

Leitfaden

Früherkennung Diabetes mellitus Typ 1

Ein Projekt von Diabetologen Hessen eG

Autoren:

- **Prof. Dr. med. Rüdiger Göke**, FA Innere Medizin, Diabetologe DDG, Endokrinologe, Mitglied Diabetologen Hessen eG, Marburg [Kapitel 2]
- **PD Dr. med. Klaus Ehlenz**, FA Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologe DDG, Mitglied Diabetologen Hessen eG, Gießen
- **Dr. med. Dietrich Tews**, FA Innere Medizin, Diabetologe DDG & LÄK, Mitglied Diabetologen Hessen eG, wiss. Leitung dieses Leitfadens, Gelnhausen [Kapitel 1, 3, 6]
- **Dr. med. Daniela Klee**, FÄ Kinder- & Jugendmedizin, Diabetologin, Mitglied Diabetologen Hessen eG, Bürstadt [Kapitel 4]
- **Dr. med. Antje Allendorf**, FÄ Kinder- & Jugendmedizin, Neonatologie, Kinderdiabetologie (LÄK), OÄ Bereich Neonatologie, Uni-Klinikum Frankfurt/M [Kapitel 3.2]
- **Dr. med. Burkhard Voigt**, FA Kinder- & Jugendmedizin, Neonatologie, stv. Landesvorsitzender Berufsverband Kinder- & Jugendärzte Hessen, Frankfurt [Kapitel 5]

Inhalt

1	<i>Einleitung, Hintergrund und Zielsetzung</i>	4
1.1	Allgemeines	4
1.2	Zielsetzung des Leitfadens	6
1.3	Perspektive	6
2	<i>Epidemiologische Analyse der Typ-1-Diabetes-Inzidenz und -Prävalenz in Deutschland</i>	7
2.1	Prävalenz und Inzidenz nach Altersgruppen und Geschlecht in Deutschland	7
2.2	Mögliche Ursachen für Inzidenzsteigerungen	8
3	<i>Therapieansätze</i>	9
3.1	Klassische Therapie nach klinischer Manifestation	9
3.2	Immuninterventionen im Stadium 2 – Paradigmenwechsel	10
3.2.1	Teplizumab (Anti-CD3-Antikörper)	10
3.2.1.1	Wirkmechanismus	10
3.2.1.2	Evidenzlage	10
3.2.1.3	Indikation zur Therapie mit Teplizumab	11
3.2.1.4	Variabilität des Ansprechens	12
3.2.1.5	Anwendung von Teplizumab	12
3.2.1.6	Ausschlusskriterien	14
3.2.1.7	Nebenwirkungen	14
3.2.1.8	Fazit	15
3.2.2	Erste Erfahrungen aus der Praxis	15
3.2.2.1	Früherkennungsuntersuchungen	16
3.2.2.2	Aufklärung	17
3.2.2.3	Anwendung	17
3.2.2.4	Kostenübernahme	17
3.2.2.5	Verträglichkeit	18
3.2.2.6	Nachsorge	18
3.3	Übersicht aktuelle Therapieansätze und künftige Strategien	18
4	<i>Diagnostik & Versorgungsstrukturen</i>	20
4.1	Bestimmung der spezifischen Autoantikörper gegen Betazell-Proteine	20
4.2	Zeitpunkt der Testung und Teststrategie	21
4.3	Kosten einer Frühdiagnostik	22
4.4	Überwachung durch CGM	23
4.5	Interpretation der Ergebnisse von Autoantikörpern	23
4.5.1	Anzahl der Autoantikörper	24
4.5.2	Arten der T1DM / AAK und Titer	24
4.5.3	Risikofaktoren für die Progression	25
4.6	Vorteile und Nutzen einer Früherkennung	25
4.7	Versorgungsstrukturen	26
5	<i>Kommunikationsstrategien – Ansprache & Aufklärung</i>	26
5.1	Ambulante & stationäre Versorgung	26

5.2	Kommunikation mit Eltern.....	27
5.3	Teilnahmeprozess an der Fr1da-Studie – Flow-Chart.....	28
6	Zusammenfassung & Ausblick.....	29
7	Anhang.....	31
7.1	Checkliste zur T1DM-Früherkennung und Therapieeignung für Teplizumab.....	31
7.2	Quellenverzeichnis	32
7.3	Abkürzungsverzeichnis	36
7.4	Haftungsausschluss	37

1 Einleitung, Hintergrund und Zielsetzung

1.1 Allgemeines

Der Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung, die durch eine autoreaktive T-zellvermittelte Zerstörung der pankreatischen Beta-Zellen charakterisiert ist und in einen absoluten Insulinmangel mündet.

Die klinische Manifestation markiert dabei nicht den Beginn, sondern das Endstadium eines über Jahre verlaufenden immunologischen Prozesses. Prospektive Langzeitkohorten, insbesondere aus familiären Risikokollektiven, zeigen konsistent, dass der persistierende Nachweis multipler Inselautoantikörper mit einer hohen kumulativen Progressionswahrscheinlichkeit zum klinisch manifesten T1DM assoziiert ist [Insel RA et al 2015].

Die Erkrankung wird daher heutzutage neu als ein in Stadien verlaufender Prozess definiert [American Diabetes Association 2026]:

- **Stadium 1:** multiple Autoantikörper bei Normoglykämie
- **Stadium 2:** multiple Autoantikörper mit Dysglykämie ohne klinische Symptomatik und
- **Stadium 3:** klinisch manifester Diabetes.

Die Evidenz aus großen prospektiven Studien belegt, dass nahezu alle Personen mit persistierendem Nachweis von zwei oder mehr Inselautoantikörpern im Langzeitverlauf einen T1DM entwickeln [Ziegler et al. 2013]. Die Progressionsdynamik korreliert mit der Anzahl und Spezifität der Autoantikörper, genetischen Risikofaktoren – insbesondere HLA-Konstellationen – sowie frühen metabolischen Veränderungen. Der präklinische T1DM ist damit als frühe Krankheitsphase mit hoher prädiktiver Sicherheit definiert und nicht lediglich als unspezifische Risikokonstellation zu verstehen.

Ein wesentlicher Beitrag zur Evidenzbasis populationsbezogener Screening-Strategien wurde durch die bayerische Fr1da-Studie geleistet [Ziegler et al. 2019; Ziegler et al. 2020]. In diesem bevölkerungsbasierten Screening-Programm wurden Kleinkinder systematisch auf Inselautoantikörper untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Screening im frühen Kindesalter praktikabel und epidemiologisch valide durchführbar ist und eine Identifikation von Kindern im Stadium 1 oder 2 des T1DM ermöglicht.

Besonders relevant ist der Nachweis, dass bei den im Rahmen von Fr1da identifizierten Kindern mit präsymptomatischem T1DM die Rate an diabetischer Ketoazidose (DKA) bei Manifestation signifikant reduziert war. Ergänzend hierzu existieren Daten aus familiären Screening-Programmen – etwa bei Verwandten ersten Grades von Menschen mit T1DM – die eine erhöhte Prävalenz multipler Autoantikörper in diesen Risikokollektiven belegen und damit eine gezielte Teststrategie bei Angehörigen wissenschaftlich stützen [Krischer et al. 2015]. Darüber hinaus zeigen Daten, dass sowohl bei familiärer Belastung mit Autoimmunerkrankungen – etwa Zöliakie, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Addison oder rheumatoider Arthritis – als auch bei eigenen Autoimmunerkrankungen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes besteht. Gleichzeitig findet sich in diesen Kollektiven eine erhöhte Prävalenz diabetesassoziierter Autoantikörper, was gezielte Screening-Strategien sowie ein erhöhtes diagnostisches Augenmerk rechtfertigen [Thomas et al. 2026].

Parallel zur Weiterentwicklung der Konzepte zur T1DM-Früherkennung werden seit Jahrzehnten immunmodulatorische Therapieansätze untersucht, die auf eine Verzögerung oder Verhinderung der klinischen Manifestation abzielen [Atkinson et al. 2019; Hommel & Reschke 2021; Nagy et al. 2022].

Ein humanisierter, nicht-Fc-bindender, monoklonaler Anti-CD3-Antikörper wurde auf Basis einer Phase-II-Studie in diversen Ländern, darunter den USA (2022) und den Ländern der EU (2026), zur Verzögerung der klinischen Manifestation von T1DM (Stadium 3) zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren im T1DM-Stadium 2 zugelassen [EMA, 2026].

Randomisierte kontrollierte Studien zeigen eine signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zum Übergang in das klinische Stadium des T1DM bei Personen im Stadium 2. Die publizierten Daten belegen eine relevante Risikoreduktion für die Progression innerhalb des Beobachtungszeitraums und liefern damit erstmals robuste Evidenz für eine krankheitsmodifizierende Intervention in der präklinischen Phase [Herold et al. 2019].

Vor diesem Hintergrund gewinnt die frühzeitige Identifikation von Risikopersonen zunehmend an Bedeutung. Studien zum Screening bei Kindern und Erwachsenen zeigen, dass ein Screening spezifischer Marker, insbesondere von Inselautoantikörpern, Personen im präklinischen Stadium des T1DM identifizieren kann [Weiss et al. 2022; Wagner et al. 2026].

Die Gesamtheit der Daten unterstreicht zwei zentrale Aspekte:

- Erstens ist der T1DM in seinen frühen Stadien mit hoher diagnostischer Validität identifizierbar.
- Zweitens lässt sich der Zeitpunkt der klinischen Manifestation unter bestimmten immunmodulatorischen Strategien signifikant hinauszögern.

Diese Erkenntnisse begründen die Notwendigkeit strukturierter diagnostischer, organisatorischer und versorgungsbezogener Konzepte zur Früherkennung und stadiengerechten Betreuung.

Von besonderer klinischer Relevanz ist die Prävention akuter Komplikationen bei der Erstdiagnose. Die DKA stellt weiterhin eine der häufigsten und potenziell lebensbedrohlichen Manifestationsformen im Kindes- und Jugendalter dar. Daten aus populationsbasierten Screening-Programmen, einschließlich Fr1da [Hummel et al. 2023], zeigen eine deutliche Reduktion der Ketoazidose-Rate bei bekannter Autoantikörperpositivität und strukturierter Verlaufsüberwachung.

Darüber hinaus impliziert eine signifikante Verzögerung der Manifestation eine spätere Exposition gegenüber chronischer Hyperglykämie. Ein späterer Erkrankungsbeginn kann langfristig mit einem reduzierten Risiko mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen assoziiert sein und verlängert die Phase ohne Insulintherapie und therapiebedingte Belastungen. Neben metabolischen Vorteilen ist damit auch ein substanzieller Zugewinn an Lebensqualität insbesondere für betroffene Kinder, Jugendliche und ihre Familien verbunden, aber auch für Erwachsene.

Die strukturierte Früherkennung des T1DM ist somit integraler Bestandteil eines präventiv orientierten Versorgungskonzepts. Ziel ist es, akute Manifestationskomplikationen – insbesondere die DKA – zu reduzieren, den Zeitpunkt des klinischen Erkrankungsbeginns signifikant hinauszuzögern und langfristig Prognose sowie Lebensqualität nachhaltig zu verbessern.

Damit stellt sich zunehmend die Frage, wie **Früherkennung, Monitoring und präventive Interventionen** praktisch in die Routineversorgung integriert werden können. Neben der Auswahl geeigneter Zielpopulationen sind dabei auch Fragen der organisatorischen Umsetzung, der Einbindung von Fachärztinnen und Fachärzten (FÄ) sowie Medizinischen Fachangestellten (MFA) und der Entwicklung klarer Patientenzugänge entscheidend.

1.2 Zielsetzung des Leitfadens

Mit diesem Leitfaden möchten wir insbesondere nachfolgende Ziele erreichen:

1. **Etablierung einer strukturierten Früherkennung**
 - Definition der relevanten Risikogruppen (Kinder im Rahmen von bevölkerungsbasierten Programmen, Verwandte von Menschen mit T1DM, Personen mit assoziierten Autoimmunerkrankungen).
 - Orientierung an Best-Practice-Beispielen wie der **Fr1da-Studie**.
2. **Monitoring von Personen in frühen Stadien**
 - Regelmäßige Kontrollen bei nachgewiesenen Inselautoantikörpern.
 - Berücksichtigung alters- und entwicklungsabhängiger Besonderheiten (pädiatrische vs. adulte Versorgung).
 - Entwicklung eines klaren Patientenpfades für die Regelversorgung.
3. **Integration neuer Therapieoptionen**
 - Bereitstellung der Strukturen für aktuelle und zukünftige Therapieformen zur Immunmodulation des T1DM im präklinischen Stadium.
4. **Praktische Umsetzbarkeit**
 - Schaffung klarer Handlungsanweisungen für FÄ und MFA.
 - Aufklärung und Einbindung der Familien.
 - Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Pädiatrie, Diabetologie/Endokrinologie, Immunologie und hausärztlicher Versorgung.

Wir möchten also die Basis für ein **standardisiertes, praxisnahes Vorgehen** etablieren, das die Früherkennung, das Monitoring und zukünftige präventive Interventionen bei T1DM in der klinischen Routine verankert.

1.3 Perspektive

Dieser Leitfaden soll die Grundlage zur Früherkennung, Überwachung (Staging/Monitoring) und Intervention bieten und Möglichkeiten für die Überführung in alltagstaugliche, interprofessionelle Abläufe schaffen.

Darüber hinaus verfolgen wir das Ziel, die klinische Manifestation zu verzögern, Komplikationen (v. a. DKA) zu reduzieren, Familien zu entlasten und die Versorgungsqualität messbar zu steigern.

2 Epidemiologische Analyse der Typ-1-Diabetes-Inzidenz und -Prävalenz in Deutschland

T1DM ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die durch die Zerstörung insulinproduzierender Beta-Zellen im Pankreas charakterisiert ist. Besonders im Kindes- und Jugendalter ist T1DM eine der häufigsten chronischen Stoffwechselerkrankungen in Europa [Buchmann et al. 2023].

2.1 Prävalenz und Inzidenz nach Altersgruppen und Geschlecht in Deutschland

Prävalenz

Im Jahr 2020 lebten in Deutschland etwa 32.230 Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren mit T1DM, was einer Prävalenz von 235,5 pro 100.000 entspricht. Die Prävalenz pro 100.000 zeigt eine klare altersabhängige Zunahme [Buchmann et al. 2023]:

- **< 3 Jahre:** 15,9
- **3–6 Jahre:** 91,1
- **7–10 Jahre:** 221,3
- **11–13 Jahre:** 360,2
- **14–17 Jahre:** 465,9.

Geschlechtsspezifisch war die Prävalenz im Jahr 2020 bei Jungen höher (241,4 pro 100.000) als bei Mädchen (229,5 pro 100.000), wobei die Unterschiede bei Kleinkindern unter 3 Jahren (18,8 vs. 12,8 pro 100.000), vor allem aber bei Jugendlichen zwischen 14 und 17 Jahren (489,3 vs. 441,1 pro 100.000) besonders ausgeprägt waren [Buchmann et al. 2023].

Diese altersabhängige Zunahme der Prävalenz spiegelt die kumulative Inzidenz wider [Buchmann et al. 2023]. Auch eine verbesserte Überlebensrate von Patientinnen und Patienten mit T1DM dürfte zu diesem Effekt beitragen.

62 % der Erstmanifestationen eines T1DM treten nach dem 20. Lebensjahr auf. Das mediane Alter bei Erstmanifestation lag im Jahr 2021 bei 29 Jahren [Gregory et al. 2022].

Inzidenz

Historisch wurde in den vergangenen Jahrzehnten ein globaler Anstieg der Inzidenz des T1DM von etwa 3–4 % pro Jahr beobachtet, wenngleich mit deutlichen regionalen Unterschieden [Buchmann et al. 2023].

Die Inzidenz von T1DM in Deutschland lag 2020 bei 29,2 pro 100.000 Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren, was etwa 4.044 Neuerkrankungen entspricht. Jungen waren mit 31,9 pro 100.000 häufiger betroffen als Mädchen mit 26,5 pro 100.000 [Buchmann et al. 2023]. Während der COVID-19-Pandemie wurde ein signifikanter Anstieg beobachtet, insbesondere im Sommer 2020 und Frühjahr 2021, mit einer Inzidenz von 24,4 pro 100.000 Personenjahre (95 %-KI: 23,6–25,2) im Zeitraum Januar 2020 bis Juni 2021, verglichen mit einer erwarteten Inzidenz von 21,2 (95 %-KI: 20,5–21,9) [Kamrath et al. 2022].

Die Inzidenz nach Altersgruppen während der Pandemie zeigte [Kamrath et al. 2022]:

- **< 6 Jahre:** Signifikante Zunahme (IRR 1,23; 95 %-KI: 1,13–1,33)
- **6–11 Jahre:** Signifikante Zunahme (IRR 1,18; 95 %-KI: 1,11–1,26)
- **12–17 Jahre:** Kein signifikanter Anstieg (IRR 1,06; 95 %-KI: 0,98–1,13)

Diese Altersunterschiede deuten auf eine höhere Anfälligkeit jüngerer Kinder für pandemiebedingte Trigger hin [Kamrath et al. 2022].

2.2 Mögliche Ursachen für Inzidenzsteigerungen

Genetische und Umweltfaktoren

Die Ätiologie von T1DM ist multifaktoriell, mit genetischen Prädispositionen (z. B. HLA-Genotypen) und Umweltfaktoren wie viralen Infektionen, Ernährung im Säuglingsalter und Stress [DiMeglio et al. 2018]. Respiratorische Infektionen in der frühen Kindheit sind ein bekannter Risikofaktor für T1DM, da sie Autoimmunreaktionen auslösen können.

Während der Pandemie wurde spekuliert, dass SARS-CoV-2 direkt Beta-Zellen schädigen oder eine Autoimmunreaktion bei genetisch prädisponierten Individuen triggern könnte. Eine Studie zeigte, dass Kinder mit einer SARS-CoV-2-Infektion ein um 57 % erhöhtes Risiko für eine T1DM-Diagnose hatten (HR: 1,57; 95 %-KI: 1,32–1,88) [Weiss et al. 2023]. Dennoch konnte keine direkte kausale Verbindung bestätigt werden, da die Daten keine einheitliche Korrelation zwischen COVID-19-Inzidenz und T1DM-Fällen zeigten [Kamrath et al. 2022].

Indirekte Effekte der Pandemie

Die Inzidenzsteigerung während der Pandemie folgte den COVID-19-Wellen mit einer Verzögerung von etwa drei Monaten, was auf indirekte Effekte der Lockdown-Maßnahmen hinweist [Reschke et al. 2022]. Mögliche Mechanismen umfassen:

- **Reduzierte soziale Kontakte:** Die Schließung von Schulen, Kindergärten und Krippen führte zu einer Abnahme anderer respiratorischer Infektionen, was paradoxerweise die Immunmodulation beeinflussen könnte („Hygienehypothese“) [Buchmann et al. 2023].
- **Psychosozialer Stress:** Isolation und Unsicherheit könnten immunmodulatorische Effekte haben, die Autoimmunerkrankungen fördern [Reschke et al. 2022].
- **Veränderte Diagnostik:** Verzögerte Arztbesuche während der Lockdowns könnten zu einer Häufung von Diagnosen nach Lockerung der Maßnahmen geführt haben [Kamrath et al. 2022].

Die Verschiebung der saisonalen T1DM-Peaks von Winter- zu Sommermonaten während der Pandemie unterstützt die Hypothese indirekter Effekte, da diese Änderung in Europa 2021 wieder verschwand, in Nordamerika jedoch persistierte [Reschke et al. 2022].

Internationale Vergleiche

Europa

Eine prospektive Analyse von 26 europäischen Zentren (1989–2013) zeigte eine durchschnittliche jährliche Inzidenzsteigerung von 3,4 %, mit einem Maximum in Polen von 6,6 %. Die Inzidenz war bei Jungen im Alter von 10–14 Jahren höher (3,3 % vs. 2,6 % bei Mädchen). [Patterson et al. 2019]. Während der Pandemie berichteten mehrere Länder, darunter Italien, über einen Anstieg der T1DM-Inzidenz, der jedoch in der Lombardei nicht signifikant war [Mameli et al. 2025]. Daten aus dem SWEET-Register (2018–2021) zeigten einen Anstieg der T1DM-Fälle, der jedoch innerhalb der erwarteten Trends lag, mit einer Verschiebung der Saisonalität in Europa und Nordamerika [Reschke et al. 2022].

Global

Weltweit leben etwa 8,4 Millionen Menschen mit T1DM, davon 1,5 Millionen unter 20 Jahren [Buchmann et al. 2023]. Länder wie die USA, Indien, Brasilien und China weisen eine hohe Prävalenz auf. In den USA wurde während der Pandemie ein Anstieg der T1DM-Inzidenz beobachtet, jedoch ohne Unterscheidung zwischen T1DM und T2DM in einigen Studien, was die Vergleichbarkeit einschränkt [Weiss et al. 2023].

In Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen ist die Prävalenz niedriger, aber die Inzidenz steigt rapide, was auf verbesserte Diagnostik und Umweltfaktoren hinweist [Buchmann et al. 2023].

Fazit

Die Daten zeigen eine komplexe Interaktion von genetischen, umweltbedingten und sozialen Faktoren, die die T1DM-Inzidenz beeinflussen. Die höhere Inzidenz bei Jungen könnte auf geschlechtsspezifische immunologische Unterschiede oder hormonelle Einflüsse zurückzuführen sein [Patterson et al. 2019]. Die pandemiebedingte Inzidenzsteigerung, insbesondere bei jüngeren Kindern, unterstreicht die Rolle indirekter Effekte wie Stress und veränderter Infektionsdynamiken [Kamrath et al. 2022; Reschke et al. 2022]. Internationale Vergleiche deuten auf regionale Unterschiede in der Diagnostik und den Umweltfaktoren hin, wobei Europa weiterhin eine der höchsten Inzidenzen weltweit aufweist [Patterson et al. 2019].

Die epidemiologische Überwachung bleibt essenziell, um langfristige Trends und die Auswirkungen globaler Ereignisse wie Pandemien zu verstehen [DiMeglio 2021].

Zukünftige Forschungen sollten sich auf die Klärung der Rolle von SARS-CoV-2 und die langfristigen Effekte von Lockdown-Maßnahmen konzentrieren, idealerweise durch prospektive Kohortenstudien mit detaillierten Infektionsdaten [Weiss et al. 2023; Burmeister 2024].

3 Therapieansätze

Die Therapie des T1DM fand über Jahrzehnte ausschließlich im Bereich der substituierenden Insulintherapie statt, die nach klinischer Manifestation (Stadium 3) begonnen wurde.

Fortschritte in der Immunologie und Diabetologie haben jedoch gezeigt, dass der Krankheitsprozess mehrere präsymptomatische Stadien durchläuft (Stadium 1 und 2) und damit ein therapeutisches Fenster für krankheitsmodifizierende Interventionen existiert [Chatenoud & Bluestone 2007; Nagy et al. 2022; Philip et al. 2024].

Mit der Zulassung des Anti-CD3-Antikörpers Teplizumab in der EU im Januar 2026, wurde erstmals eine Immuntherapie eingeführt, die den Übergang in das klinische Stadium signifikant verzögern kann [FI Teizeild®; EMA 2026].

Das vorliegende Kapitel bietet eine Übersicht über die aktuellen und potenziellen Therapieoptionen, ihre Evidenzlage und ihre Rolle im Versorgungspfad. Bei den nachfolgenden Darstellungen sei darauf hingewiesen, dass immer die aktuelle Fachinformation des jeweils erwähnten Präparates maßgeblich und vor einer Anwendung zu konsultieren ist.

3.1 Klassische Therapie nach klinischer Manifestation

Insulintherapie

Nach Diagnosestellung (Stadium 3) bleibt die Insulintherapie die zentrale und lebenslange Behandlung [DDG 2023a]:

- Ziel: Normoglykämie, Vermeidung akuter Komplikationen (DKA, Hypoglykämien) und langfristiger Folgeerkrankungen.
- Therapieformen: Intensivierte konventionelle Therapie (ICT) oder Insulinpumpentherapie (CSII), zunehmend ergänzt durch automatisierte Insulinabgabesysteme (AID).
- Adjunktive Therapieoptionen: Metformin, SGLT-2-Hemmer oder GLP-1-Analoga werden vereinzelt in Studien untersucht, sind aber in der Routineversorgung des T1D noch nicht zugelassen.

Technologische Unterstützung

- Kontinuierliche Glukosemessung (CGM) verbessert HbA1c, Time-in-Range und Hypoglykämie-Prävention [Kwon & Moon 2025].
- Hybrid-Closed-Loop-Systeme gewinnen an Bedeutung für die Automatisierung der Insulintherapie [Peacock et al. 2023].

Diese Ansätze behandeln jedoch ausschließlich die Folgen der Autoimmunerkrankung, nicht jedoch den zugrunde liegenden Prozess.

3.2 Immuninterventionen im Stadium 2 – Paradigmenwechsel

3.2.1 Teplizumab (Anti-CD3-Antikörper)

Teplizumab (Handelsname Teizeild®) ist ein monoklonaler Antikörper (humanisiertes IgG1-Kappa), der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird [FI Teizeild®].

3.2.1.1 Wirkmechanismus

Teplizumab bindet an CD3, ein auf T-Lymphozyten exprimiertes Zelloberflächenantigen, und verzögert das Fortschreiten des T1DM im Stadium 2. Der Wirkmechanismus beruht vermutlich auf einer partiellen agonistischen Signalübertragung, die zu einer funktionellen Deaktivierung autoreaktiver CD8⁺-T-Zellen führt und damit die immunvermittelte beta-Zellzerstörung reduziert. Zudem kommt es zu einem Anstieg von CD8⁺-T-Zellen mit Erschöpfungsmerkmalen im peripheren Blut [FI Teizeild®].

3.2.1.2 Evidenzlage

1) TN-10-Zulassungsstudie [Herold et al. 2019]:

- Multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Phase-2-Studie mit Kindern und Erwachsenen im Alter von 8–45 Jahren, in der untersucht wurde, ob Teplizumab den Beginn von klinisch manifestem T1DM (Stadium 3) bei Menschen mit mindestens 2 Inselautoantikörpern und Dysglykämie (T1DM Stadium 2) verzögern kann.
- Ergebnisse:
 - 14-tägige Behandlung mit Teplizumab verzögerte das Fortschreiten zu klinisch manifestem T1DM (Stadium 3) um durchschnittlich 2,7 Jahre [Herold et al. 2019; Sims et al. 2021; Lledó-Delgado et al. 2024],
 - erweiterte Follow-up-Analysen zeigten, dass 36 % der Teilnehmer mindestens 5 Jahre lang frei von klinischem Diabetes blieben [Lledó-Delgado et al. 2024].
- Sicherheitsprofil: Die am häufigsten berichteten Nebenwirkung waren transiente Lymphopenie (75 %), Leukopenie (58 %), Neutropenie (37 %) und Ausschlag (36 %). Die meisten unerwünschten Ereignisse unter Teplizumab waren vorhersehbar und Wirkmechanismus-basiert mit vorübergehenden und selbstlimitierten Effekten, die überschaubar waren [Dayan et al. 2024].

2) PETITE-T1D: laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen, bis dato keine Zulassungserweiterung (Stand 03/2026) [ClinicalTrials.gov, NCT05757713]

- Phase-4-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Teplizumab bei Kindern unter 8 Jahren mit T1DM im Stadium 2.
- Sicherheitsprofil: Konsistent zu den bisherigen Erfahrungen mit geringen Abweichungen (höhere Rate von Erbrechen und geringere Lymphopenierate. Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitsrisiken festgestellt) [Gitelman et al. 2026; Herold et al. 2023].

3.2.1.3 Indikation zur Therapie mit Teplizumab

Zulassungsindikation (EU – Stand 2026)

Teizeild® (Teplizumab) ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit T1DM im Stadium 2 zur Verzögerung des Fortschreitens des T1DM in das Stadium 3 [FI Teizeild®].

T1DM im Stadium 2, bestätigt durch [FI Teizeild®]:

- mindestens zwei positive pankreatische Inselautoantikörper
- Dysglykämie ohne manifeste Hyperglykämie

Zulassungsstatus (Stand 2026)

- EMA (EU, 2026): zugelassen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 8 Jahre mit T1DM Stadium 2 [EMA, 2026].
- FDA (USA, 2022): zugelassen für Erwachsene und pädiatrische Patienten ≥ 8 Jahre mit T1DM Stadium 2 [FDA, 2022].
- MHRA (UK, 2025): zugelassen für Erwachsene und pädiatrische Patienten ≥ 8 Jahre mit T1DM Stadium 2 [MHRA, 2025].

Perspektivische Indikationen (noch in Studien, bisher ohne Zulassung)

- **Neu manifestierter T1D (Stadium 3):**
 - **β ETA PRESERVE:** rekrutierende Studie (Stand März 2026) [ClinicalTrials.gov; NCT07088068].
Studiendesign: Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Phase-3-Studie zur Untersuchung, ob Teplizumab die Restfunktion der β -Zellen (Erhalt des C-Peptids) bei neu manifestierter T1DM (Stadium 3) bei Patienten von 1–25 Jahren verlängern kann.
 - **PROTECT:** abgeschlossene Studie, ClinicalTrials.gov ID NCT03875729, im beschleunigten Zulassungsverfahren der FDA [Sanofi Press Release 2025], (Stand: 01/2026)
 - Randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase 3 mit 328 Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen innerhalb der letzten 6 Wochen T1DM im Stadium 3 neu diagnostiziert worden war.
 - Ergebnisse [Ramos et al. 2023]:
 - unter Teplizumab signifikant höhere stimulierte C-Peptid-Spiegel als unter Placebo in Woche 78, was auf eine Erhaltung der Betazell-Insulinsekretion hindeutet.
 - Teplizumab-behandelte Patienten verwendeten tendenziell niedrigere Insulindosen, um die Glykämie-Ziele zu erreichen.
 - Sicherheitsprofil: Konsistent zu den bisherigen Erfahrungen

- **Alterserweiterung für Kinder von 1–7 Jahren:**

- **PETITE-T1D:** laufend mit abgeschlossener Rekrutierung (Stand März 2026) [ClinicalTrials.gov; NCT05757713]
 - Studiendesign und Ergebnisse einer Zwischenanalyse siehe oben unter Evidenzlage.
 - Studie im Priority Review der FDA (Stand: 01/2026) [Sanofi Press Release 2026].

3.2.1.4 Variabilität des Ansprechens

Es konnten keine prädiktiven Baseline-Charakteristika oder Biomarker identifiziert werden, die ein Ansprechen auf Teplizumab zuverlässig vorhersagen. In einzelnen Subgruppen (z. B. nach Alter) zeigte sich jedoch eine größere Effektstärke. [Herold et al. 2019; Sims et al. 2021].

Subgruppenanalysen erfolgten basierend auf [Herold et al. 2019]:

- Inselautoantikörpern (IAK)
- HLA-Typ
- Baseline C-Peptid sowie C-Peptid-Antworten
- Glukosespiegel während des OGTT

Folgende Faktoren waren mit dem Therapieansprechen assoziiert [Herold et al. 2019]:

- Fehlen von HLA-DR3
- Vorliegen von HLA-DR4
- Fehlen von ZnT8A
- Niedrige C-Peptid-Antworten

3.2.1.5 Anwendung von Teplizumab

Teizeild® sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Versorgung hat, um mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen behandeln zu können [FI Teizeild®].

Vor der Behandlung [FI Teizeild®]

- Vor Beginn der Behandlung mit Teizeild® sollten ein großes Blutbild und Leberenzymtests durchgeführt werden.
- Die Anwendung von Teizeild® ist nicht empfohlen bei Patienten mit (siehe Ausschlusskriterien).
- Infektionsscreening (CMV, EBV, TB, Hepatitis).
- Impfungen: Alle altersgerechten Impfungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Teizeild® verabreicht werden:
 - Inaktivierte oder mRNA-Impfungen werden nicht empfohlen innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und bis zu 6 Wochen nach Abschluss der Behandlung.
 - Attenuierte Lebendimpfstoffe werden nicht empfohlen innerhalb von 8 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und bis zu 52 Wochen nach Abschluss der Behandlung.

Während der Behandlung [FI Teizeild®]

Die Prämedikation sollte jeweils vor der Teizeild®-Infusion an den ersten 5 Tagen der Behandlung erfolgen mit folgenden Arzneimitteln:

- einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) oder Paracetamol,
- einem Antihistaminikum und
- gegebenenfalls einem Antiemetikum.

Bei Bedarf sollten zusätzliche Dosen der Prämedikation verabreicht werden.

Nach der 14-tägigen Behandlung

- Klinische Nachsorge zur Erfassung verzögert auftretender Nebenwirkungen.
- Überwachung auf Infektionen und sekundäre Autoimmunität.

Dosierung und Infusionsschema

Teizeild® sollte mittels intravenöser Infusion (über mindestens 30 Minuten) mit einer auf der Körperoberfläche (KOF) basierenden Dosierung einmal täglich an 14 aufeinanderfolgenden Tagen wie folgt verabreicht werden [FI Teizeild®]:

- Tag 1: 65 µg/m²
- Tag 2: 125 µg/m²
- Tag 3: 250 µg/m²
- Tag 4: 500 µg/m²
- Tage 5–14: 1030 µg/m²

Schrittweise Dosissteigerung, um Nebenwirkungen (v. a. Zytokinfreisetzung) zu minimieren.

Monitoring während der Behandlung

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Falls sich eine schwerwiegende Infektion entwickelt, sollte eine angemessene Behandlung erfolgen und die Behandlung mit Teizeild® sollte abgebrochen werden. Das Monitoring umfasst folgende Kontrollen [FI Teizeild®]:

- Blutbildkontrollen (Lymphozyten, Neutrophile, Leukozytenzahl, Hämoglobin).
Die Behandlung sollte dauerhaft abgebrochen werden bei:
 - anhaltender schwerer Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l, die 1 Woche oder länger andauert)
 - klinisch relevanter (Entscheidung des Arztes auf Basis der individuellen Patientendaten) Verringerung der Thrombozytenzahl, Neutrophilenzahl oder des Hämoglobinwerts über 3 aufeinanderfolgende Tage
- Leber- und Nierenwerte zur Organsicherheit.
Die Behandlung sollte dauerhaft abgebrochen werden bei:
 - erhöhten Leberenzymwerten (ALT- oder AST-Werte um mehr als das 5-fache des ULN) oder
 - Bilirubin-Werten um mehr als das 3-fache des ULN
- Überwachung auf akute Infusionsreaktionen (z. B. Fieber, Exanthem, Hypotonie).

Unterbrechung der Behandlung

Je nach Schweregrad der Laborwertabweichungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden. Basierend auf der klinischen Beurteilung sollte die Behandlung pausiert werden, wenn die Thrombozytenzahl, die Neutrophilenzahl oder der Hämoglobinwert signifikant abfallen.

Die Unterbrechung der Behandlung sollte 3 Tage nicht überschreiten. Die Verabreichung kann durch Gabe aller verbleibenden Dosen an aufeinanderfolgenden Tagen fortgesetzt werden, um den 14-tägigen Behandlungszyklus zu vervollständigen (z. B. wenn Dosierungen an Tag 4 und 5 ausgelassen werden, kann die Behandlung an Tag 6 mit der für Tag 4 vorgesehenen Dosierung wieder aufgenommen werden) [FI Teizeild®].

3.2.1.6 Ausschlusskriterien

Die Anwendung von Teizeild® ist nicht empfohlen bei Patienten mit [FI Teizeild®]:

- Lymphozytenzahl geringer als $1,0 \times 10^9$ Lymphozyten/l
- Hämoglobin unter 100 g/l
- Thrombozytenzahl geringer als 100×10^9 Thrombozyten/l
- Absoluter Neutrophilenzahl geringer als $1,5 \times 10^9$ Neutrophile/l
- Erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werten um mehr als das 2-fache der Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) oder erhöhten Bilirubin-Werten um mehr als das 1,5-fache des ULN
- Laborbefund oder klinischem Nachweis einer akuten Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder dem Zytomegalievirus (CMV)
- Aktiven schwerwiegenden Infektionen oder chronisch aktiven Infektionen außer lokalisierten Hautinfektionen
- Allergie gegen den Wirkstoff oder Bestandteile der Infusionslösung.

3.2.1.7 Nebenwirkungen

Teplizumab ist ein humanisierter, nicht-depletierender Anti-CD3-Antikörper, der auf T-Lymphozyten wirkt und über Modulation der T-Zell-Aktivität eine Immunbalance fördern soll. Durch die vorübergehende Immunmodulation kann eine breite Palette von Nebenwirkungen auftreten, die sowohl infusionsassoziiert als auch immunologisch vermittelt sind [FI Teizeild®]:

Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 10 % der Patienten)

Infusionsbedingte Reaktionen (häufig innerhalb der ersten 5 Tage):

- Fieber, Kopfschmerzen, Ermüdung, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus. Meist mild bis moderat, behandelbar mit symptomatischer Therapie (z. B. Antipyretika, Antihistaminika, ggf. Kortikosteroide).
- Leberfunktionsstörungen: Erhöhung von ALT/AST (sowohl im Zusammenhang mit CRS als auch bei Patienten ohne CRS), in der Regel reversibel mit Normalisierung innerhalb von 1–2 Wochen nach der Behandlung.
- Lymphopenie - vorübergehender Rückgang der Lymphozytenzahl (typischerweise in der ersten Therapiewoche mit Tiefpunkt am 5. Tag), normalisiert sich in den folgenden Wochen.
- Thrombozytopenie - in einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien wurde bei 17 % der mit Teizeild® behandelten Patienten eine Thrombozytopenie berichtet; Erholung setzte innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach der Behandlung ein.
- Leukopenie, Neutropenie, erniedrigtes Hämoglobin.

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %)

- Eosinophilie
- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (0.9 %): meist CTCAE Grad 3 oder niedriger, frühzeitig erkennbar (Fieber, Hypotonie, Atemnot, Übelkeit); obligate Überwachung während und nach Infusion erforderlich. Prämedikation (Antipyretika, Antihistaminika und/oder Antiemetika) kann den Schweregrad abmildern.
- Gastrointestinal: Diarrhö, Abdominalschmerzen
- Bilirubin erhöht
- Haut: Makulopapulöses Exanthem, Exanthem mit Pruritus, Urtikaria, Exfoliation der Haut.

Gelegentliche, aber klinisch relevante Nebenwirkungen ($\geq 0,1$ % und <1 %)

- Infektionen: Bakterielle und virale Infektionen sind bei mit Teizeild® behandelten Patienten aufgetreten, einschließlich Gastroenteritis, Zellulitis, Pneumonie, Wundinfektion, Abszess, Sepsis und infektiöser Mononukleose.
- Überempfindlichkeitsreaktionen: Akute Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Serumkrankheit, Anaphylaxie, Angioödem (periorbital und fazial), periphere und generalisierte Ödeme, Exantheme, Urtikaria. Weniger als 0,1 % der mit Teizeild® behandelten Patienten hatten eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion.

3.2.1.8 Fazit

Teplizumab weist bei Kindern und Erwachsenen mit präsymptomatischem T1DM ein gut charakterisiertes, überwiegend beherrschbares Nebenwirkungsprofil auf. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse ist mild bis moderat und transient. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind selten, erfordern aber ein standardisiertes Monitoring- und Managementprotokoll. Unter diesen Voraussetzungen ist es erstmalig gelungen eine Verzögerung, oder mögliche Verhinderung des klinischen Ausbruchs von T1DM zu beeinflussen.

3.2.2 Erste Erfahrungen aus der Praxis

Die Universitätskinderklinik Frankfurt am Main führt die Immunmodulation mit Teplizumab seit September 2025 im Rahmen des Härtefallprogramms (CUP) und seit Januar 2026 (EMA Zulassung 8. Januar 2026 [FI Teplizumab]) in der Regelversorgung durch.

Zurzeit fehlen flächendeckende Früherkennungsuntersuchungen, um Patienten mit T1DM frühzeitig im stummen Stadium 1 oder 2 zu identifizieren (jenseits der Fr1da-Studie [Ziegler et al. 2020]). Die meisten identifizierten Patienten finden sich im familiären Umfeld von Betroffenen, oder es handelt sich um reine Zufallsbefunde.

Dem entsprechend muss die Überprüfung der Therapieindikation sehr sorgfältig erfolgen. Die aktuelle Fachinformation des Herstellers ist vor Therapiebeginn zu beachten. Zur Unterstützung der T1DM-Früherkennung und der Beurteilung der Therapieeignung für Teplizumab findet sich in [Abschnitt 7.1](#) eine praxisorientierte Checkliste.

3.2.2.1 Früherkennungsuntersuchungen

Da Teplizumab eine immunmodulatorische Anti-CD3-Therapie ist und ohne klinische Beschwerden angewendet wird, führen wir vor Therapiebeginn eine obligate Abklärung unter den folgenden Gesichtspunkten durch:

- a) Sicherung der Indikation (T1DM im Stadium 2)
- b) Ausschluss von Kontraindikationen

a) Diabetologische Diagnostik

1. Autoantikörperprofil (mind. 2 Autoantikörper nachgewiesen)
2. **Plus ein weiteres Kriterium**
 - HBA1c (5,7 % - 6,4%), oder
 - OGT (120 Minuten BZ 140 – 199 mg/dl), oder
 - Nüchtern glukose (100 -125 mg/dl)

b) Basislabor vor Therapiebeginn (< 4 Wochen vor Start)

1. **Blutbild mit Differenzierung**
 - Hb > 10 g/dl
 - Thrombozyten > 150.000/ μ l (Ausschluss Zytopenien, Lymphozytenzahl)
2. **Entzündungszeichen**
CRP, IL-6 (Ausschluss akute Infektion)
3. **Leberwerte**
GOT, GPT, γ -GT, AP, Bilirubin
(Unter Therapie Transaminasenerhöhung möglich)
4. **Nierenfunktion**
Kreatinin, Harnstoff
(Allgemeine Risikobeurteilung)
5. **Infektionsscreening**
 - Alle Herpesviren (EBV, CMV, VZV, HSV 1/2)
 - Hepatitis B/C, HIV, TBC bei Risikoprofil (oder ggf. weitere Infektionskrankheiten)Es darf keine aktive Infektion vorliegen.

c) Impfstatus

1. Keine Lebendimpfung 8 Wochen vor und 52 Wochen nach Therapie.
2. Keine inaktivierte/ mRNA Impfung 2 vor und 6 Wochen nach Therapie.

Wir empfehlen einen Vermerk im Impfpass des Patienten.

3.2.2.2 Aufklärung

Die Patienten (und ggf. ihre Eltern) werden im Vorfeld ohne Zeitdruck nach klarer Indikationsstellung strukturiert informiert; folgende Punkte werden angesprochen:

- Krankheitsbild (Patienten sind symptomlos!)
- Stadium der Dysglykämie darlegen (Untergang der Betazellen relevant)
- Wirkmechanismus erläutern (Immunmodulation)
- Therapieziel: Verzögerung – keine Heilung
- Therapiedauer: 14-tägige Infusionsserie mit i.v. Zugang
- Nebenwirkungen und Risiken
- Nachsorge im Anschluss an die Therapie (kurzfristig und langfristig)
- Information und Übernahmeanfrage bei den Kostenträgern

Wir empfehlen eine Verschriftlichung aller relevanten Punkten (auch in einfacher Sprache). Zur größeren Akzeptanz klären wir pädiatrische Patienten ebenfalls vollumfänglich auf und lassen sie schriftlich einwilligen.

3.2.2.3 Anwendung

Die Anwendung erfolgt im Rahmen einer vollstationären Versorgung mit zentraler Überwachung. Intravenöse Infusion (i.v.) Gabe ausschließlich im klinischen Setting an 14 aufeinander folgenden Tagen um die gleiche Uhrzeit.

Während der ersten 5 Tagen erfolgt eine standardisierte, individualisierte Zusatzmedikation, um die Nebenwirkungen zu minimieren:

- Paracetamol 10 mg/kg bis 4 x/d oder,
- Ibuprofen 10 mg/kg bis 4 x/d oder,
- Metamizol 15 mg/kg bis 3 x/d
- Dimetinden 0,1 mg/kg bis 3 x/d
- Dimenhydrin 5 mg/kg bis 4 x/d

Die Klinik-Apotheke stellt die Infusion aus Stammlösung her, die nach Fertigstellung 18 Stunden stabil bleibt (Angaben der Hersteller bei spritzenbasierter Infusion und entsprechender Lagerung, unverzügliche Verwendung wird empfohlen, Fachinformation ist genau zu beachten).

Die Infusion wird über 30 bis 60 Minuten langsam über einen peripheren oder zentralen Zugang gegeben. Obligatorisch ist die Überwachung der Vitalparameter vor, während und nach der Infusion. Während des stationären Aufenthalts werden alle relevanten Themen rund um T1DM durch Diabetesberaterinnen und Ernährungsberaterinnen geschult. Erste Hilfsmittel werden vorgestellt.

Supportive Unterstützung durch unser psychologisches Team wird offeriert. Es erfolgt eine ausführliche psychosoziale Beratung durch unsere Sozialberaterin.

3.2.2.4 Kostenübernahme

Teplizumab ist seit dem 16.02.26 in der Lauer-Taxe offiziell gelistet und über Apotheken erhältlich. Aktuell werden Verhandlungen zur Kostenübernahme im Rahmen von NUB-Anträgen (NUB: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) für Teplizumab mit den Kostenträgern geführt (NUB Status 1). Bis zur endgültigen Listung des Medikaments holen wir vor Therapiestart für jeden Patienten eine Kostenübernahme des Medikaments und des stationären Aufenthaltes ein.

3.2.2.5 Verträglichkeit

Alle Patienten hatten sehr milde Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Müdigkeit in den ersten 5 Tagen. In dieser Zeit führten wir die unter 2.2.2.3 Anwendung beschriebene Zusatzmedikation durch.

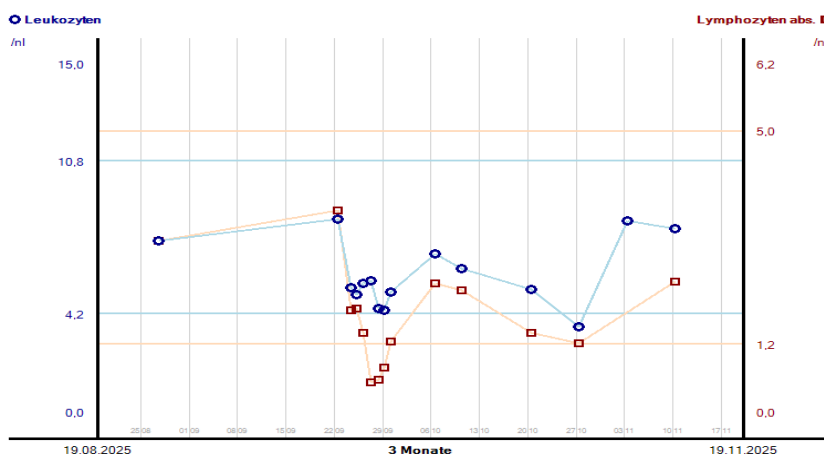
Alle Patienten hatten am 5. Therapietag Erbrechen.

Nach dem 5. Tag wurde nur noch symptomorientiert zusätzlich behandelt.

Bei keinem Patienten kam es zum Therapieabbruch.

Die Therapie wurde in der 2. Woche sehr gut vertragen, sodass alle Patienten am letzten Therapietag nach der Überwachungszeit entlassen werden konnten.

Lymphopenien ($< 1.000/\mu\text{l}$) konnten wir bei allen Patienten beobachten. Diese hatten ihren Tiefpunkt am 5. Therapietag. Bis zur Entlassung am 14. Tag lagen alle Lymphozyten-Werte wieder $> 1.000/\mu\text{l}$.



Diese Ansätze sind derzeit experimentell und nicht Teil der klinischen Routine.

Aktuelle medikamentöse Ansätze [Ziegler et al. 2025]

Therapie	Ziel-stadium	Mechanismus	Evidenzlage	Zulassungs-status (2025)	Hauptneben-wirkungen
Insulin	3	Substitution	Standard, etabliert	Weltweit zugelassen	Hypoglykämien
Teplizumab	2	Anti-CD3, T-Zell-Mod.	TN-10: mediane Verzögerung 2–5 Jahre	FDA (USA), MHRA (UK), EMA in Prüfung	Lymphopenie, Exanthem
Abatacept	1–2	CTLA-4-Ig, T-Zell-Ko-Stimulations-blockade	Verzögerte Progression, keine signifikante Manifestations-Verzögerung	Nicht zugelassen	Infektionen
Low-dose ATG	2–3	T-Zell-Depletion	C-Peptid-Erhalt in Pilotstudien	Nicht zugelassen	Infektionsrisiko
Anti-IL-21 ± GLP-1-RA	2–3	Immunmodulation + metabolischer Schutz	Erste Hinweise auf β -Zell-Schutz	Nicht zugelassen	GI-Beschwerden
Rituximab	2–3	B-Zell-Depletion	Modest Benefit, Kombinationstherapie denkbar	Nicht zugelassen	Infektionen

Zukünftige Ansätze und Kombinationsstrategien

Die Forschung entwickelt sich in Richtung Kombinationsimmuntherapien, um mehrere pathophysiologische Achsen gleichzeitig zu adressieren [Malone et al. 2024].

Mögliche Szenarien:

- T-Zell-Blockade + B-Zell-Blockade (z. B. Teplizumab + Rituximab) [Anderson et al. 2022].
- Immunmodulation + metabolische Protektion (z. B. Anti-IL-21 + Liraglutid).
- Retreatment-Strategien: Wiederholte Gaben von Teplizumab oder anderen Substanzen zur Verlängerung des Effekts (noch experimentell) [Monal & Pappachan 2025].

4 Diagnostik & Versorgungsstrukturen

4.1 Bestimmung der spezifischen Autoantikörper gegen Betazell-Proteine

Die Autoantikörper sind Biomarker für die T1DM-Erkrankungsaktivität [So et al. 2021; American Diabetes Association 2026].

Durch die Identifizierung der Antikörper, die mit der Schädigung der Betazellen korrelieren, kann die Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse durch das Immunsystem frühzeitig erkannt werden, bevor eine Dysglykämie auftritt.

Die Antikörperbildung beginnt typischerweise in den ersten beiden Lebensjahren und entwickelt sich schleichend über Monate bis Jahre, ohne dass Eltern oder Ärzt:innen erste Anzeichen erkennen [Ziegler 2023].

Die Bestimmung der T1DM-assoziierten Autoantikörper kann Kinder und Jugendliche im Stadium 1 und 2 des T1DM vor dem Auftreten klinischer Symptome identifizieren [Larsson et al. 2011; Ziegler et al. 2019].

In den bei der Fr1da-Studie teilnehmenden Bundesländern Hessen, Rheinland-Pfalz, Bayern, Sachsen, Niedersachsen und Hamburg wurden bereits rund 220.000 Kinder getestet. Bei mehr als 600 Kindern (0,3 Prozent) wurde ein Frühstadium von T1DM mit ≥ 2 Autoantikörpern festgestellt [Danne et al. 2025].

Folgende Tests werden in einer Kapillarblutprobe durchgeführt [Raab et al. 2016]:

Eine Kombination aus mehreren Autoantikörpern (AAK) mittels **ELISA-Verfahren**: GAD65, IA-2, ZnT8

1. Sollten beim ELISA-Test positive Signale auftreten, wird aus der gleichen Kapillarblutprobe ein differenzierter Test durchgeführt: **RBA (Radioligand Binding Assay)**: GAD65, IA-2, ZnT8, IAA
2. Sollte auch der RBA positiv (≥ 2 Autoantikörper) ausfallen, wird um eine zweite Blutprobe des Probanden gebeten (venöses Blut), um die Diagnose zu verifizieren.
3. Sollte auch diese Probe positiv ausfallen (≥ 2 Autoantikörper), ist die Diagnose „Frühstadium T1DM“ gesichert.

Zum Staging, ob ein Stadium 1,2 oder 3 vorliegt, werden im Schulungszentrum weitere Untersuchungen (OGTT und HbA1c) durchgeführt.

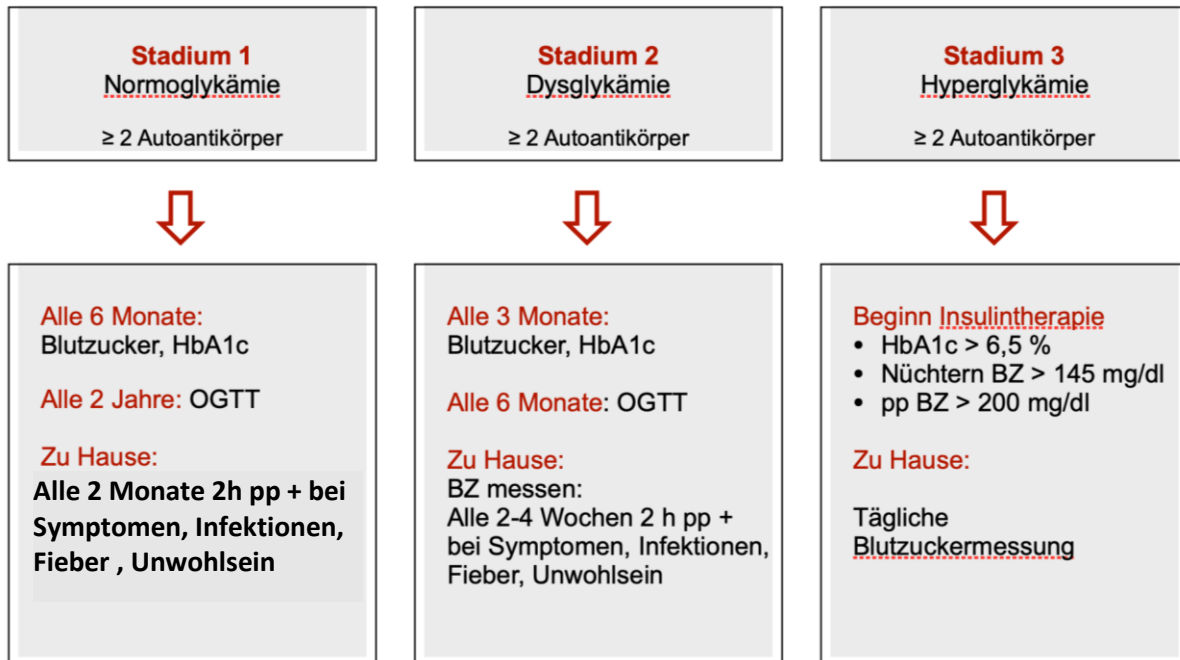
Die Kinder und ihre Eltern werden in ein Präventiv-Schulungsprogramm aufgenommen.

Es folgt eine Einweisung in ein Blutzuckermessgerät mit der Prämisse, regelmäßig zu Hause zu messen.

Die Kinder werden in regelmäßigen Abständen im Diabetes-Zentrum nachuntersucht.

(vgl. Grafik „Monitoring von Kindern im Frühstadium T1DM“ auf der Folgeseite)

Monitoring von Kindern im Frühstadium T1D



4.2 Zeitpunkt der Testung und Teststrategie

Im Rahmen der Fr1da-Studie können alle Kinder im Alter von 2-10 Jahren getestet werden. Die höchste Sensitivität für das Erkennen eines Frühstadiums bei einer einmaligen Testung liegt im Alter von 4 Jahren. Dadurch werden 40 % aller Fälle von klinischem T1DM bis zum Alter von 15 Jahren erkannt. Ein zweimaliges Screening im Alter von 2 und 6 Jahren ergibt eine Sensitivität von 82 %, d. h. es werden > 80 % aller klinischen Manifestationen bis zum Alter von 15 Jahren erfasst [Bonifacio et al. 2024].

Daher wird ein zweimaliges Screening im Abstand von 3 Jahren empfohlen.

Der Mindest-Abstand zwischen zwei Tests muss 12 Monate betragen.

(vgl. Folgeseite)

Die Teststrategie für die Bestimmung der beta-Autoantikörper und das Staging der Fr1da-Studie

Arzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin: Blutentnahme

	1. Test: <u>Kapillarblut</u> Probe 1: ELISA: GAD65, IA-2, ZnT8	3 AK
	2. Test: <u>Kapillarblut</u> Probe 1: RIA: GAD65, IA-2, ZnT8, IAA	4 AK
	3. Test: Venöses Blut Probe 2: GAD65, IA-2, ZnT8, IAA	4 AK
	Diagnose: Frühstadium T1D	

Diabeteszentrum: Stadieneinteilung, Schulung, Monitoring, psychosoziale Unterstützung, Teilnahme an Studien

<p>Stadium 1</p> <p>Normoglykämie</p> <p>NPG < 100 mg/dl 120-min OGTT < 140 mg/dl HbA_{1c} < 5,7 %</p>	<p>Stadium 2</p> <p>Dysglykämie</p> <p>mind. 2 der folgenden Kriterien oder des gleichen Einzelkriteriums zu 2 Zeitpunkten innerhalb von 12 Monaten: NPG 100–125 mg/dl 120-min OGTT 140-199 mg/dl HbA_{1c} 5,7–6,4 % CGM-Werte > 140 mg/dl für 10 % der Zeit über 10 Tage kontinuierlicher Messung</p>	<p>Stadium 3</p> <p>Persistierende Hyperglykämie</p> <p>mind. 1 der folgenden Punkte: 1 venöse <u>Zufallsglukosemessung</u> ≥ 200 mg/dl mit Symptomen 120-min OGTT ≥ 200 mg/dl 2 ven. <u>Glukosemessungen</u> ≥ 200 mg/dl NPG ≥ 126 mg/dl HbA_{1c}-Wert ≥ 6,5 % CGM-Werte > 140 mg/dl für 20 % der Zeit über 10 Tage kontinuierlicher Messung</p> <p>Beginn Insulintherapie</p>
---	---	---

4.3 Kosten einer Frühdiagnostik

Die Kostenanalyse einer Früherkennungsuntersuchung im Rahmen der Fr1da-Studie ergab einen Betrag von 28 Euro. Sollte das noch zu definierende Screening in die medizinische Regelversorgung aufgenommen werden, könnte der Betrag auf 22 Euro pro Kind reduziert werden [Karl et al. 2022].

Bei einer Teilnahme an der Fr1da-Studie erhalten die durchführenden Ärzte eine Vergütung von 10 €. Dies beinhaltet das Aufklärungsgespräch, die kapillare Blutentnahme, das Ausfüllen der Unterlagen und den Versand der Probe. Ein Teil dieser Aufgaben kann von einer MFA übernommen werden. Für die Eltern ist die Teilnahme kostenlos.

Sollte diese Maßnahme ein flächendeckendes allgemeines Screening werden, sollten die realen Kosten der Kinder- und Jugendärzte kalkuliert werden:

Laut GOÄ (Gebührenordnung für Ärzte) ergibt sich dabei folgendes:

3	Eingehende Beratung	20,11 €
250	Blutentnahme	4,20 €
75	Krankheitsbericht	17,43 €

Gesamt:		41,74 €

Bei der Früherkennungsuntersuchung ohne Teilnahme an der Fr1da-Studie zulasten der gesetzlichen Krankenkassen können die GOP 32500, 32501 und 32505 (GAD65, IAA, IA-2 und ZnT8) nur abgerechnet werden, wenn eine medizinische Notwendigkeit besteht.

Ohne eine solche Notwendigkeit, können die Leistungen im Rahmen der reinen Prävention nicht abgerechnet werden.

Liegt bereits eine autoimmune Endokrinopathie vor, von der bekannt ist, dass sie mit einem T1DM assoziiert ist, wie zum Beispiel Zöliakie, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Morbus Addison, Alopecia areata, perniziöse Anämie oder Vitiligo, ist die medizinische Notwendigkeit gegeben und demnach sind auch die GOP 32500, 32501 und 32505 zulasten der GKV abrechenbar.

Gleiches gilt für Verwandte von Menschen mit T1DM. Wenn diese nicht an der Studie "Fr1da für Verwandte" (siehe unten) teilnehmen können, kann wegen der gegebenen medizinischen Notwendigkeit (das Risiko für T1DM von Verwandten ersten Grades ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das 15-fache erhöht [Haller et al. 2024]) über die genannten GOP abgerechnet werden.

Hierbei ergibt sich ein Betrag von **42,60 Euro Laborkosten** zulasten der GKV.

Bei einer rein präventiven Untersuchung ohne Risikofaktoren werden die Inselautoantikörper nach GOÄ abgerechnet:

- GAD 20 €
- IA-2 30 €
- IAA 30 €
- ZnT8 30 €

Für die Prädiktion des T1DM ergibt sich somit eine Summe von **110 Euro für reine Laborkosten**.

Angehörige 1. und 2. Grades von Menschen mit T1DM haben ein erhöhtes Risiko, an T1DM zu erkranken. Deshalb können Angehörige deutschlandweit kostenlos an der Fr1da-Studie „Früherkennung für Verwandte“ teilnehmen. Dieser Früherkennungstest kann bei Personen von 1-21 Jahren vorgenommen werden.

4.4 Überwachung durch CGM

Wenn ein T1DM Stadium 2 diagnostiziert wurde, kann ein CGM-System (Kontinuierliches Glucose Mess-System) bei der Diagnostik des Fortschreitens von T1DM vom Stadium 2 zu Stadium 3 helfen [Diatec Weekly 2025].

Werden die Glukosewerte der Patienten mehr als 10 % über 140 mg/dl gemessen, liegt die Wahrscheinlichkeit, einen behandlungspflichtigen T1DM innerhalb von 12 Monaten zu entwickeln, bei 80 % [Steck et al. 2022].

Die Früherkennung des T1DM und das damit verbundene regelmäßige Monitoring (bspw. mittels CGM) sowie die Schulungen, tragen dazu bei, Komplikationen zu reduzieren, Krankenhausaufenthalte zu vermeiden, mehr Zeit für die Entwicklung des Glukosemanagements zu gewinnen, die Chancen für die Teilnahme an klinischen Studien zu erhöhen und den Stress für Eltern und Kinder, die mit einer neuen Diagnose umgehen müssen, zu verringern.

4.5 Interpretation der Ergebnisse von Autoantikörpern

Bei der Vorhersage der Progression des T1DM werden das Alter des Probanden, die Anzahl der beta-AAK, die Art der AAK und deren Titer berücksichtigt [Ng et al. 2022; Anand et al. 2021; Ziegler et al. 2013].

4.5.1 Anzahl der Autoantikörper

Das Progressionsrisiko steigt mit der Anzahl der nachgewiesenen T1DM-AAK [Anand et al. 2021]. Kinder mit 4 AAK hatten ein signifikant höheres Risiko, innerhalb von 3 Jahren einen manifesten T1DM zu entwickeln im Vergleich zu Kindern mit 2 AAK [Ziegler et al. 2020].

Die Mehrheit der Kinder (annähernd 100 %) mit multiplen (≥ 2) AAK entwickeln, unabhängig von der Familienanamnese, innerhalb von 20 Jahren einen klinisch manifesten T1DM im Vergleich zu 15 % der Kindern mit nur einem AAK [DDG 2023b].

Eine Zurückbildung von multiplen Inselautoantikörpern ist selten und lag unter 1 % in der TEDDY-Studie [Vehik et al. 2016].

60 % der Menschen mit T1DM im Stadium 2 gehen innerhalb von 2 Jahren in das Stadium 3 über; innerhalb von 5 Jahren steigt dieser Anteil auf etwa 75 % [American Diabetes Association 2026].

4.5.2 Arten der T1DM / AAK und Titer

IAA (Insulin-Autoantikörper)

IAA ist häufig der erste bei jüngeren Kindern nachgewiesene AK und mit einem hohen Progressionsrisiko verbunden [So et al. 2021; Sims et al. 2022].

GAD65A (Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase 65)

GAD65A ist häufiger bei Jugendlichen und Erwachsenen nachgewiesen und mit einem langsamerem Progressionsrisiko verbunden [So et al. 2021].

IA-2A (Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2)

IA-2A ist mit einem hohen Progressionsrisiko verbunden, wenn IA-2A als einer von 2 ICAs nachgewiesen wurde [Jacobsen et al. 2020; Pöllänen et al. 2027].

ZnT8A (Autoantikörper gegen Zinktransporter 8)

ZnT8A steht für einen schweren Krankheitsverlauf bei Kindern und eine rasche Progression bei Erwachsenen [So et al. 2021; Suomi et al. 2023].

Höhe der Titer

Höhere T1DM-AAK-Titer sind mit einem erhöhten Progressionsrisiko verbunden [Steck et al. 2025].

4.5.3 Risikofaktoren für die Progression

Folgende Faktoren waren mit einer Progression der Erkrankung von Stadium 1 zu Stadium 2 signifikant assoziiert [Ziegler et al. 2020]:

1. Adipositas
2. das Vorliegen von ≥ 4 Autoantikörpern
3. das Vorliegen des Autoantikörpers IA-2
4. HbA1c $\geq 5,7\%$
5. schlechtere Glukosetoleranz

Nicht signifikant mit der Progression einer Erkrankung von Stadium 1 zu Stadium 2 assoziiert waren folgende Faktoren [Ziegler et al. 2020]:

1. Geschlecht
2. Alter
3. Body-Mass-Index
4. T1DM in der Verwandtschaft
5. genetische Risikofaktoren.

4.6 Vorteile und Nutzen einer Früherkennung

[Phillip et al. 2024]

- Möglichkeit für eine Schulung und intensive Vorbereitung auf den T1DM.
- Längeres Aufrechterhalten der eigenen Insulinproduktion durch eine frühe Insulingabe.
- Bessere Stoffwechseleinstellung bei geringerem Insulinbedarf.
- Optimaler Zeitpunkt des Beginns der Insulintherapie.
- Teilnahme an einer klinischen Interventionsstudie .

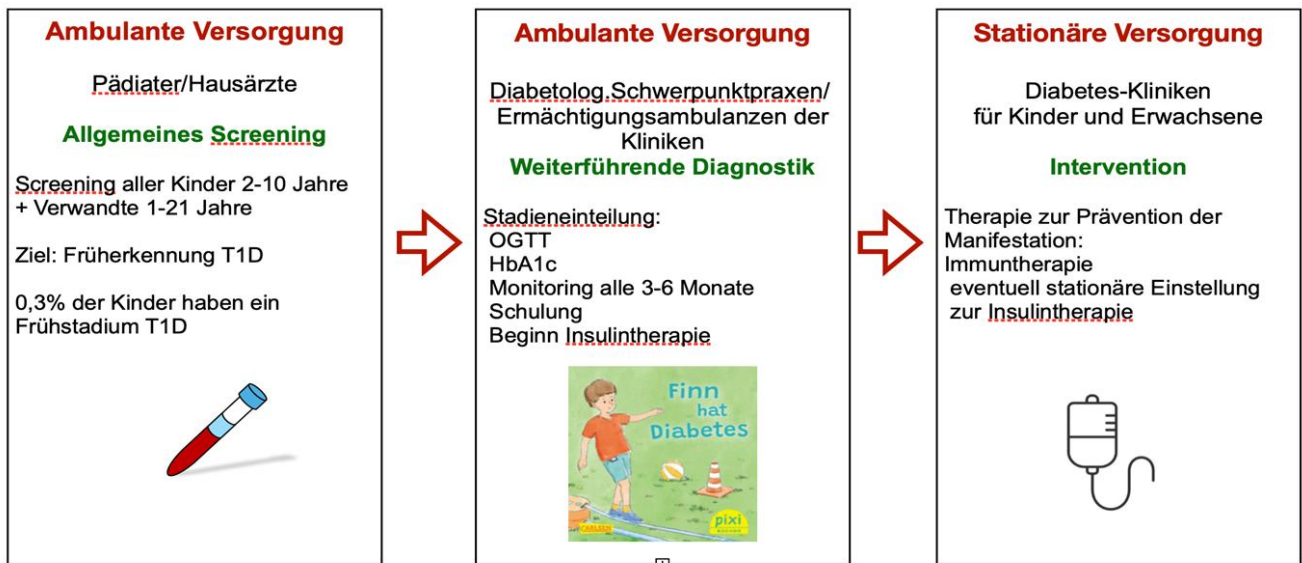
Vorteile und Nutzen der Früherkennung von T1D Direkter Profit: Milderer Start in die Erkrankung durch Frühdiagnostik

Prozentualer Vergleich Früherkennung Fr1da versus Manifestation ohne Früherkennung

Diabetische Ketoazidose bei Manifestation Reduktion um 93% Anteil: 2,5 % versus 36,7 %	HbA1c bei Manifestation Reduktion um 35% Anteil 6,8% versus 10,5 %
Gewichtsverlust bei Manifestation Reduktion um 92% Anteil: 6,5% versus 83,4 %	Lebensqualität bei Manifestation Median Depression score 3 versus 5 Weniger Stress (PHQ9)

Hummel et al., *Diabetologia* 2023;66:1633-42, Schneider et al., *Diabetologia* 2023;66:2387-8, Achenbach et al., *Gesundheitswesen* 2025;87:27-37

4.7 Versorgungsstrukturen



5 Kommunikationsstrategien – Ansprache & Aufklärung

5.1 Ambulante & stationäre Versorgung

Beide Versorgungsformen sind wichtig und ergänzen sich, um den Kindern und Jugendlichen die bestmögliche Unterstützung im Alltag zu bieten.

Kinder und Jugendliche, die im Rahmen der T1DM-Früherkennung mit ≥ 2 Antikörpern positiv getestet wurden, sollen in spezialisierten Einrichtungen ambulant betreut und begleitet werden. Eltern werden dort für die Krankheitssymptome sensibilisiert.

Diese Verlaufskontrollen dienen dazu, Kinder und Jugendliche in der dysglykämischen Phase des T1DM, die oft auch als "präklinische Phase" oder "prädiabetische Phase" bezeichnet wird, zu überwachen.

In diesem Stadium können die Blutzuckerwerte bereits erhöht sein, aber es liegt noch kein manifester Diabetes vor. Vielmehr ist es eine Übergangszeit, in der die Insulinproduktion im Körper nachlässt, was zu Problemen bei der Blutzuckerregulation führt.

In dieser Phase können den Familien neue Therapieoptionen und Angebote vorgestellt werden, welche die Manifestation verzögern.

Folgender Link zeigt ein Verzeichnis von Therapiezentren im Rahmen der Fr1da-Studie:

<https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de/schulungszentren/index.html>



Deutschlandweite medizinische Zentren, die auf die Versorgung von präsymptomatischen T1D-Patienten spezialisiert sind und über eine Infusionsinfrastruktur sowie Erfahrungen mit dieser Therapie verfügen, können über den T1D-Navigator gefunden werden:

<https://www.testfortype1.com/de/t1dnavigator>



5.2 Kommunikation mit Eltern

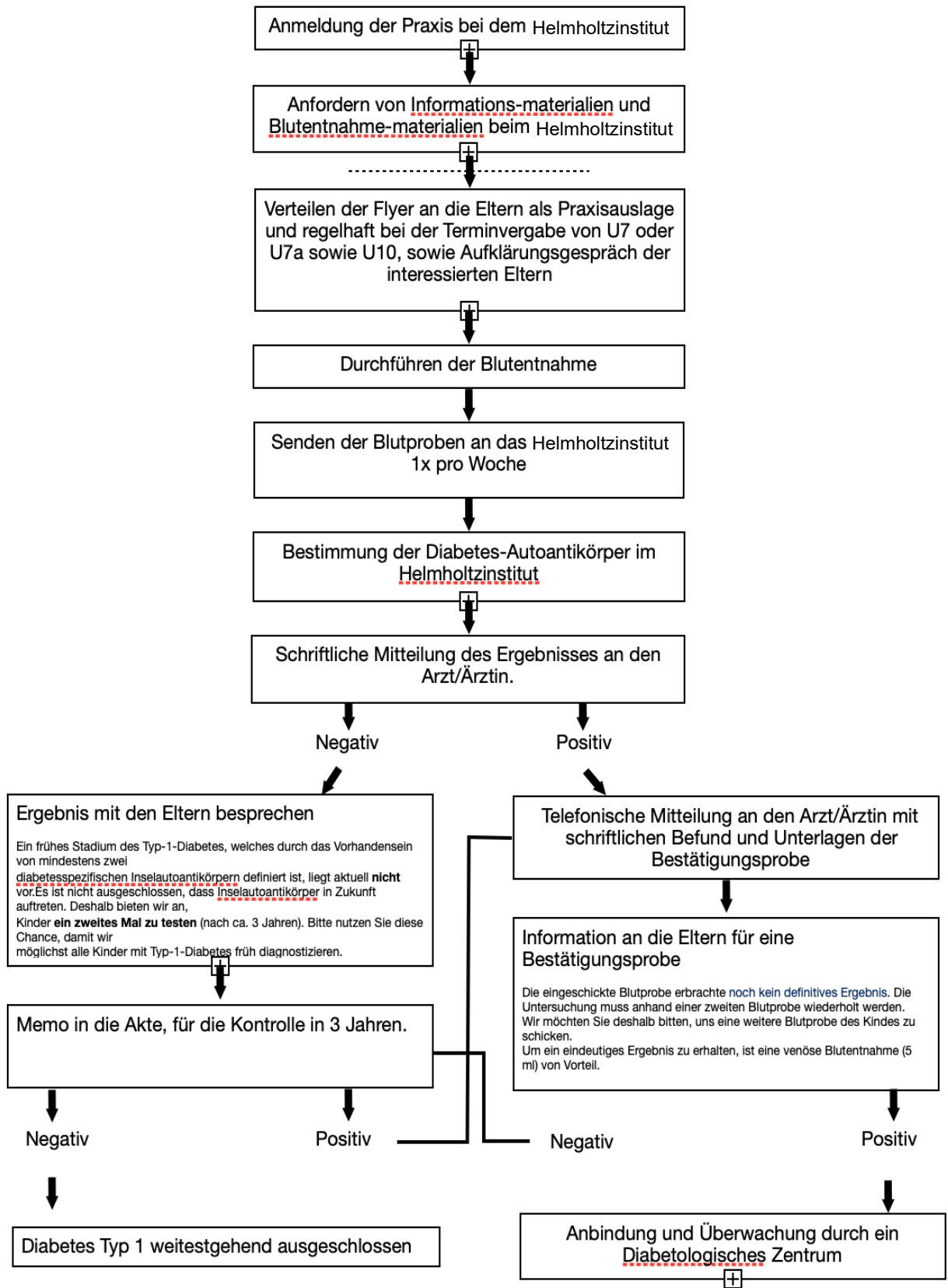
Nachfolgende Informationen sollen dazu beitragen, dass Eltern über die Vorteile eines Screenings informiert werden und auf dieser Basis ein solches Angebot annehmen.

Insgesamt ist die frühe Erkennung und Intervention bei T1DM entscheidend, um die Gesundheit und das Wohlbefinden der Betroffenen zu fördern und die langfristigen Auswirkungen der Erkrankung zu minimieren.

Die Bedeutung einer frühen Erkennung und Intervention von T1DM:

1. **Vermeidung akuter Komplikationen:** T1DM kann zu akuten Komplikationen wie diabetischer Ketoazidose (DKA) führen, die lebensbedrohlich sein kann. Eine frühzeitige Diagnose ermöglicht eine schnellere Behandlung, um diese Komplikationen zu verhindern.
2. **Langfristige Gesundheitsprognose:** Eine frühzeitige Intervention, insbesondere durch die Einleitung einer Insulintherapie, hilft, den Blutzuckerspiegel besser zu kontrollieren. Eine gute Blutzuckerkontrolle in den frühen Stadien der Erkrankung reduziert das Risiko für langfristige Komplikationen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie erheblich.
3. **Verbesserung der Lebensqualität:** Durch die frühzeitige Erkennung und Behandlung können Betroffene schneller lernen, mit der Erkrankung umzugehen. Dies führt zu einer besseren Lebensqualität, da sie in der Lage sind, ein aktives Leben zu führen.
4. **Aufklärung und Unterstützung:** Eine frühzeitige Diagnose ermöglicht es den Betroffenen und ihren Familien, rechtzeitig Informationen und Schulungen über die Erkrankung, das Management von Blutzuckerwerten und die Bedeutung einer gesunden Ernährung zu erhalten. Dies fördert ein besseres Verständnis der Erkrankung und stärkt die Selbstmanagementfähigkeiten.
5. **Prävention von Folgeerkrankungen:** Durch eine frühzeitige Intervention können nicht nur akute Komplikationen vermieden, sondern auch das Risiko für Folgeerkrankungen verringert werden.
6. **Psychosoziale Unterstützung:** Die Diagnose eines chronischen Gesundheitszustands T1DM kann emotional belastend sein. Eine frühzeitige Erkennung ermöglicht es, psychosoziale Unterstützung und Ressourcen bereitzustellen, um den Betroffenen und ihren Familien zu helfen, mit den Herausforderungen der Erkrankung umzugehen.

5.3 Teilnahmeprozess an der Fr1da-Studie – Flow-Chart



6 Zusammenfassung & Ausblick

Der vorliegende Leitfaden der Diabetologen Hessen eG adressiert die Früherkennung des T1DM als strategischen Ansatz zur Reduktion akuter Erstmanifestationskomplikationen und zur Vorbereitung krankheitsmodifizierender Interventionen.

T1DM ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die langfristig in eine vollständige Insulinsekretionsstörung mit lebenslanger Notwendigkeit der exogenen Insulinsubstitution mündet. Der autoimmune Prozess beginnt typischerweise Jahre vor klinischer Hyperglykämie und lässt sich frühzeitig über Inselautoantikörper (u. a. GAD65A, IA-2A, IAA, ZnT8A) als hochsensitive und spezifische Biomarker erfassen. Auf dieser Basis wird T1DM in ein präsymptomatisches Staging unterteilt:

- Stadium 1 (Normoglykämie bei Nachweis von ≥ 2 Autoantikörpern, asymptomatisch),
- Stadium 2 (Dysglykämie, weiterhin asymptomatisch) und
- Stadium 3 (klinische Manifestation).

Ohne Früherkennung erfolgt die Diagnosestellung überwiegend erst im Stadium 3; in einem relevanten Anteil der Fälle wird die Erkrankung erstmals im Rahmen einer diabetischen Ketoazidose diagnostiziert, was die klinische Relevanz strukturierter Früherkennungsprogramme unterstreicht.

Epidemiologisch wird T1DM als häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter in Europa eingeordnet. Für Deutschland werden für das Jahr 2020 etwa 32.230 Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren mit T1DM beschrieben (Prävalenz 235,5/100.000) [Buchmann et al. 2023]. Langzeitdaten zeigen historisch einen Anstieg der Inzidenz um ca. 3–4 % pro Jahr [Buchmann et al. 2023], zuletzt verlangsamt, während im Kontext der COVID-19-Pandemie ein zusätzlicher, insbesondere bei jüngeren Kindern ausgeprägter Inzidenzanstieg beobachtet wurde [Kamrath et al. 2022].

Als Ursachen werden multifaktorielle Interaktionen genetischer Prädisposition (z. B. HLA-Konstellationen) mit Umweltfaktoren (Infektionen, frühe Ernährung, psychosozialer Stress) diskutiert; für SARS-CoV-2 werden sowohl direkte als auch indirekte Triggermechanismen beschrieben, ohne dass eine eindeutige Kausalität abschließend gesichert ist.

die Etablierung einer strukturierten Früherkennung definierter Zielgruppen, das Monitoring von Personen in präsymptomatischen Stadien sowie die Vorbereitung der Versorgungsstrukturen für neue immunmodulatorische Therapien. Als relevante Risikokollektive werden insbesondere

1. Kinder im Rahmen populationsbasierter Programme,
2. Verwandte ersten Grades von Menschen mit T1DM sowie
3. Personen mit assoziierten Autoimmunerkrankungen (z. B. Zöliakie, Autoimmunthyreoiditis, Morbus Basedow, Morbus Addison, Vitiligo u. a.) genannt.

Als Best-Practice-Referenz wird die Fr1da-Studie angeführt, welche die Umsetzbarkeit bevölkerungsbasierter Screeningansätze demonstriert; Hessen ist seit Mai 2025 für die Teilnahme akkreditiert. In den an Fr1da beteiligten Bundesländern wurden bereits rund 220.000 Kinder untersucht, wovon bei über 600 Kindern (ca. 0,3 %) ein Frühstadium mit ≥ 2 Autoantikörpern identifiziert wurde.

Für das populationsbasierte Screening wird eine Testung im Alter von 2–10 Jahren diskutiert; die höchste Sensitivität einer einmaligen Testung liegt um das vierte Lebensjahr, während ein zweizeitiges Screening (z. B. mit 2 und 6 Jahren) eine deutlich höhere Sensitivität zur Erfassung späterer Manifestationen bis zum 15. Lebensjahr erreicht.

Therapeutisch stellt der Leitfaden eine Ergänzung zur klassischen Versorgung nach klinischer Manifestation (Stadium 3) mit der Insulintherapie dar, die weiterhin die zentrale lebenslange Therapie bleibt (ICT oder Pumpentherapie, zunehmend AID-Systeme; CGM als Standard zur Verbesserung von HbA1c, Time-in-Range und Hypoglykämieprävention).

Gleichzeitig wird ein Paradigmenwechsel durch Immuninterventionen im Stadium 2 herausgearbeitet. Im Zentrum steht Teplizumab, ein humanisierter monoklonaler Anti-CD3-Antikörper, der autoreaktive T-Zell-Antworten moduliert und regulatorische T-Zell-Mechanismen fördern soll. Die Evidenzlage wird insbesondere auf Basis der TN-10-Studie dargestellt, in der bei Verwandten von T1DM-Patient:innen mit ≥ 2 Autoantikörpern und Dysglykämie eine signifikante Verzögerung der Progression in Stadium 3 (Hazard Ratio 0,41), mit einem medianen Zeitgewinn von etwa 2–3 Jahren, gezeigt wurde. In der EU ist Teplizumab seit dem 08. Januar 2026 zur Behandlung von Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren zugelassen [EMA 2026].

Für die Prognoseabschätzung und Risikostratifizierung hebt der Leitfaden die Bedeutung von Alter, sowie Anzahl, Spektrum und Titerhöhe der Autoantikörper hervor. Das Progressionsrisiko steigt mit der Zahl der nachgewiesenen Autoantikörper; bei multipler Autoantikörperpositivität (≥ 2) ist langfristig eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit der klinischen Manifestation beschrieben, während isolierte Einzelantikörper deutlich geringere Risiken aufweisen.

Insgesamt zielt der Leitfaden auf die Implementierung eines interprofessionellen, alltagstauglichen Versorgungspfades ab, der Früherkennung, Staging/Monitoring und – bei geeigneten Patienten – präventive Immuninterventionen in die Routineversorgung integriert, um die klinische Manifestation zu verzögern, DKA-Ereignisse zu reduzieren, Familien zu entlasten und die Versorgungsqualität messbar zu verbessern.

7 Anhang

7.1 Checkliste zur T1DM-Früherkennung und Therapieeignung für Teplizumab

Identifikation von T1DM-Risikopatienten	Trifft zu
Verwandte 1. Grades mit T1DM	
Bestehen Autoimmunerkrankungen beim Patienten oder in der Familie (Bspw. Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto / Basedow), Zöliakie, Morbus Addison etc.)	
➔ Wenn <u>mindestens eines der oben genannten Kriterien zutrifft</u>: weiter mit dem Screening auf ein mögliches Frühstadium des T1DM.	
Nachweis von ≥ 2 Inselautoantikörpern	
➔ Der Nachweis von ≥ 2 Inselautoantikörpern weist auf ein T1DM im Stadium 1 hin. ➔ Ein Stadium 2 liegt vor, wenn ≥ 1 der folgenden Kriterien zutrifft:	
HbA1c (5,7 % - 6,4%)	
OGTT (120 Minuten BZ 140 – 199 mg/dl)	
Nüchtern glukose (100 -125 mg/dl)	
➔ Ein Patient im Stadium 2 des T1DM kommt für eine immunmodulierende Therapie mit Teplizumab infrage, wenn <u>alle folgenden Kriterien zutreffen</u>:	
Lymphozytenzahl $> 1,0 \times 10^9$ Lymphozyten/l	
Hämoglobin > 100 g/l	
Thrombozytenzahl $> 100 \times 10^9$ Thrombozyten/l	
Absolute Neutrophilenzahl $> 1,5 \times 10^9$ Neutrophile/l	
ALT- oder AST-Werte nicht > 2 -fache der Obergrenze des Normbereichs	
Bilirubin-Werte nicht $> 1,5$ -fache der Obergrenze des Normbereichs	
Kein Nachweis einer akuten Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder dem Zytomegalievirus (CMV) (Laborbefund oder klinisch)	
Keine aktiven schwerwiegenden Infektionen oder chronisch aktiven Infektionen außer lokalisierten Hautinfektionen	
Altersgerechte Impfungen vorliegend	

7.2 Quellenverzeichnis

- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026; 49(Suppl 1): S27–S49.
- Anand V et al. Islet Autoimmunity and HLA Markers of Presymptomatic and Clinical Type 1 Diabetes: Joint Analyses of Prospective Cohort Studies in Finland, Germany, Sweden, and the U.S. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2269–76.
- Anderson RL et al. Innovative Designs and Logistical Considerations for Expedited Clinical Development of Combination Disease-Modifying Treatments for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(10):2189–2201.
- Atkinson MA et al. The challenge of modulating β -cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):52–64.
- Biswas S et al. Immunomodulatory interventions in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis revealing paradoxical dissociation between beta-cell preservation and glycemic control. *BMC Endocr Disord*. 2025;25(1):270.
- Bonifacio E et al. Effect of population-wide screening for presymptomatic early-stage type 1 diabetes on paediatric clinical care. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(6):376–78.
- Buchmann M et al. Incidence, prevalence and care of type 1 diabetes in children and adolescents in Germany Time trends and regional socioeconomic situation. *J Health Monitoring*. 2023; 8(29):57–78.
- Burmeister L. COVID-19 and Type 1 Diabetes. *Pediatr Ann*. 2024;53(7):e244–48.
- Chatenoud L & Bluestone J. CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:622–32.
- ClinicalTrials.gov; NCT05757713: Teplizumab in Pediatric Stage 2 Type 1 Diabetes; Details unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05757713> (zuletzt abgerufen am 24.03.2026)
- ClinicalTrials.gov; NCT07088068: A Study to Investigate Efficacy and Safety of Teplizumab Compared With Placebo in Participants 1 to 25 Years of Age With Stage 3 Type 1 Diabetes (β BETA PRESERVE), Details unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07088068> (zuletzt abgerufen am 24.03.2026)
- Danne T et al. Optimizing Type 1 Diabetes Screening in People With Family History: A German Perspective. *J Diabetes Sci Technol*. 2025:19322968251383911.
- Dayan C et al. *Diabetologia* 2024; 67: 337, Abstr. 704; Poster präsentiert beim 60th EASD Annual Meeting 2024, 9.-13. September 2024 in Madrid, Spanien; Poster erhältlich unter: <https://d13vko1d07hu3r.cloudfront.net/GenMed/EASD-2024-Posters/Sanofi-TZIELD-EASD-2024-Integrated-Safety-Analysis-ePoster-For-Uploadv3.pdf>
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG 2023a). *Therapie des Typ-1-Diabetes. S3-Leitlinie*. Version 5.1. AWMF-Registernummer: 057-013.
Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/057-013> (zuletzt abgerufen am 26.03.2026)

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG 2023b). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF online 2023; Reg.-Nr.: 057-016. Verfügbar unter:

www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2023/S3_DM_Kinder_Jugendliche_20231113_Langfassung.pdf (zuletzt abgerufen am 25.03.2026).

Diatec Weekly 2025; CGM für die Diabetes-Diagnose. Online verfügbar unter: <https://diatec-weekly.de/cgm-fuer-die-diabetes-diagnose/> (zuletzt abgerufen am 25.03.2026)

DiMeglio LA et al. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449–62.

DiMeglio LA. COVID-19 and Type 1 Diabetes: Addressing Concerns and Maintaining Control. *Diabetes Care*. 2021;44(9):1924–28.

EMA, European Medicines Agency, www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Teizeild® (zuletzt abgerufen am 24.03.2026).

Fachinformation Teizeild® (Teplizumab); aktueller Stand, verfügbar unter:

https://pro.campus.sanofi/dam/jcr:2df52b2c-45a7-4a72-bf04-bb9246989fff/DE_AT_SmPC_Teizeild®-approved.pdf (zuletzt abgerufen am 24.03.2026)

FDA, U.S. Food and Drug Administration, www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2022 (zuletzt abgerufen am 24.03.2026).

Gitelman SE et al. Safety and pharmacokinetics of teplizumab in children less than 8 years of age with stage 2 type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2026;69(2):330–42.

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):741–60.

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 Paediat*. 2024;97(6):529–45.

Herold KC et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:603–13.

Herold KC et al. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β -Cell Function. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1848–56.

Hommel A & Reschke F. Aktuelle Entwicklungen in der Prävention des Typ-1-Diabetes. *Diabetologe* 2021; 17: 657–66.

Hummel S et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia* 2023; 66: 1633–42.

Insel RA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964–74.

Jacobsen LM et al. The risk of progression to type 1 diabetes is highly variable in individuals with multiple autoantibodies following screening. *Diabetologia*. 2020;63(3):588–96.

Kamrath C et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care*. 2022;45(8):1762–71.

Karl M et al. Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care* 2022;45(4):837–844

Krischer JP et al.; TEDDY Study Group. The 6-year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children. *Diabetologia*. 2015;58:980–87.

Kwon SY, Moon JS. Advances in Continuous Glucose Monitoring: Clinical Applications. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2025;40(2):161–73.

Larsson HE et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2347–52.

Lledó-Delgado A et al. Teplizumab induces persistent changes in the antigen-specific repertoire in individuals at risk for type 1 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2024;134(18):e177492.

Mallone R et al. Emerging Concepts and Success Stories in Type 1 Diabetes Research: A Road Map for a Bright Future. *Diabetes*. 2024;74(1):12–21.

Mameli C et al. Type 1 diabetes incidence during COVID-19 pandemic has not been influenced by COVID-19 vaccination in northern Italy region, Lombardy. *PLoS One*. 2025 ;20(2):e0316340.

MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, www.gov.uk/government/news/mhra-approves-teplizumab-to-delay-progression-of-type-1-diabetes (zuletzt abgerufen am 24.03.2026).

Mondal S, Pappachan JM. Current perspectives and the future of disease-modifying therapies in type 1 diabetes. *World J Diabetes*. 2025;16(1):99496.

Nagy G et al. New therapeutic approaches for type 1 diabetes: Disease-modifying therapies. *World J Diabetes*. 2022;13(10):835–50.

Nekoua MP et al. Fighting Enteroviral Infections to Prevent Type 1 Diabetes. *Microorganisms*. 2022;10(4):768.

Ng K et al. Islet Autoantibody Type-Specific Titer Thresholds Improve Stratification of Risk of Progression to Type 1 Diabetes in Children. *Diabetes Care*. 2022;45(1):160–68.

Patterson CC et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019;62:408–17.

Peacock S et al. A Systematic Review of Commercial Hybrid Closed-Loop Automated Insulin Delivery Systems. *Diabetes Ther*. 2023;14(5):839–55.

Phillip M et al. Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody–Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(8):1276–98.

Pöllänen PM et al. Characterisation of rapid progressors to type 1 diabetes among children with HLA-conferred disease susceptibility. *Diabetologia*. 2017;60(7):1284–93.

Prodan F, Chiocchetti A, Dianzan U. Diet as a strategy for type 1 diabetes prevention. *Cell Mol Immunol*. 2017. 10;15(1):1–4.

Raab J et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ Open*. 2016;6:e011144.

Ramos EL et al. Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *NEJM*. 2023; 389: 2151–61.

Reschke F et al. The COVID-19 Pandemic Affects Seasonality, With Increasing Cases of New-Onset Type 1 Diabetes in Children, From the Worldwide SWEET Registry. *Diabetes Care*. 2022;45(11):2594–2601.

PROTECT Sanofi Press Release, October 2025. Press Release: Sanofi's Tzielid accepted for expedited review in the US for stage 3 type 1 diabetes through FDA Commissioner's National Priority Voucher pilot. Verfügbar unter: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2025/2025-10-20-11-30-00-3169262> (zuletzt abgerufen 27.03.2026)

PETITE Sanofi Press Release, January 2025. Press Release: Sanofi's Tzielid accepted for priority review in the US for young children with stage 2 type 1 diabetes. Verfügbar unter: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2026/2026-01-05-06-00-00-3212420> (zuletzt abgerufen 27.03.2026)

Sims EK et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Science Translational Medicine*. 2021;13(583):eabc8980.

Sims EK et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610–23.

So M et al. Advances in Type 1 Diabetes Prediction Using Islet Autoantibodies: Beyond a Simple Count. *Endocr Rev*. 2021;42(5):584–604.

Stahl-Pehe A et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in Germany from 2002 to 2020: A study based on electronic health record data from the DPV registry. *J Diabetes*. 2022;14(12):840–50.

Steck AK et al. Predictors of Progression From the Appearance of Islet Autoantibodies to Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care*. 2015;38(5):808–13.

Steck AK et al. Predicting progression to diabetes in islet autoantibody positive children. *J Autoimmun*. 2018;90:59–63.

Steck AK et al. CGM Metrics Predict Imminent Progression to Type 1 Diabetes: Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study. *Diabetes Care*. 2022;45(2):365–71.

Suomi T et al. Gene expression signature predicts rate of type 1 diabetes progression. *EBioMedicine*. 2023;92:104625.

Thomas N et al. Association of Individual or Family History of Autoimmune Disease With Future Development of Type 1 Diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2026; 42:e70110

Universitätsklinikum Frankfurt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Eigene Datenlage zur Entwicklung der Leukozyten und Lymphozyten im Rahmen der Teplizumab-Behandlung, erhoben in 2025.

Vehik K et al. Reversion of β -Cell Autoimmunity Changes Risk of Type 1 Diabetes: TEDDY Study. *Diabetes Care* 2016;39(9):1535–42.

Wagner R et al. Adult-onset type 1 diabetes: early detection, differential diagnosis, and emerging disease-modifying therapies. *Diabetes Res Clin Pract* 2026; 231: 113047.

Weiss A et al. Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening. *Diabetologia* 2022; 65(12): 2121–31

Weiss A et al. Type 1 Diabetes Incidence and Risk in Children With a Diagnosis of COVID-19. *JAMA*. 2023;329(23):2089–91.

Ziegler AG et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473–79.

Ziegler AG et al. Screening for asymptomatic β -cell autoimmunity in young children. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2019; 3, 288–90.

Ziegler AG et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020;323;(4):339–51.

Ziegler AG. The countdown to type 1 diabetes: when, how and why does the clock start? *Diabetologia* 2023; 66(7): 1169–78.

Ziegler AG, Cengiz E, Kay T WH. The future of type 1 diabetes therapy. *The Lancet*. 2025; 406(10511):1520–34.

7.3 Abkürzungsverzeichnis

- AAK: Autoantikörper
- ALT: Alanin-Aminotransferase
- AST: Aspartat-Aminotransferase
- CGM: Continuous Glucose Monitoring
- CMV: Zytomegalievirus
- EBV: Epstein-Barr-Virus
- DKA: Diabetische Ketoazidose
- ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- FI: Fachinformation
- GAD65A: Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase 65
- GOP: Gebührenordnungsposition
- IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper
- IAA: Insulin-Autoantikörper
- ICA: zytoplasmatische Inselzell-Autoantikörper (GAD65, IA-2, ZnT8)
- OGTT: Orale Glukosetoleranztest
- RBA: Radioligand Binding Assay
- RIA: Radioimmunassay
- TB: Tuberkulose
- T1DM: Diabetes mellitus Typ 1
- ZnT8A: Autoantikörper gegen Zinktransporter 8

7.4 Haftungsausschluss

Alle Angaben richten sich ausschließlich an Ärzte und Zahnärzte und sind anhand der zitierten Quellen erstellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit, Aktualität und Vollständigkeit der Angaben kann nicht übernommen werden. Für die zu treffende Therapieentscheidung sind außerdem die individuelle Situation des Patienten sowie die jeweils aktuelle Fachinformation des einzusetzenden Arzneimittels zu berücksichtigen. Haftungsansprüche, welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern kein nachweislich vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt.

Die Erstellung erfolgte mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

