Risikos und eine T1D-Prävention in ganz Europa realisiert werden. Das erste Projekt im Rahmen von GPPAD begann Ende 2017. Europaweit sollen hier 300 000 Neugeborene und Säuglinge im Rahmen eines Screenings, das in Deutschland unter dem Namen ‚Freder1k-Studie‘ läuft, auf ein erhöhtes genetisches Risiko für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes untersucht werden.

In der Freder1k-Studie wird das T1D-Risiko mit einem Score bestimmt, der aus der

3 Diabetes Prevention trial Type-1

4 Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes

5 Primary Oral Insulin Trial

6 Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes

TEILNEHMER GESUCHT!**Fr1da-Insulin-Interventionsstudie**

In die Fr1da-Insulin-Interventionsstudie werden Kinder aus ganz Deutschland mit einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes und noch normalen Blutzuckerwerten im oralen Glukosetoleranztest im Alter von 2–12 Jahre eingeschlossen. 12 Monate lang nehmen die Studienteilnehmer im Rahmen dieser Studie Insulin oder Placebo als Pulver zusammen mit der Nahrung ein. Ziel ist es, die klinische Manifestation des Typ-1-Diabetes zu verzögern oder zu verhindern.

Kontakt: Telefon: 08 00 / 828 48 68,
E-Mail: diabetes.frueherkennung@helmholtz-muenchen.de

Kombination von 47 Genpolymorphismen („single nucleotide polymorphisms“, SNPs) gebildet wird. Anhand dieses Scores lassen sich bereits kurz nach der Geburt Kinder identifizieren, die ein mindestens 10%iges Risiko haben, bis zum 6. Geburtstag ein Frühstadium eines Typ-1-Diabetes zu entwickeln. Diese Kinder und ihre Familienangehörigen erhalten nicht nur eine Schulung. Darüber hinaus werden sie eingeladen, an der POInT-Studie teilzunehmen – einer klinischen Studie zur Primärprävention des Typ-1-Diabetes.

Insgesamt rekrutiert POInT 1040 Kinder im Alter von 4–7 Monaten. Die Behandlung erfolgt täglich mit oralem Insulin (7,5 mg für 2 Monate, gefolgt von 22,5 mg für 2 Monate, gefolgt von 67,5 mg; n = 520) oder Placebo (n = 520) bis zum 3. Geburtstag. An diese Therapiephase angeschlossen sind regelmäßige Nachuntersuchungen – maximal bis zum Alter von 7,5 Jahren. Primärer Endpunkt ist die Entwicklung eines Frühstadiums eines Typ-1-Diabetes.

Merke

Die POInT-Studie wird erstmals Aussagen darüber treffen können, ob die Behandlung mit oralem Insulin das Auftreten einer Betazell-Autoimmunität und eines Typ-1-Diabetes verhindern oder verzögern kann.

7 Primary IntraNasal Insulin Trial

TEILNEHMER GESUCHT!**Freder1k-/POInT-Studie**

Eltern können ihre Kinder bis zu zum Alter von 4 Monaten auf ein erhöhtes genetisches T1D-Risiko testen lassen. Die Untersuchung ist kostenlos. In Bayern, Niedersachsen oder Sachsen ist dies bei allen Kindern möglich. Außerhalb dieser Bundesländer besteht die Möglichkeit einer Teilnahme derzeit nur, falls Verwandte der Kinder (Mutter, Vater, Geschwister) bereits an einem Typ-1-Diabetes erkrankt sind. Weitere Informationen erhalten Erziehungsberechtigte direkt vom Studienteam.

Für das Screening tropfen der Kinderarzt oder Ärzte in der Geburtsklinik Blut auf eine Filterkarte und senden diese an das Studienzentrum. Falls dort ein erhöhtes Risiko festgestellt wird, melden sich Studienärzte innerhalb von 12 Wochen bei der Familie. Dann besteht die Möglichkeit, an der Präventionsstudie POInT teilzunehmen.

Kontaktinformationen zu allen teilnehmenden Studienzentren finden Sie unter www.gppad.org.

Einen ähnlichen Ansatz zur Primärprävention wie POInT verfolgt auch die PINIT⁷-Studie – nur dass hier das Insulinantigen nicht oral gegeben wird, sondern als Nasenspray an die nasalen Schleimhäute appliziert wird. Diese Pilotstudie zur Sicherheit und Immuneffizienz dieser Methode rekrutiert insgesamt 38 Kinder mit genetischem T1D-Risiko im Alter von 1–7 Jahren. Die Behandlung erfolgt über einen Zeitraum von 6 Monaten entweder mit dem Insulinnasenspray (n = 19) oder mit einem Placebo (n = 19).

Forschen für eine Welt ohne Typ-1-Diabetes

GPPAD verfolgt langfristig das Ziel, eine Welt ohne Typ-1-Diabetes zu schaffen. Die flächendeckende Einführung einer Risikobestimmung für die Entwicklung dieser Autoimmunerkrankung bei Neugeborenen und einer frühen Diagnose eines Typ-1-Diabetes im Kindesalter soll den Weg zu neuen

TEILNEHMER GESUCHT!**PINIT-Studie**

Die PINIT-Studie rekrutiert Probanden aus ganz Deutschland, die ein erhöhtes genetisches T1D-Risiko aufweisen und noch keine Betazell-Autoantikörper entwickelt haben. Teilnehmen können Kinder im Alter zwischen 1 und 7 Jahren – unabhängig davon, ob sie einen Verwandten haben, der an einem Typ-1-Diabetes erkrankt ist, oder nicht. Die Behandlung mit Insulin oder Placebo per Nasenspray erfolgt über einen Zeitraum von 6 Monaten.

Kontakt: Telefon: 08 00 / 828 48 68,
E-Mail: prevent.diabetes@lrz.uni-muenchen.de

präventiven, personalisierten Behandlungen öffnen.

Merke

Die Prävention und die Frühdiagnose eines Typ-1-Diabetes soll als feste Komponente in die Versorgung des Diabetes im Kindesalter verankert werden. Die Vision ist, die Zunahme von Diabetes im Kindesalter einzudämmen und die Entstehung von Typ-1-Diabetes-Erkrankungen zu verhindern.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse**PD Dr. Peter Achenbach**

Institut für Diabetesforschung
Helmholtz Zentrum München
Heidemannstraße 1
80939 München
peter.achenbach@helmholtz-muenchen.de

Literatur

- [1] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (ed.).