

Erlebt der Typ-1-Diabetes einen Paradigmenwechsel?

5 Fragen aus der Praxis

Typ-1-Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. In Deutschland leben derzeit etwa 37.000 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis zum Alter von 20 Jahren mit der Erkrankung. Nach über 100 Jahren Insulintherapie hat sich in den vergangenen Jahren in den Bereichen Früherkennung, Sensor- und Insulinpumpentherapie sowie neuer immunologischer Therapieansätze viel getan. Das Diabetesteam des Kinder- und Jugendkrankenhauses AUF DER BULT aus Hannover bringt Sie auf den neusten Stand.

Thekla von dem Berge, Mareike Niemeyer, Olga Kordonouri | Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover



Bevor die ersten klinischen Symptome eines Typ-1-Diabetes auftreten, lassen sich bestimmte Vorstufen definieren. Welche?

Der insulinpflichtige Typ-1-Diabetes (T1D) wird in der kinderärztlichen Praxis meist mit den klassischen klinischen Symptomen Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Hyperglykämie (> 200 mg/dl bzw. 11,1 mmol/l) diagnostiziert. Der Autoimmunprozess entsteht jedoch Monate bis Jahre vor der klinischen Manifestation, häufig bereits in den ersten 3 Lebensjahren [1]. Der T1D kann über die Bestimmung von multiplen (≥ 2) diabetesassoziierten Antikörpern im Blut nachgewiesen und in 3 Stadien eingeteilt werden:

- Stadium 1 (Normoglykämie): normale Blutzuckerwerte, keine klinischen Symptome;
- Stadium 2 (Dysglykämie): erhöhte Blutzuckerwerte, keine klinischen Symptome;
- Stadium 3 (Hyperglykämie/Insulinpflichtigkeit): hohe Blutzuckerwerte, klinische Symptome, HbA_{1c} > 6,5 %.



Glukosesensoren und Insulinpumpen sind seit vielen Jahren feste Bestandteile der Standardtherapie bei Kindern und Jugendlichen. Den Durchbruch brachte die Zusammenschaltung beider Komponenten: die AID-Therapie (automatische Insulindosierung).

Diese Definition findet sich nun auch in der jüngst von der AWMF veröffentlichten aktualisierten S3-Leitlinie zum Diabetes im Kindes- und Jugendalter wieder [2].

Die Mehrheit der Kinder mit multiplen diabetesassoziierten Inselautoantikörpern entwickelt innerhalb von 10 Jahren einen insulinpflichtigen T1D [3].



Was gibt es Neues in der Diagnostik?

Eine frühe Diagnosestellung des T1D in Stadium 1 oder Stadium 2 wird in Deutschland im Rahmen von Diabetes-Früherkennungsprogrammen bereits erfolgreich umgesetzt. „Frída in Bayern“, „Frída im Norden“ und „Frída in Sachsen“ bilden gemeinsam das deutsche Früherkennungsnetzwerk „Frída plex“. Die Frída-plex-Studie ist ein kostenloses Angebot, Kinder im Alter zwischen 2 und 10 Jahren auf multiple diabetesassoziierte Antikörper zu untersuchen. Nach kinderärztlicher Aufklärung erfolgt im Rahmen von Routineuntersuchungen eine kapilläre (oder venöse) Blutabnahme. Ziel der Früherkennung ist, die Erkrankung bereits im Frühstadium zu diagnostizieren, um somit die betroffenen Familien durch ein strukturiertes Schulungs- und individuelles Vorsorgeprogramm optimal weiterzubetreuen. Durch eine zweimalige Antikörpertestung (z. B. im Alter von 2 und 6 Jahren) könnten > 80 % aller klinischen Manifestationen bis zum 15. Lebensjahr erfasst werden [4].



Die Sensor- und Pumpentherapie sind in der Behandlung etabliert. Welche Möglichkeiten bietet die AID-Therapie?

Glukosesensoren und Insulinpumpen sind seit vielen Jahren feste Bestandteile der Standardtherapie in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen. Den Durchbruch brachte die Zusammenschaltung beider Komponenten und Ergänzung um einen Rechenalgorithmus, der die Steuerung der basalen nahrungsunabhängigen Insulinabgabe übernimmt. Sie wird als AID-Therapie (automatische Insulindosierung) bezeichnet: Bei abfallenden Sensorwerten wird das Insulin reduziert oder gestoppt, bei hohen Glukosewerten verabreicht das System mehr Insulin. Die Algorithmen ermöglichen hochfrequente Therapieanpassungen bis zu > 280-mal am Tag.

Studienergebnisse zeigen für die verfügbaren Systeme immer wieder die glei-

chen Muster: Mehr Zeit im Zielbereich (70 – 180 mg/dl bzw. 3,9 – 10 mmol/l), niedrigere HbA1c-Werte, weniger Hypoglykämien sowie eine verbesserte Schlafqualität von Eltern [5]. Auch Kinder und Jugendliche berichten von einer Entlastung im Alltag, da sie den zum Teil (unerklärlichen) Glukoseschwankungen nicht mehr hilflos ausgeliefert sind. Die sehr guten Behandlungsergebnisse mit AID lassen erwarten, dass sich zunehmend mehr Kinder und Jugendliche für diese Therapieform entscheiden werden.



Gibt es neue Therapieansätze bzw. neue Medikamente?

Im November 2022 gab die US-amerikanische Zulassungsbehörde die Zulassung des humanisierten Anti-CD3 monoklonalen Antikörpers namens **Teplizumab** (Handelsname: Tziel) ab dem Alter von 8 Jahren bekannt.

Teplizumab ist das bislang erste und einzige Medikament, welches das Auftreten eines klinisch manifesten T1D verzögern kann.

Teplizumab bindet an den T-Zell-Rezeptor und führt dadurch wahrscheinlich zu einer Minderung der Autoimmunität. In einer Studie konnte ein 14-tägiger intravenöser Therapiezyklus bei Personen im Stadium 2 das Auftreten des Stadiums 3 um durchschnittlich drei Jahre verzögern [6]. Außer Frage steht, dass diese Therapie einen Paradigmenwechsel in der Behandlung des T1D darstellt. Ob und wann es eine Zulassung in Europa geben wird, ist noch nicht bekannt.

Eine weitere Studie bei Kindern und Jugendlichen zwischen 8 und 17 Jahren unmittelbar nach Diabetesmanifestation ergab, dass zwei 14-tägige intravenöse Therapiezyklen mit Teplizumab im Abstand von 6 Monaten zu einer klinisch bedeutsamen Aufrechterhaltung der eigenen Betazellfunktion führte [7]. Vergleicht man die Ergebnisse von Teplizumab bei

Webseiten zum Typ-1-Diabetes:

- <https://www.frída.de>
- <https://www.frída-im-norden.de>
- <https://typ1diabetes-studien-sachsen.de/>
- <https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de>

Manifestation mit den Ergebnissen im Stadium 2 spricht vieles dafür, das Medikament möglichst im Frühstadium einzusetzen.

Neben Teplizumab ist **Verapamil**, ein Kalziumkanalblocker, ein weiterer interessanter Therapieansatz zum Erhalt der Betazellfunktion. Eine Studie bei Kindern zwischen 7 und 17 Jahren und kürzlich zurückliegender Diabetesmanifestation ergab, dass unter einjähriger Tabletten-einnahme im Vergleich zum Placebo die Betazellfunktion teilweise erhalten werden konnte. Es resultierte ebenfalls ein niedrigerer exogener Insulinbedarf [8]. Ein Routineeinsatz von Immunmodulatoren oder Verapamil bei Manifestation kommt gegenwärtig noch nicht in Frage.

Einige Eltern hoffen bereits zum aktuellen Zeitpunkt, die Erkrankung durch eine **Stammzelltransplantation** heilen zu können. In den USA sind solche Stammzelltransplantationen bei wenigen Erwachsenen erfolgt, Langzeitdaten und größer angelegte Studien fehlen noch. Ebenso muss die notwendige Immunsuppression bedacht werden.

Gegenwärtig ist eine **Heilung** des T1D nicht möglich.



Welche Aspekte sind für die kinderärztliche Praxis wichtig?

Noch immer erleidet etwa jedes dritte bis vierte Kind in Deutschland bei Manifestation eine potenziell lebensbedrohliche Ketoazidose, die auch noch Jahre nach dem Ereignis zu höheren HbA1c-Werten und niedrigeren kognitiven Leistungen führen kann [9, 10, 11].

Daher sollte bei Vorsorgeuntersuchungen eine Aufklärung über die vier Warnzeichen des Typ-1-Diabetes erfolgen:

- Polyurie
- Polydipsie
- Gewichtsverlust
- Abgeschlagenheit

Mit einer gezielten Informationskampagne im Raum Stuttgart (Plakate, Flyer, Aufklärung) ist es gelungen, das Auftreten der diabetischen Ketoazidose von 28 % auf 16 % zu senken. Sie ist Vorbild der aktuellen bundesweiten Aufklärungskampagne, die durch die *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD)* mit dem *Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)* umgesetzt wird. Eine noch effektivere Senkung der Ketoazidoserate konnte bei Kindern, die zum einen an der Früherkennungsuntersuchung „Frída“ sowie am Aufklärungs- und Nachsorgeprogramm teilgenommen haben, gezeigt werden. Die Ketoazidoserate bei klinischer Manifestation lag lediglich bei 2,5 % [12].

Literatur

1. Ziegler AG, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group (2012) Age-related islet auto-antibody incidence in offspring patient with type 1 diabetes. *Diabetologia* 55: 1937 – 1943
2. AWMF: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016L_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufs-kontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf
3. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J et al. (2013) Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 309: 2473 – 2479
4. Ghalwash M, Dunne J, Lundgren M, Rewers M, Ziegler AG et al. (2022) Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10 (8): 589 – 596. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00141-3
5. Zeng B, Gao L, Yang Q, Jia H, Sun F (2023) Automated Insulin Delivery Systems in children and adolescents with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomized controlled trials. *Diabetes Care* 46: 2300 – 2307. doi.org/10.2337/dc23-0504
6. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N et al; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group (2021) Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med.* 13 (583): eabc8980
7. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM et al.; PROTECT Study Investigators (2023) Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 389 (23): 2151 – 2161. doi: 10.1056/NEJMoa2308743
8. Forlenza GP, McVean J, Beck RW, Bauza C, Bailey R et al. (2023) Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 329 (12): 990 – 999
9. Segerer H, Wurm W, Grimsman JM, Karges B, Neu A et al. (2021) Diabetic ketoacidosis at manifestation of type 1 diabetes in childhood and adolescence – incidence and risk factors. *Dtsch Arztebl Int* 118: 367 – 372
10. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, Imperatore G, Saydah S 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
11. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, Myers SR, Schunk JE et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group (2023) Cognitive function following diabetic ketoacidosis in young children with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 6 (3): e412

12. Hummel S, Carl J, Friedl N, Winkler C, Kick K et al. (2023) Children diagnosed with pre-symptomatic 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>

Interessenkonflikt

Dr. Thekla von dem Berge gibt an, während der Beitragerstellung Vortrags- und Beratungshonorare bzw. Forschungsunterstützung von Medtronic, Ypsomed, Novo Nordisk, VitalAire, Ascensia und Sanofi erhalten zu haben.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Thekla von dem Berge
 Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT
 Janusz-Korczak-Allee 12
 30173 Hannover
 Tel.: 05 11/81 15 33 31, Fax: 05 11/81 15 99 33 41
 E-Mail: vondemberge@hka.de

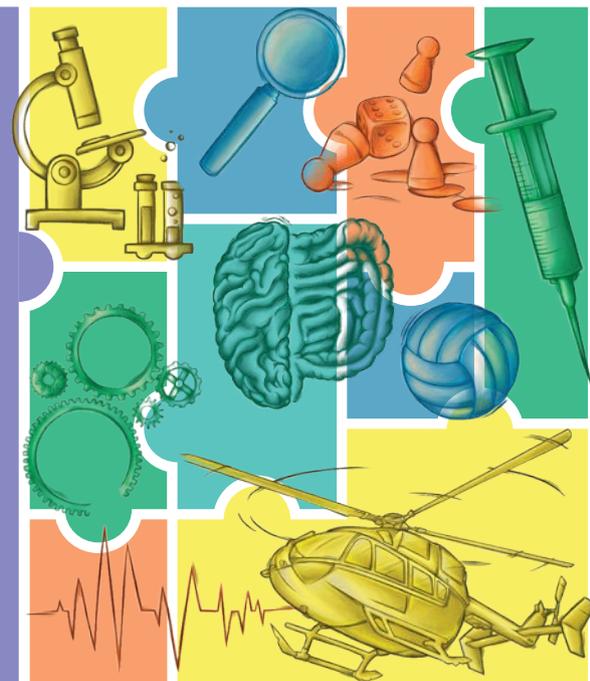


KONGRESS FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

KINDER- UND JUGEND- GESUNDHEIT

18.- 21. September 2024
 Congress Center Rosengarten
 Mannheim

BIS ZU
26 CME-PUNKTE
 ERREICHBAR



BeKD e.V.

GPN

DGPPS