

Fr1da – Typ 1 Diabetes früh erkennen und früh gut behandeln

Anette-Gabriele Ziegler

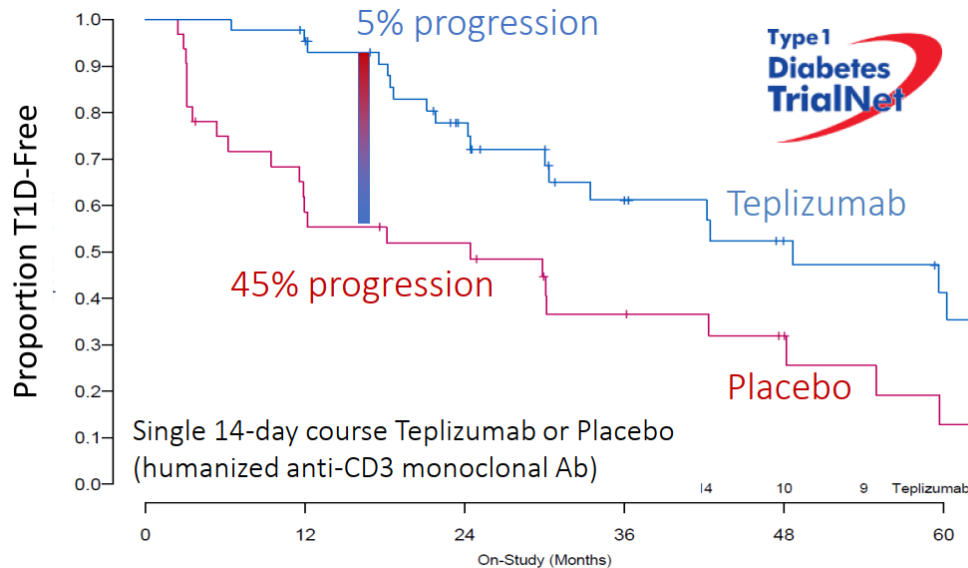
Institute of Diabetes Research, Helmholtz Munich,
Forschergruppe Diabetes der Technische Universität München am Klinikum rechts der Isar



DZD
Deutsches Zentrum
für Diabetesforschung

Erste Immuntherapie zur Verzögerung von Typ 1 Diabetes für das Frühstadium 2 in USA zugelassen

Verzögerung der Diabetesmanifestation um durchschnittlich 3 Jahre

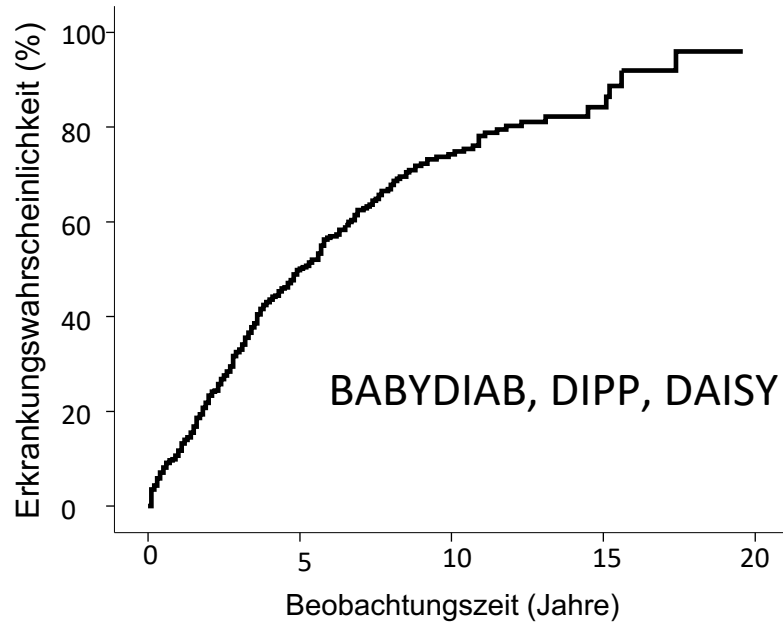


Herold K,Ziegler AG, Geenbaum C, NEJM 2019

Sims EK et al., Sci Transl Med 2021

Biomarker für eine frühe Diagnose des T1D:

≥ 2 positive Inselantikörper - wie sicher ist der Test?



13.000 Kinder aus Geburtskohorten mit 20 Jahre prospektivem Follow-up

T1D Entwicklung (PPV):

- 10 Jahre 75%
- Bis 15. Lebensjahr 79%
- **Lifetime Risiko nahe 100%**

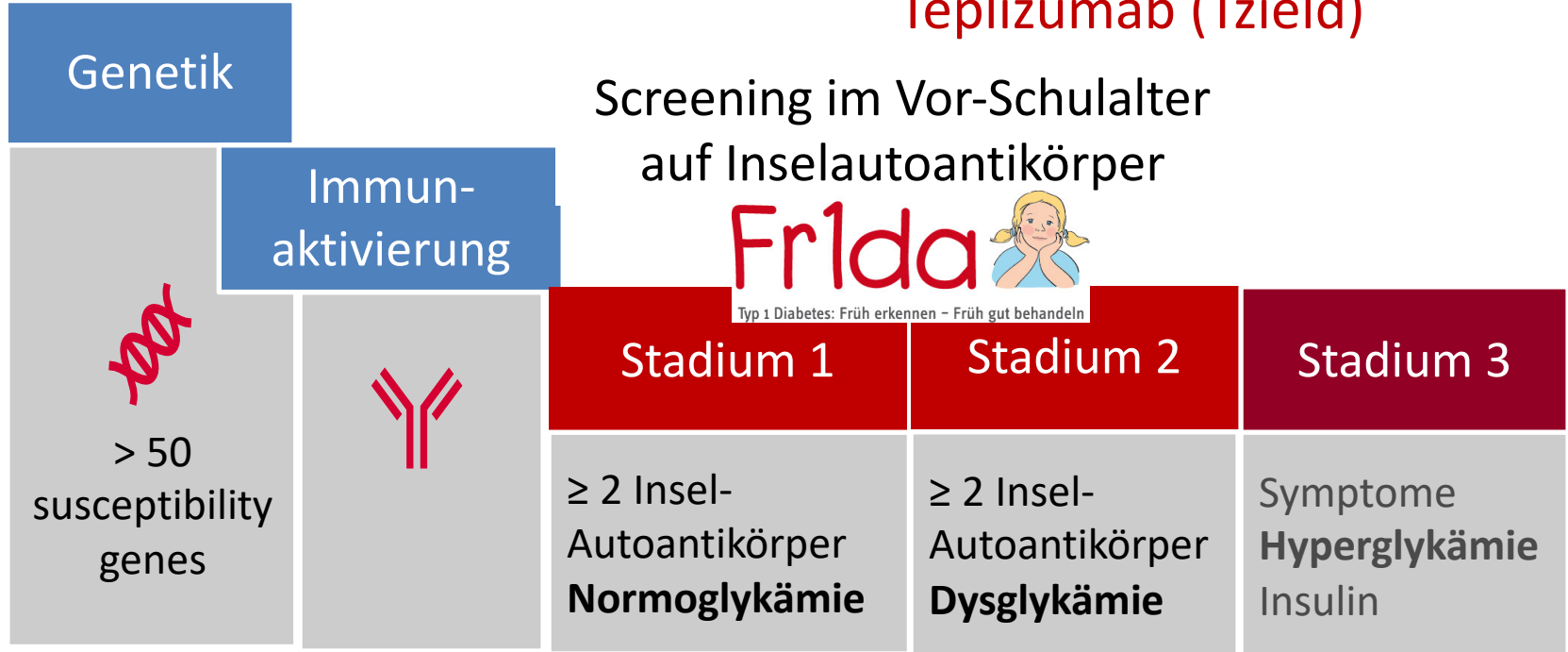
d.h. **jedes Kind** mit positiven Testergebnis entwickelt einen klinisch manifesten T1D

Assay Spezifität: nahe 100%

Paradigmenwechsel in der Diagnostik des T1D

Frühe Stadien eines T1D

Teplizumab (Tziel)



Insel RA et al., Diabetes Care 2015
American Diabetes Association Professional Practice Committee, Diabetes Care 2022
Landgraf R et al, Diabetologie 2022; 17 (Suppl2):98-110

Screening auf Inselautoantikörper in Bayern seit 2015



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln

Zielstellung

- Verbesserung der Versorgung durch frühe Diagnose, Schulung, Verlaufskontrollen, und Behandlung
- Entwicklung und Anwendung immunbasierter Therapien zur Verhinderung und Verzögerung eines klinischen T1D

Teststrategie:

2 Antikörper in 2 Tests in 2 Proben

Kapillarblut

Screening: 3-Screen ELISA, IAA-LIPS
Bestätigung: Radiobinding Assay für 4 Antikörper



Venöses Blut

Bestätigung Radiobinding Assay für 4 Antikörper, ggf LIPS

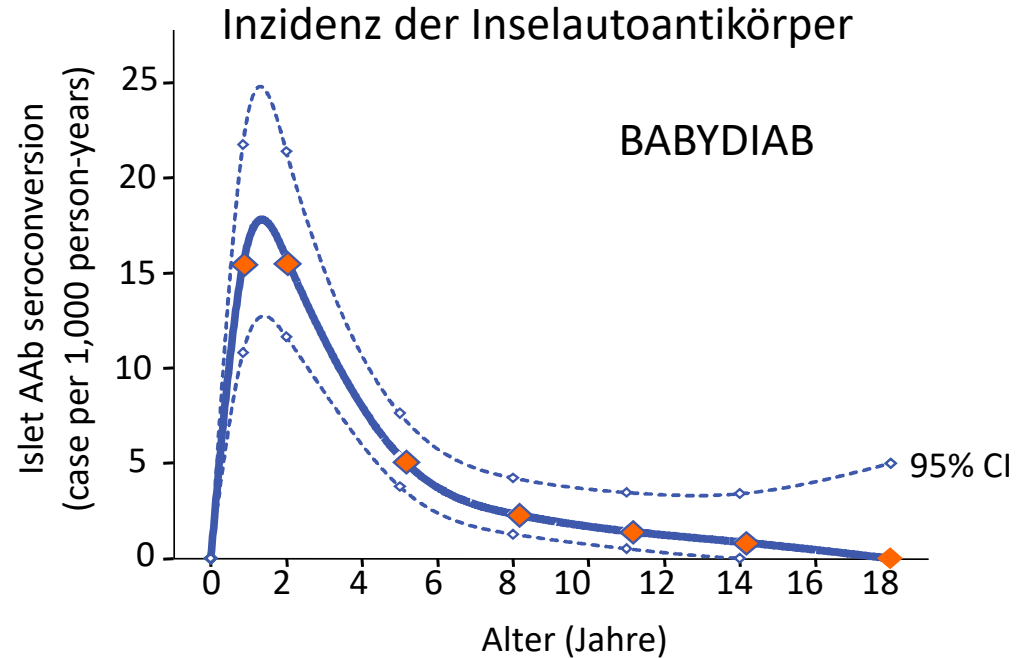


Frühstadium T1D

Schulung, Stadieneinteilung via OGTT, HbA1c, Monitoring

Welches Alter ist für ein Screening am besten geeignet

- 80 % aller Kinder und Jugendlichen mit T1D entwickeln die Inselautoantikörper vor dem 6. Lebensjahr
- Beste Sensitivität für **einmaliges** Screening mit **4 Jahren (40%)**, für **zweimaliges** Screening mit **2 und 6 Jahren (82%)**.

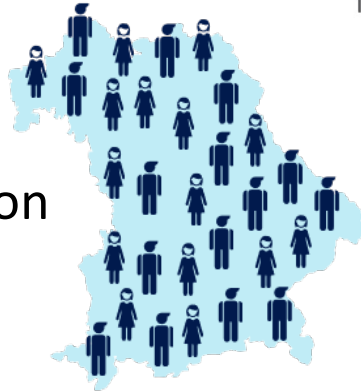


Ziegler, Bonifacio, *Diabetologia* 2012

Bonifacio et al, *Diabetes Care* 2019

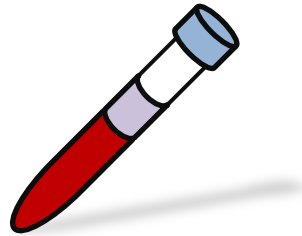
Ghalwash M et al, *Lancet Endocrinol* 2022

Häufigkeit eines T1D Frühstadiums



In Kooperation
mit > 600
Kinder- und
Jugendärzten

Kapillarblut



Seit 2015:
173.002 Kinder
Alter 2 – 6 (10) Jahre



504 Kinder
(0,3 %)

mit 2 oder mehr
Inselautoantikörpern

Schulung und kompetente Betreuung sind wichtig

Schulungsunterlagen für das T1D Frühstadium



FRIDA^{plus}-STUDIE IN BAYERN

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

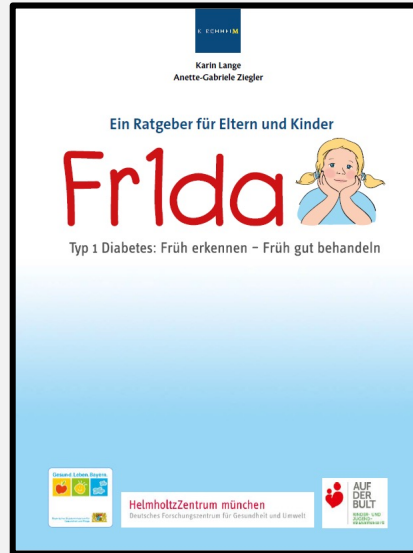
Einladung zur Schulung für Eltern von Kindern mit
einem Frühstadium der Typ-1-Diabetes

Schirmherrschaft
Bayerisches Staatsministerium für
Gesundheit und Pflege

In Kooperation mit
PaedNetz Bayern
bvkj
Bundesverband
Diabetes und Jugendhilfe

HELMHOLTZ MUNICH FrIDA^{plus}
Typ-1-Diabetes: Früh erkennen - Früh gut behandeln

Einladung zur
Schulung



Ratgeber zum
Frühstadium



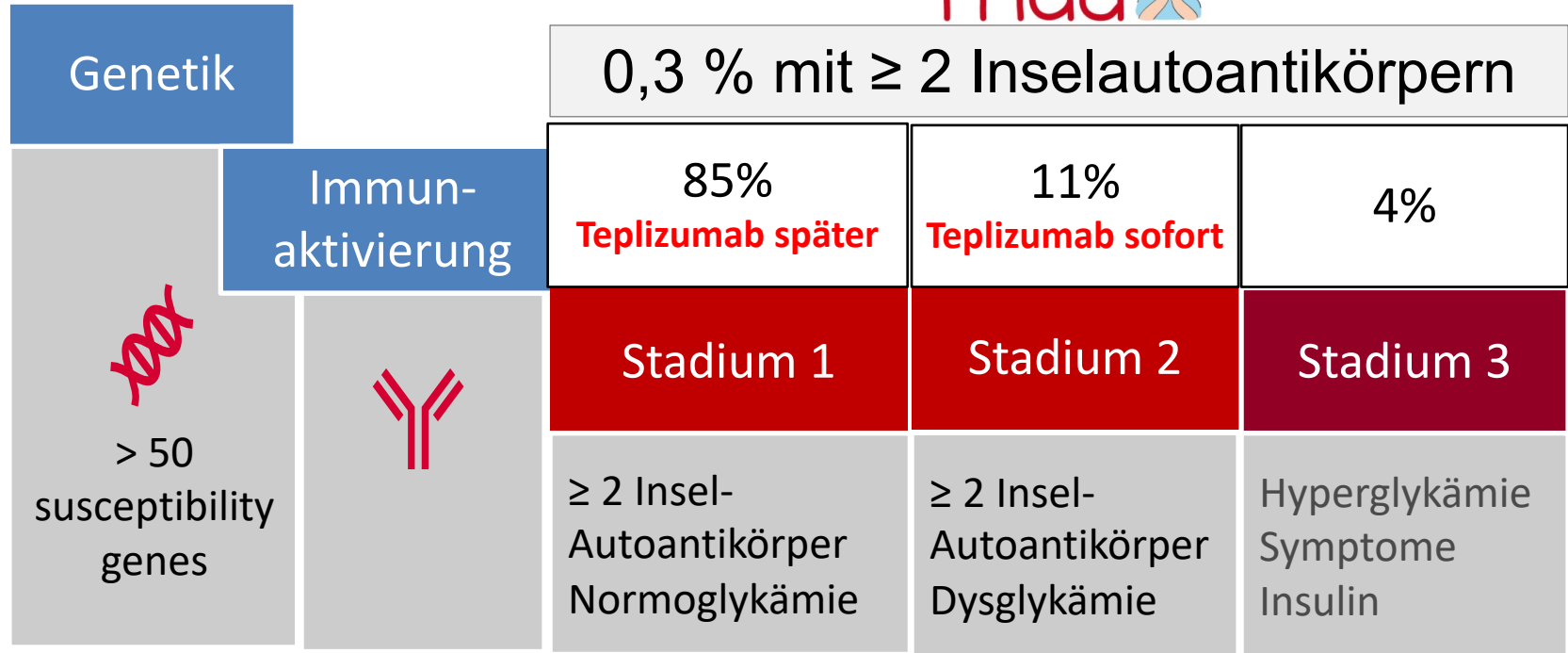
Tagebuch und
Anleitung zur
Selbstkontrolle



PIXI Buch über
T1D

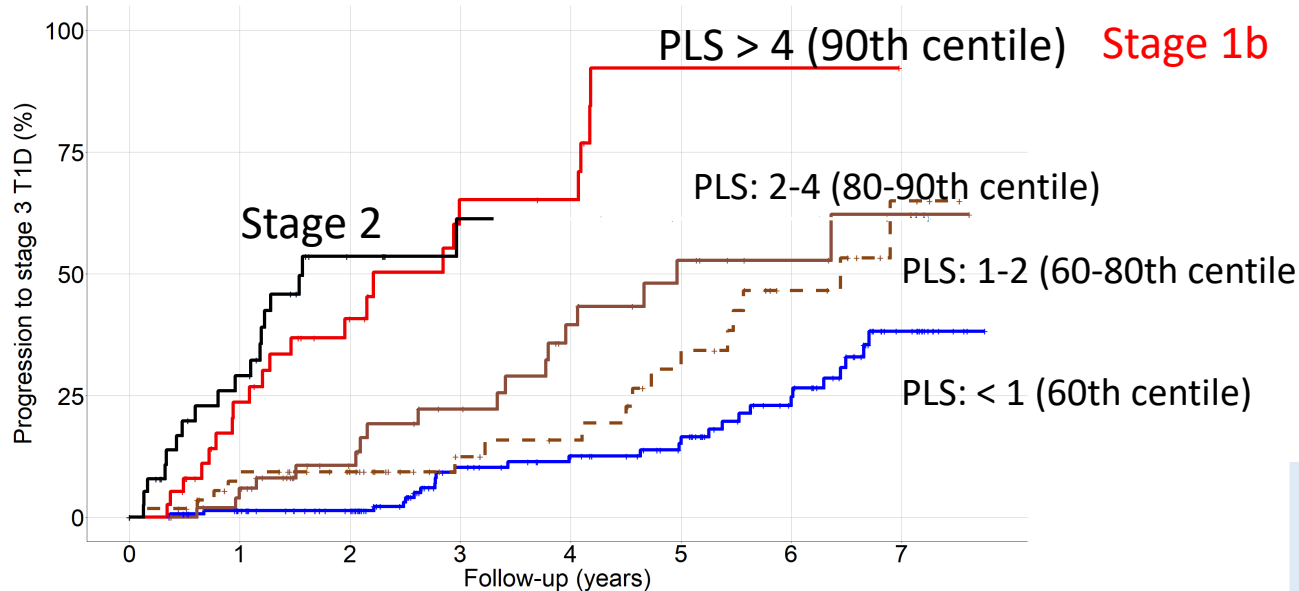
Prävalenz der Frühstadien

Frída 



Stratifizierung der Progressionsrate

Entwicklung eines T1D Stadium 3



Number at risk

-	164	139	124	84	75	63	42	15
-	63	47	40	27	24	18	9	3
-	55	47	32	24	16	10	6	4
-	38	24	14	7	6	1	1	0
-	41	23	9	5				

Progression-Likelihood-Score: IA2 Titer, 90'
OGTT Glukose, HbA1c

Ziegler et al, JAMA 2020

Weiss A et al, Diabetologia 2022

Weitere Vorteile eines Screenings für die klinische Manifestation eines T1D

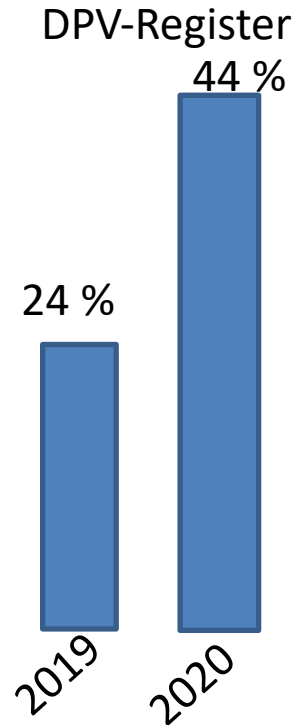
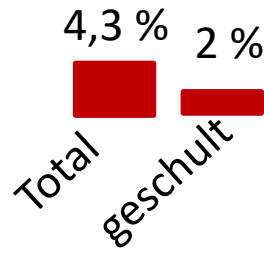
Drastisch reduzierte Ketoazidoserate



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln

2015-2023

N=140



Die Teilnahme an dem Screening reduziert das Risiko einer diabetischen Ketoazidose

Kamrath et al, JAMA 2022

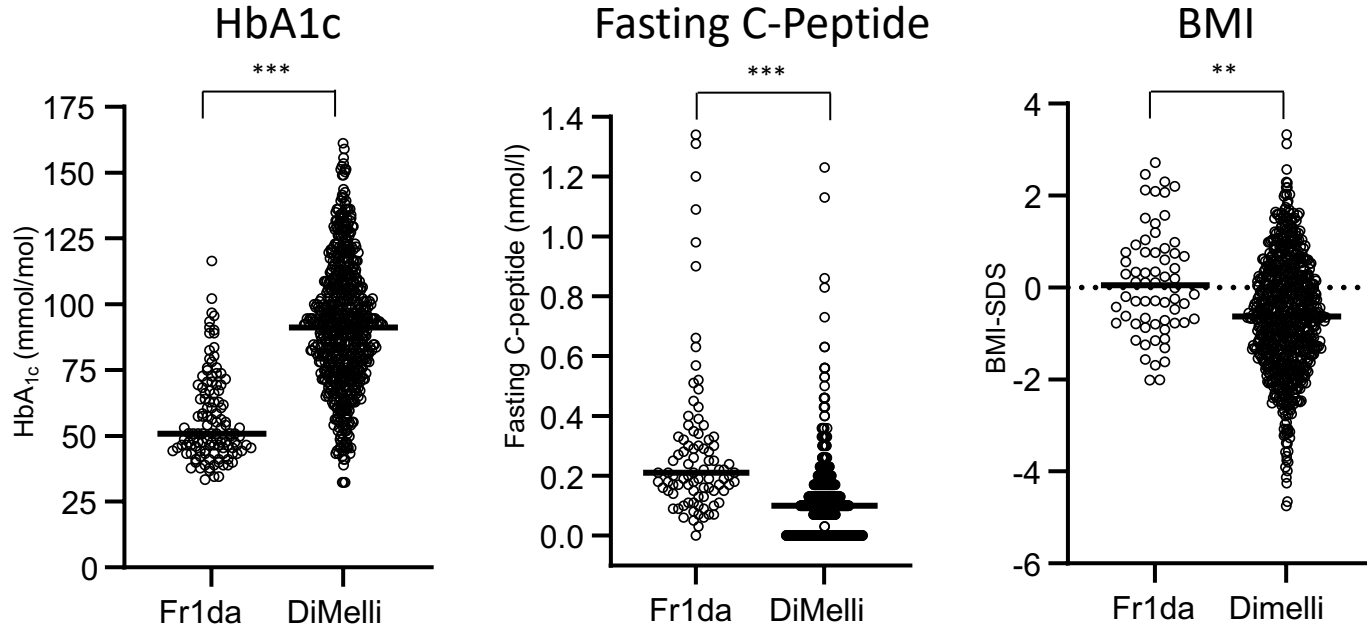
Ziegler et al, JAMA 2020

Hummel et al, Diabetologia in press

Mehr Betazell-Funktion bei klinischer Diagnose



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln



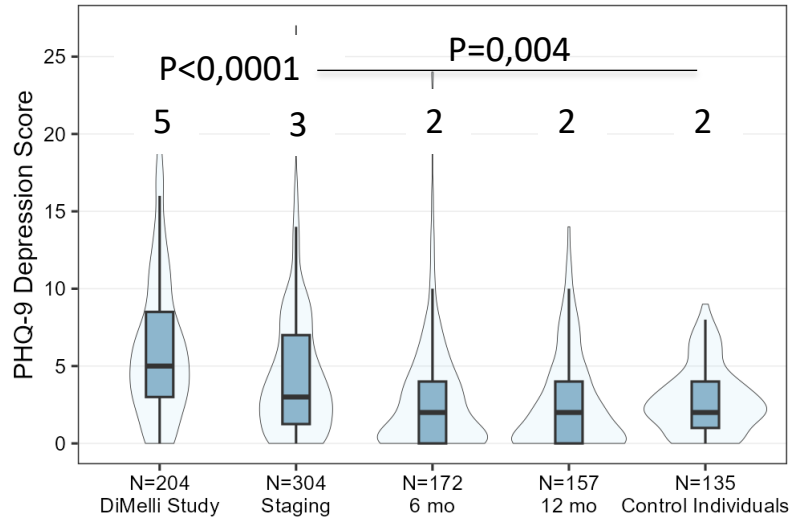
Bessere Lebensqualität, geringere psychische Belastung

WHO Fragebogen PHQ-9

Ziegler et al, JAMA 2020, Kooperation mit K. Lange, Hannover

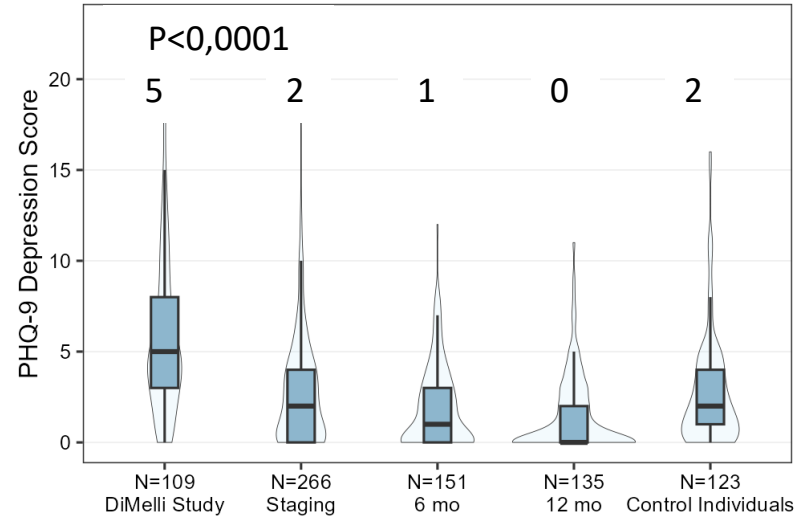
Mutter

Median PHQ-9-Score



Vater

Median PHQ-9-Score



Vorteile eines Screenings auf Inselautoantikörper gegenüber einer spontanen Diagnose

- Drastische Reduktion der diabetischen Ketoazidoserate
- Verbesserte Betazell-Funktion bei der klinischen Manifestation
- Bessere Lebensqualität, geringere psychische Belastung
- Reibungsloser Übergang zu einer Insulintherapie zum richtigen Zeitpunkt
- Zugang zu präventiven Therapien (zB. Teplizumab)

Schlußfolgerung

Wir stehen vor einem Neuanfang der Therapie des T1D.
Nach 100 Jahren Insulin wurde die erste Immuntherapie in
USA zugelassen.

Damit viele Menschen und insbesondere Kinder von solchen
Krankheits-verzögernden Therapie profitieren, sollte ein
freiwilliges Screening auf Inselautoantikörper in der
Regelversorgung angeboten werden.

elsa English Longitudinal Study of Ageing

Birmingham

Autoimmunity Screening for Kids
ask
A SIMPLE TEST TO DETECT
Type 1 Diabetes (T1D) + Celiac

Colorado



**innovative
health
initiative**

EDENT1FI – European action for the
Diagnosis of **E**arly **N**on-clinical **T**ype **1**
diabetes **F**or disease **I**nterception



Malmö

Kopenhagen

Hamburg

Lower
Saxony

Saxony

Bavaria

Fr1da *plex*

Primärprävention

Neugeborenen-Screening

Genetik

Immun-
aktivierung



> 50
susceptibility
genes



Stadium 1

≥ 2 Insel-
Autoantikörper
Normoglykämie

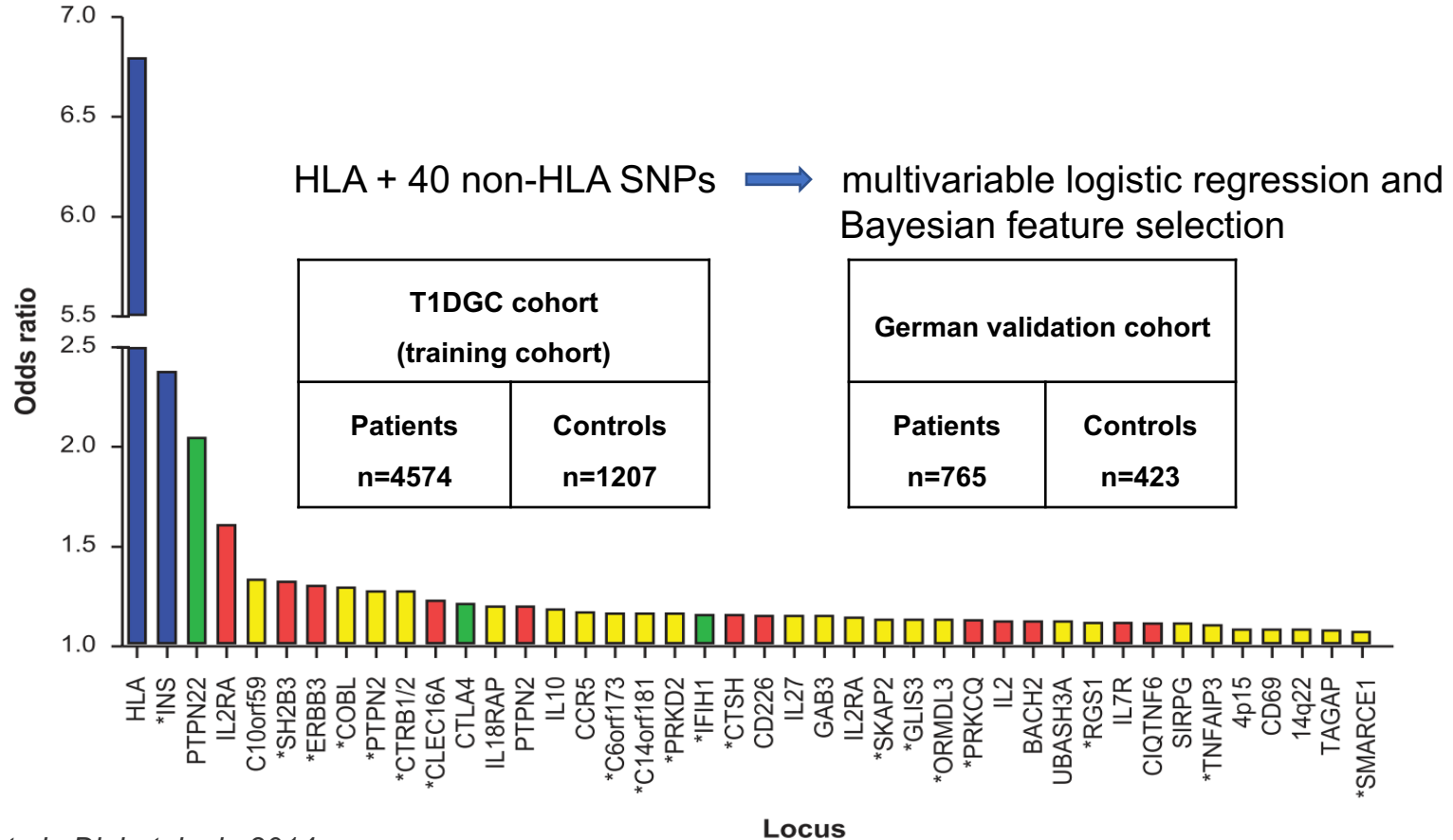
Stadium 2

≥ 2 Insel-
Autoantikörper
Dysglykämie

Stadium 3

Symptome
Hyperglykämie
Insulin

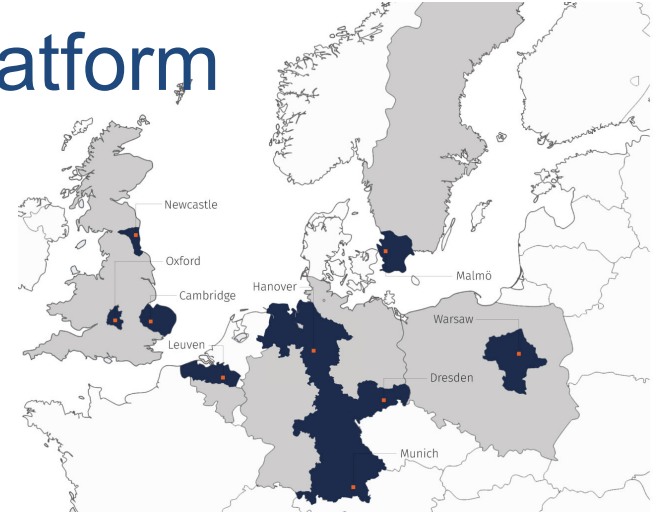
Development of genetic risk score GRS



Primary Prevention Platform

GPPAD

GLOBAL PLATFORM FOR THE PREVENTION
OF AUTOIMMUNE DIABETES



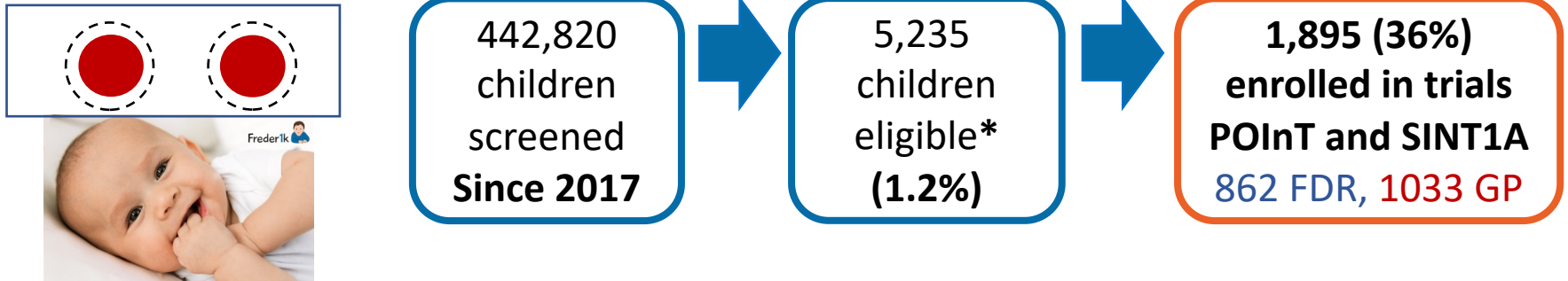
- to **identify infants with an elevated genetic risk** of developing T1D
- and to **perform primary prevention trials** aiming to reduce the incidence of islet autoimmunity and T1D in children



THE LEONA M. AND HARRY B.
HELMSLEY
CHARITABLE TRUST

Results, Achievements

Newborn screening for genetic predisposition of T1D using a **polygenic 51 SNP risk score**



* > 10% genetic risk to develop multiple islet autoantibodies by age 6 years:

First degree relative (FDR): HLA DR4, DQ8, and no DRB1*1501, DQB1*0503, DRB1*1303.

General population (GP): DR3/DR4-DQ8 or DR4-DQ8/DR4-DQ8 genotype and a GRS > 75th centile (>14.4) or between 50th – 75th centile (14.0 - 14.4) plus a BTNL2 risk genotype

Primary Oral Insulin Trial to induce tolerance: Sensitization with insulin powder to train the immune system

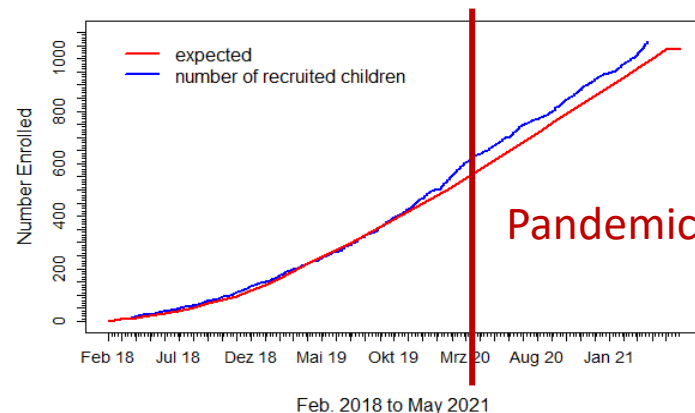
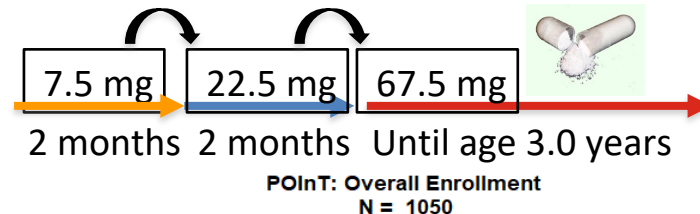


Daily oral insulin or placebo (1:1) from age 4-7 months to age 3 years; follow-up to age 6.5 years

Primary Outcome

Development of persistent confirmed multiple islet autoantibodies or T1D

- 1050 participants enrolled (2018 – 2021)
- Enrollment complete
- Intervention period: 29 to 32 months
- Follow-up after intervention: 6 to 54 months
- Projected end 2024





Supplementation With *B. Infantis* EVC001 for Mitigation of Type 1 Diabetes Autoimmunity to reduce dysbiosis and inflammation

Daily *B. infantis* or placebo (1:1) from **age 6 weeks** to age 12 months; follow-up to age 6.5 years

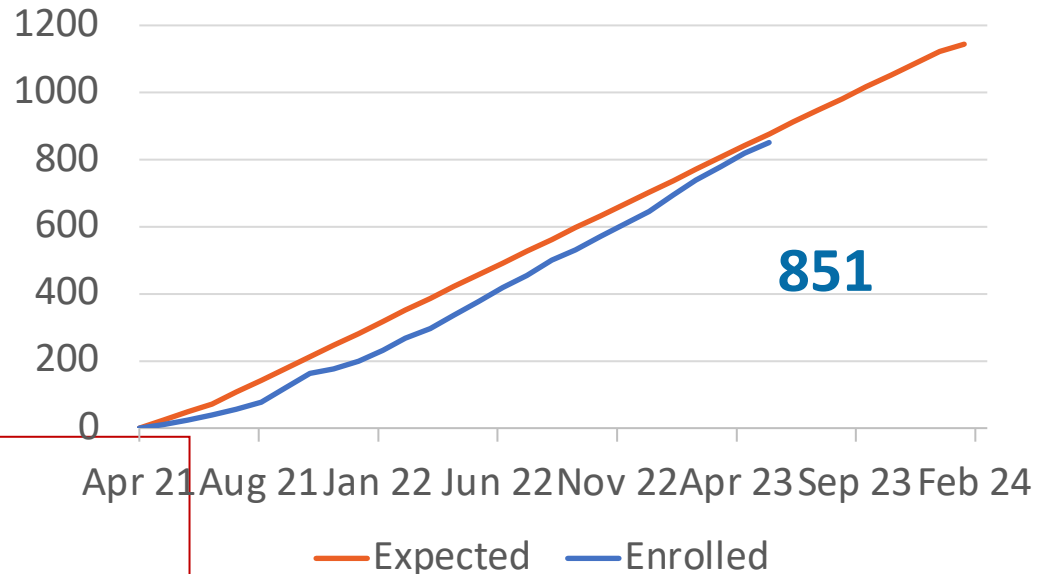
Primary Outcome

Development of persistent confirmed multiple islet autoantibodies or T1D

Other Outcomes

- Celiac autoimmunity
- Allergy

~1144 infants to be enrolled
Enrollment to be completed, end 2023
Projected end 2027



DANKE

HELMHOLTZ MUNICH

TUM



Peter Achenbach

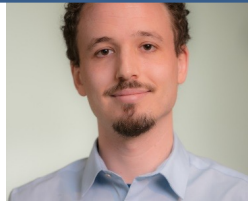


Diabetes-
Schulungszentren

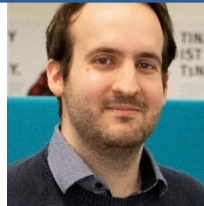
Hero-K1ds und Familien, die an unseren Studien teilnehmen



Florian Haupt



Jose Zapardiel
Gonzalo



Andreas Weiss



Typ 1 Diabetes: Fi

gut behandeln

Team



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



DZD

Deutsches Zentrum
für Diabetesforschung

