

Diabetesfrüherkennung

Kontroverse um Typ-1-Diabetes-Screening

Diametral auseinander gingen am Jahreskongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in Berlin die Meinungen bezüglich des Nutzens eines Screenings auf Typ-1-Diabetes. Was die einen als gewonnene Jahre bezeichneten, werteten andere als Belastung, mit diesem Wissen so lange zu leben, bis die Prophezeiung eintritt. Welche Argumente dafür und welche dagegensprechen.

Typ-1-Diabetes (T1D) kann jeden treffen. Die Erkrankung hat eine lange Vorlaufzeit und kann irgendwann im Leben ausbrechen. Mit einem Screening auf Inselzell-Autoantikörper (Inselzell-AAB) ist es möglich geworden, das Risiko für eine künftige T1D-Erkrankung zu bestimmen, wie Prof. Dr. Olga Kordonouri, Chefärztin Diabetologie, Endokrinologie und Allgemeine Pädiatrie, Stv. Ärztliche Direktorin Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Hannover (D), berichtete. Eine T1D-Manifestation vor dem 10. Lebensjahr resultiert in einem Verlust von 17,7 Lebensjahren bei Frauen und 14,2 Jahren bei Männern (1).

Im natürlichen Verlauf einer T1D-Erkrankung sind im Stadium 1 mindestens zwei verschiedene Inselzell-AAB nachweisbar. Der Blutzucker ist zu diesem Zeitpunkt noch normal und der Träger asymptomatisch. Im Stadium 2 beginnt die Zahl der intakten Betazellen allmählich zu sinken, und der Blutzucker steigt langsam (Prädiabetes). Das Stadium 3 zeichnet sich aus durch eine asymptomatische (Stadium 3a) oder eine offensichtliche Hyperglykämie mit Symptomen wie Polyurie, Polydipsie, ungeklärtem Gewichtsverlust (Stadium 3b). Ein sofortiger Beginn einer Insulintherapie ist angezeigt. Stadium 4 umfasst einen langjährig bestehenden Typ-1-Diabetes (T1D) (2).

Mit einem Inselzell-AAB-Test lässt sich feststellen, ob ein Risiko für die Entwicklung eines T1D besteht und ob sich die Erkrankung trotz momentaner Normoglykämie bereits in einem Frühstadium befindet. Bei positiver Testung von zwei verschiedenen Inselzell-AAB ist das Risiko für eine T1D-Entwicklung sehr hoch, bei Nachweis von nur einem Inselzell-AAB ist es geringer.

Kinder mit zwei bestätigten Inselzell-AAB haben eine T1D-Erkrankung im Frühstadium. Bei Kindern im Stadium 1 (Normoglykämie) entwickeln 44% innerhalb von fünf Jahren einen Stadium-3-T1D, 80 bis > 90% erreichen dies innerhalb von 15 Jahren. Bei Kindern im Stadium 2 (Dysglykämie, Prädiabetes) progredieren 75% innerhalb von fünf Jahren zum Stadium-3-T1D, und nahezu 100% entwickeln diesen Zustand im Lauf ihres Lebens (2). Kinder mit einem einzelnen Inselzell-AAB haben keinen T1D, gelten jedoch als gefährdet, da sie ein Risiko

von etwa 15% haben, innerhalb von 15 Jahren einen Stadium-3-T1D zu entwickeln (2).

Was für ein Screening spricht

Weil die natürliche Entwicklung des T1D bekannt ist und diabetische Ketoazidosen mit möglichst frühzeitiger personalisierter Insulintherapie mit niedrigen Gesamtinsulindosen vermieden werden können, ist ein Screening nach Meinung von Prof. Kordonouri sinnvoll. Eine Registerstudie mit Kindern, deren T1D noch vor der Diagnose erkannt worden war, ermöglichte eine bessere Stoffwechsellage bei einem noch nicht sehr hohen HbA_{1c}-Wert im Stadium 3 (3). In einer weiteren Studie führte der frühzeitige Therapiebeginn im Stadium 3 bei noch tieferen HbA_{1c}-Werten im Vergleich zu bereits höheren (8,6 vs. 11%) zu einer signifikant tieferen Prävalenz von diabetischer Ketoazidose (3,3 vs. 29,1%) (4).

Ein weiteres Argument für ein Screening besteht für die Referentin in der Möglichkeit, die Krankheitsprogression bei positiver Testung mit dem humanisierten monoklonalen Anti-CD3-Antikörper Teplizumab durch Stabilisierung und Verbesserung der Betazellfunktion hinauszuzögern. Diesen Effekt zeigte eine doppelblind randomisierte Studie mit Teilnehmern, die mit einem T1D-Patienten verwandt waren und ein hohes Risiko für einen T1D in sich trugen, aber noch nicht daran erkrankt waren. Die Teilnehmer erhielten während 14 Tagen entweder Teplizumab oder Plazebo. Anhand von halbjährlichen oralen Glukosetoleranztests wurde die Krankheitsprogression verfolgt. Das Resultat ergab eine mediane Zeit bis zur T1D-Diagnose von 48 Monaten in der Teplizumab-Gruppe, in der Plazebogruppe lag sie bei 24 Monaten. Erwartete Nebenwirkungen wie Exantheme und transiente Lymphopenie wurden beobachtet (5,6). Teplizumab ist in den USA zugelassen.

Aus Elternsicht von Kindern mit T1D könnte eine Früherkennung Kindern eine äußerst traumatisierende Spitalerfahrung ersparen, die sie aufgrund einer diabetischen Ketoazidose als Erstmanifestation der Erkrankung erleiden müssen, wie Jennifer Sanchez, Mutter eines Kindes mit T1D am DDG-Kongress betonte. Eltern gewannen durch frühzeitiges Wissen

auch Zeit, sich durch Schulungen auf die unausweichliche Erkrankung vorzubereiten und dem Kind nach der Diagnose eine möglichst reibungslose soziale Teilhabe zu ermöglichen.

Was gegen ein Screening spricht

Ein Screening sei dann sinnvoll, wenn die Erkrankung in der präklinischen Phase heilbar sei oder die Prognose bei frühzeitiger Behandlung erheblich verbessert werden könne, was beides nicht der Fall sei, gab Prof. Dr. Beate Karges, Kinder Diabetes Zentrum DDG, Universitätsklinikum Aachen (D), zu bedenken. Nach einer positiven Testung von zwei Inselzell-Autoantikörpern (Inselzell-AAB) werde eine Diabetesdiagnose vorverlagert, d.h., eine stoffwechselgesunde Person gelte nach diesem Screening als krank. Damit erhöhe sich nicht nur die Krankheitsdauer, sondern auch die Krankheitslast. Weil T1D in jedem Alter ausbrechen könne (median 39 Jahre [7]), sei nicht klar, wann der beste Zeitpunkt für eine Testung sei. Das präklinische Stadium kann einer finnischen Untersuchung zufolge 1–20 Jahre dauern, im Mittel sind es 8,6 Jahre (8). Zudem wurde bei Personen mit einem nachgewiesenen Inselzell-AAB nach Jahren auch eine inverse Serokonversion beobachtet, bei fast einem Drittel der T1D-Patienten war der AAB-Test im Nachhinein negativ (8). Die diabetische Autoimmunität sei damit individuell variabel und der Verlauf beim Einzelnen nicht sicher prognostizierbar, so Prof. Karges weiter. Eine Früherkennung durch Screening ermögliche zwar einen früheren Therapieeinsatz, doch sei die glykämische Kontrolle im Langzeitverlauf nicht dauerhaft besser, wie Untersuchungen zeigten (9).

Des Weiteren sei auch die Ketoazidoserate von positiv Getesteten nicht tiefer als von negativ Getesteten (10). Diese sinkt vor allem mit der Teilnahme an Nachsorgeprogrammen und durch Aufklärung und Awareness, wie die Referentin berichtete. Im Rahmen der Stuttgarter Präventionskampagne wurde die Öffentlichkeit beispielsweise anhand von Flyern und Postern in Schulen, Kitas und Wartezimmern von pädiatrischen Praxen über die vier Warnzeichen eines T1D informiert. Im Kampagnenzeitraum von drei Jahren sank die Ketoazidoserate von 28 auf 16% signifikant im Vergleich zu einer gleich langen Zeitperiode ohne Präventionskampagne (11). Eine Präventionskampagne könne alle erreichen, auch Testnegative und Nichtteilnehmer von Screening-Programmen, so Prof. Karges.

Ein weiterer Grund für eine sinkende Rate von Ketoazidosen sei auch die in den letzten Jahren besser gewordene Diabetestechologie mittels Insulinpumpe, CGM (continuous glucose monitoring) und der Kombination von beiden, was dazu führe, dass die glykämischen Ziele besser erreicht werden könnten und die Sicherheit und Effektivität der Therapie besser seien als früher, ergänzte Prof. Karges.

Weil ein positiver Antikörpertest aus einem gesunden Kind ganz plötzlich einen kranken Patienten machen kann, ein solches Resultat Ängste auslösen und Beziehungen in Familien verändern kann – das bei langer Latenz und fehlender präventiver Therapie –, ist ein flächendeckendes Screening bei allen Kindern für die Referentin ethisch nicht vertretbar. Eine der-

artige prädiktive Diagnostik bedürfe einer ärztlichen Beratung vor und nach dem Test. Diese hohen rechtlichen und ethischen Anforderungen seien aktuell jedoch nur im Rahmen von klinischen Studien umsetzbar, so die Argumente gegen ein breit eingesetztes T1D-Screening. □

Valérie Herzog

Quelle: Jahreskongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), 25.–27. Juni, Berlin

Referenzen:

1. Rawshani A et al.: Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477-486. doi:10.1016/S0140-6736(18)31506-X
2. Haller MJ et al.: 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*. 2024;97(6):529-545. doi:10.1159/000543035
3. Hammersen J et al.: Clinical Outcomes in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes With Early Versus Late Diagnosis: Analysis From the DPV Registry. *Diabetes Care*. 2024;47(10):1808-1817. doi:10.2337/dc24-0625
4. Winkler C et al: Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):308-313. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00829.x
5. Herold KC et al.: An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-613. doi:10.1056/NEJMoa1902226
6. Sims EK et al.: Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583):eabc8980. doi:10.1126/scitranslmed.abc8980
7. Gregory GA et al.: Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(10):741-760. doi:10.1016/S2213-8587(22)00218-2
8. Knip M et al.: Prediction of type 1 diabetes in the general population. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1206-1212. doi:10.2337/dc09-1040
9. Karges B et al.: A Comparison of Familial and Sporadic Type 1 Diabetes Among Young Patients. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1116-1124. doi:10.2337/dc20-1829
10. Hekkala AM et al.: Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):314-319. doi:10.1111/pedi.12541
11. Holder M et al.: Significant reduction of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents with type 1 diabetes-The Stuttgart Diabetes Awareness Campaign, Germany. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(7):1227-1231. doi:10.1111/pedi.13064