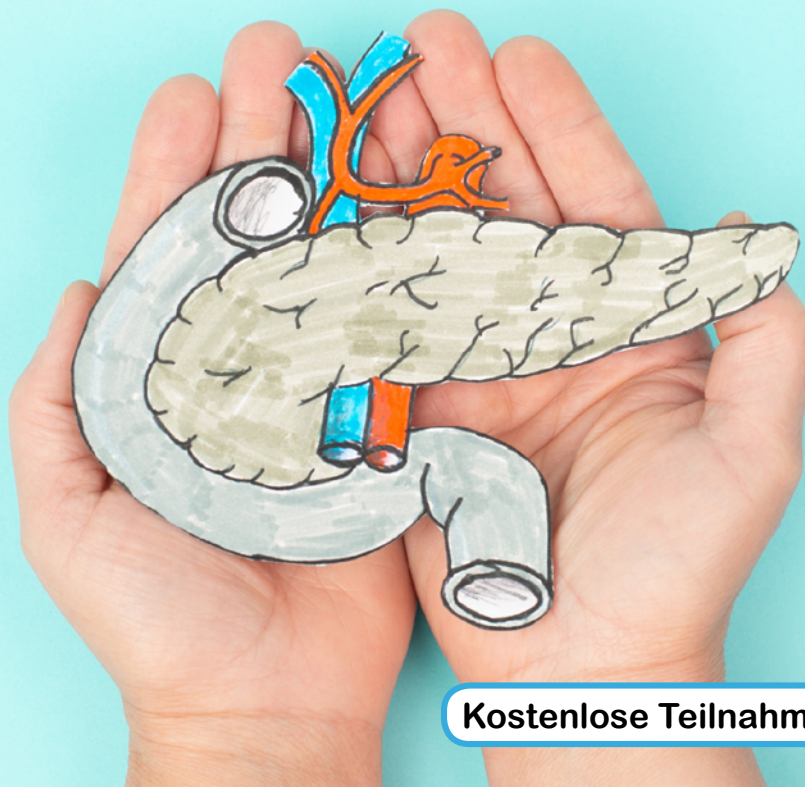




Kostenlose Teilnahme auf [cme-kurs.de](https://www.cme-kurs.de)

Immuntherapien bei Typ-1-Diabetes

Prof. Dr. Robert Ritzel, München; Prof. Dr. Juris Meier, Bochum

Zusammenfassung

Typ-1-Diabetes (T1D) ist eine chronische Autoimmunerkrankung mit fortschreitender Zerstörung der pankreatischen Betazellen auf der Basis von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen. Die Erkrankung verläuft in vier Stadien, wobei der Betazellverlust bereits in der präsymptomatischen Phase einsetzt und überwiegend vor Manifestation einer Hyperglykämie eintritt. Eine residuale Betazellfunktion bleibt bei vielen Patienten auch im Langzeitverlauf nachweisbar und ist mit einer besseren glykämischen Kontrolle, einer geringeren glykämischen Variabilität sowie einem reduzierten Hypoglykämierisiko assoziiert. Ihr Erhalt stellt damit ein zentrales therapeutisches Ziel dar.

Mit der Zulassung von Teplizumab, einem monoklonalen Anti-CD3-Antikörper, steht erstmals eine Immunintervention zur Verfügung, die im Stadium 2 die Progression zum manifesten T1D um etwa zwei bis drei Jahre verzögern kann. Mit der Zulassung von Teplizumab, einem monoklonalen Anti-CD3-Antikörper, steht erstmals eine Immunintervention zur Verfügung, die im Stadium 2 die Progression zum manifesten T1D im Median um etwa zwei Jahre verzögern kann. Über 100 Jahre nach Einführung des Insulins eröffnet sich damit der Übergang von einer rein symptomatischen zu einer kausalen Therapie des Typ-1-Diabetes.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Stadieneinteilung und den Verlauf des Typ-1-Diabetes,
- ✓ die klinische Bedeutung der residualen Betazellfunktion,
- ✓ Wirkprinzip und Indikation des Anti-CD3-Antikörpers Teplizumab,
- ✓ den Stellenwert des Screenings von Risikopersonen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.



PATHOGENESE UND IMMUNOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Typ-1-Diabetes (T1D) ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung, die zu einer gezielten Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas führt [1]. Ausgehend von einer initial normalen Insulinproduktion und intakten Betazellfunktion kommt es auf der Basis bestimmter genetischer Faktoren sowie unter dem Einfluss von Umweltfaktoren zu einer langsam fortschreitenden Zerstörung der Betazellen im Rahmen einer progredienten Insulinitis [2, 3]. Mit Abfall der Insulinproduktion entwickelt sich häufig zunächst ein prädiabetisches Stadium. Bei weiterer Reduktion der Betazellmasse und der Insulinsekretion manifestiert sich schließlich der Diabetes mit Hyperglykämie [1]. Histopathologisch zeigen sich initial intakte Langerhans-Inseln. Im prädiabetischen Stadium lassen sich Immuninfiltrate im Bereich des Inselzellapparates nachweisen, die als Peri-Insulitis bezeichnet werden. Im Stadium des voll manifestierten T1D wurde klassisch eine starke Infiltration der Insel durch Immunzellen, die sogenannte Insulitis, angenommen. Diese Vorstellung basiert allerdings überwiegend auf tierexperimentellen Daten, insbesondere aus dem Modell der „non-obese diabetic“-(NOD-)Maus. Beim humanen T1D fällt die Immuninfiltration der Inselzellen nach aktuellem Kenntnisstand deutlich moderater aus als im Tiermodell [1]. Die wesentlichen Mediatoren der Immunreaktion beim T1D sind B-Lymphozyten, die für die Antikörperproduktion verantwortlich sind, T-Lymphozyten, die die Immunreaktion vermitteln, sowie verschiedene Zytokine. Bereits im prädiabetischen Stadium lassen sich Antikörper gegen Betazellantigene nachweisen, insbesondere Glutamatdecarboxylase-(GAD-) und Tyrosin-Phosphatase-(IA2-)Antikörper sowie weitere Autoantikörper [4]. Der T1D tritt relativ betrachtet bei jüngeren Menschen häufiger auf als bei älteren. Eine Manifestation ist jedoch grundsätzlich in jedem Lebensalter möglich. Da die Inzidenz des Typ-2-Diabetes in den höheren Lebensdekaden deutlich zunimmt, ist der relative Anteil des T1D an den Diabetesneuerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen deutlich höher als im höheren Lebensalter. In absoluten Zahlen erkranken jedoch mehr Erwachsene an einem T1D als Kinder und Jugendliche (■ **Abb. 1**) [5].

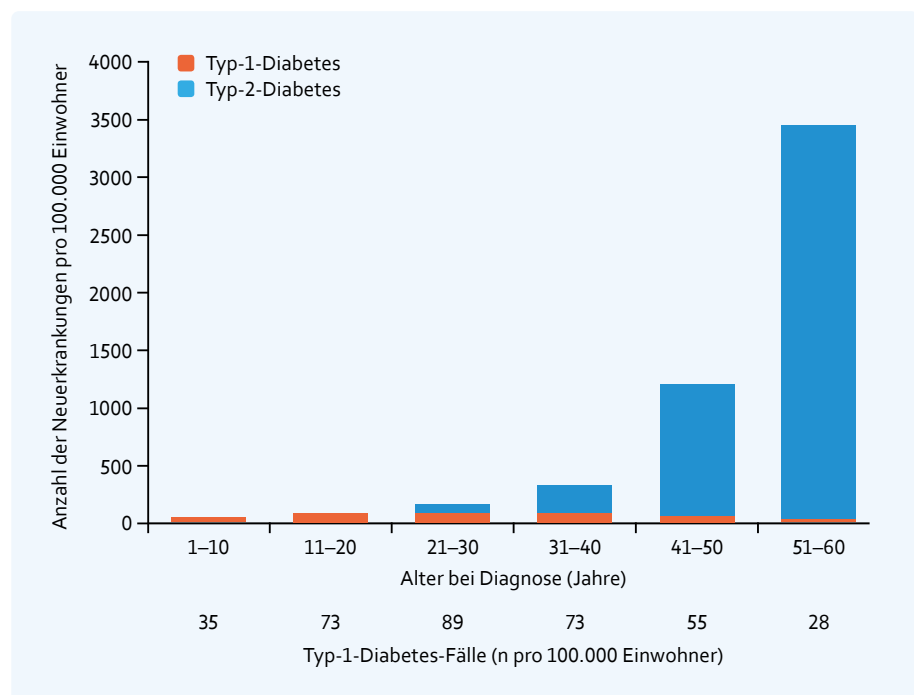


Abbildung 1

Altersverteilung von Diabetesneuerkrankungen. Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner stratifiziert nach Altersdekade und Diabetestyp; modifiziert nach [5]

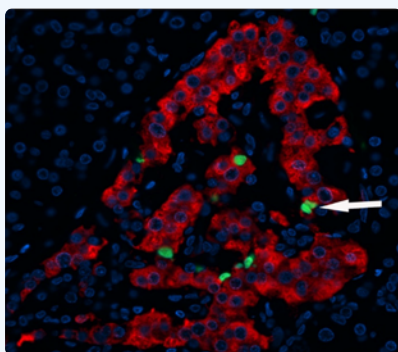
STADIENEINTEILUNG DES TYP-1-DIABETES

Das ursprüngliche Modell wurde überarbeitet und modifiziert; gegenwärtig werden vier Stadien des T1D unterschieden [6, 7]. Ausgangspunkt ist eine normale Betazellfunktion mit einem vollständig integren Inselzellapparat. Nach Einwirkung autoimmuner Triggerfaktoren auf genetischer Grundlage kann sich das Stadium 1 des T1D entwickeln. Dieses ist durch den Nachweis von mindestens zwei Autoantikörpern gegen Betazellantigene gekennzeichnet, bei noch weitgehend normaler Blutzuckerstoffwechsellaage [6]. Das Stadium 2 ist ebenfalls typischerweise durch zwei oder mehr Autoantikörper charakterisiert, weist jedoch zusätzlich eine Dysglykämie auf. Es entspricht einem prädiabetischen Stadium mit latenter Erhöhung der Blutzuckerspiegel, die jedoch noch nicht den Kriterien eines manifesten Diabetes entspricht [6]. Bei weiterem Fortschreiten des Betazellverlustes wird das Stadium 3 erreicht, das einem voll manifesten T1D entspricht. In diesem Stadium finden sich häufig ein oder mehrere Autoantikörper; im Verlauf der Erkrankung kann die Anzahl der nachweisbaren Antikörper auch abnehmen [6, 8]. Das Stadium 4 umfasst Patienten mit lang bestehendem T1D. In diesem Stadium ist die Restfunktion des endokrinen Pankreas häufig nahezu vollständig erloschen, und die Betazellen sind typischerweise weitgehend zerstört [7].

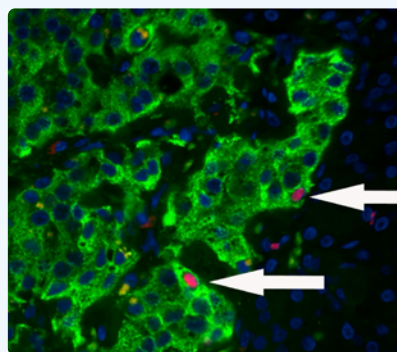
FALLVIGNETTE: SPÄTMANIFESTATION EINES TYP-1-DIABETES IM HOHEN LEBENSALTER

Beschrieben wird der Fall eines Patienten, bei dem im Alter von 89 Jahren die Erstdiagnose eines T1D gestellt wurde. Aufgrund einer zusätzlich bestehenden gutartigen Raumforderung der Bauchspeicheldrüse wurde eine Pankreatektomie durchgeführt, wodurch eine histologische Untersuchung des Pankreas möglich war.

In der Apoptose-Färbung, einer spezifischen Markierung für den programmierten Zelltod, ließen sich Betazellen darstellen, die sich aktuell im Untergang befanden. Daneben fand sich ein bemerkenswerter Befund: Auch bei diesem hochbetagten Patienten konnten vereinzelte Betazellen nachgewiesen werden, die sich aktiv in Teilung befanden. Dieser Befund belegt, dass selbst im hohen Lebensalter Regenerationsversuche des endokrinen Pankreas bei Patienten mit T1D nachweisbar sind (■ Abb. 2) [9].



TUNEL; Insulin; Nuclei



Ki67; Insulin; Nuclei



Abbildung 2
Apoptose und Proliferation von Betazellen im Pankreas eines 89-jährigen Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes; modifiziert nach [9]

ÄTIOLOGIE DES TYP-1-DIABETES

Genetische Prädisposition

Der T1D weist eine genetische Prädisposition auf, bei der insbesondere die „human leukocyte antigens“- (HLA-) Gene eine zentrale Rolle spielen, vor allem HLA-3 und HLA-4. Etwa 50 % der genetischen Veranlagung für einen T1D werden über die HLA-Gene vermittelt. Darüber hinaus sind weit über 50 weitere genetische Regionen beschrieben, die das Erkrankungsrisiko beeinflussen [2, 6]. Die genetische Veranlagung für den T1D ist insgesamt geringer ausgeprägt als beim Typ-2-Diabetes, bei dem das Erkrankungsrisiko erstgradig Verwandter auf etwa 40 bis 50 % geschätzt wird. Bei Verwandten von Patienten mit T1D liegt das Risiko bei einer betroffenen Mutter bei 3 %, bei einem betroffenen Vater bei 5 % und bei Geschwistern bei 6 %. Deutlich höher ist das Risiko bei mehreren betroffenen Verwandten oder beim Vorliegen einer HLA-Risikokonstellation [10, 11, 12].

Assoziation mit weiteren Autoimmunerkrankungen

Der T1D ist häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet. Hierzu zählen unter anderem Morbus Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Addison, Zöliakie und Vitiligo [13]. Das Vorliegen einer dieser Erkrankungen erhöht das Risiko für einen T1D: Kinder von Eltern mit Zöliakie weisen ein etwa dreifach erhöhtes Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung auf, beim Vorliegen eines Morbus Addison oder einer Hashimoto-Thyreoiditis ist das Risiko etwa 2,4-fach erhöht [13]. Aufgrund dieser Assoziation ist bei Kindern, die im frühen Lebensalter eine Autoimmunerkrankung wie eine Zöliakie oder Vitiligo entwickeln, eine gezielte Suche nach Autoantikörpern gegen Betazellantigene sinnvoll, um eine spätere Manifestation eines T1D frühzeitig vorherzusagen und gegebenenfalls eine Intervention einzuleiten [13].

Umweltfaktoren

Umweltfaktoren stellen den zweiten wesentlichen ätiologischen Pfeiler dar. Eine bedeutende Rolle spielen vermutlich Virusinfektionen, wobei eine molekulare Mimikry zwischen viralen und zellulären Epitopen als Triggermechanismus der Autoimmunreaktion diskutiert wird. Als potenzielle virale Triggerfaktoren gelten Coxsackie-B-Viren, Rotaviren sowie bestimmte Vertreter der Herpesviren [2, 14, 15]. Weitere risikomodulierende Faktoren umfassen die frühzeitige Exposition gegenüber Kuhmilchprotein und Gluten, Veränderungen des Darmmikrobioms sowie eine ungesunde Ernährung, Gewichtszunahme und körperliche Inaktivität [3, 16, 17].

IMMUNPATHOGENESE

Beteiligte Immunzellpopulationen

Die immunologische Dysregulation beim T1D betrifft mehrere Lymphozytenpopulationen. Zytotoxische T-Zellen („cluster of differentiation“-[CD-]8-positive T-Zellen) sind physiologisch für die Erkennung und Zerstörung infizierter Zellen zuständig, richten sich beim T1D jedoch fehlgeleitet gegen die Betazellen des Pankreas. T-Helferzellen (CD4-positive T-Zellen) regulieren physiologisch die Aktivierung und Proliferation der zytotoxischen T-Zellen und vermitteln beim T1D deren Angriff auf die Betazellen. Regulatorische T-Zellen, die normalerweise eine suppressive Funktion auf die Immunreaktion ausüben, sind beim T1D zahlenmäßig vermindert und funktionell beeinträchtigt. Eine zusätzliche Fehlregulation der B-Zellen führt zur Produktion von Autoantikörpern gegen Bestandteile der Betazelle [18].

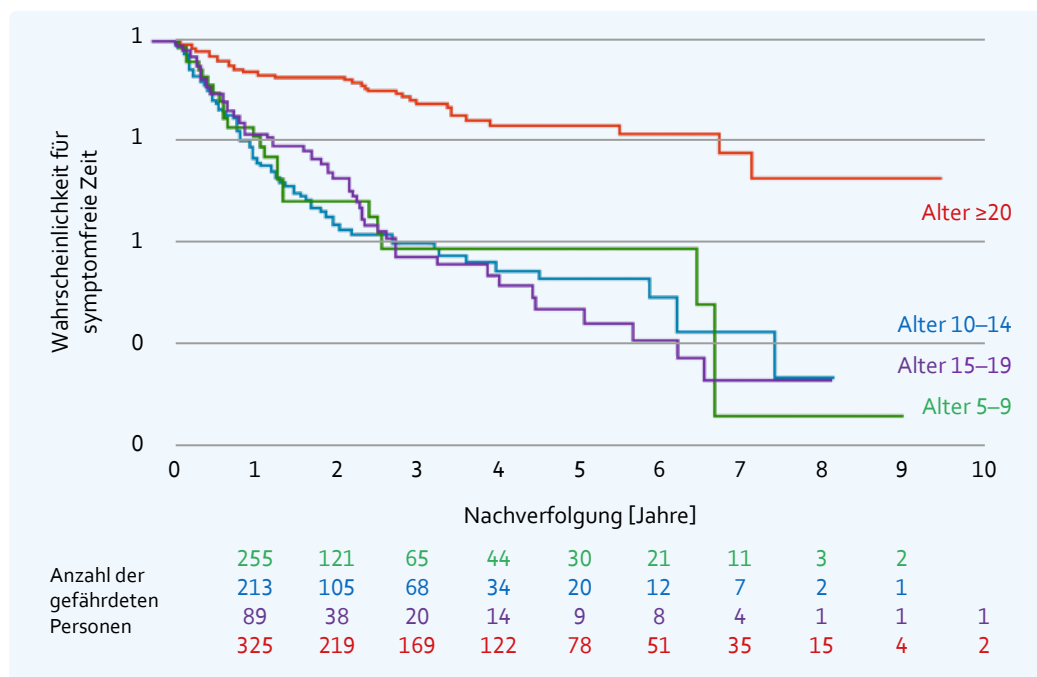
Autoantikörper beim Typ-1-Diabetes

In der Diagnostik werden üblicherweise fünf Autoantikörper bestimmt: Die Inselzellantikörper (ICA) richten sich generell gegen Inselzellantigene und sind bei frisch

diagnostizierten Patienten häufig nachweisbar. Aufgrund ihrer geringen Spezifität wird ihre Bestimmung jedoch nicht mehr generell empfohlen. Die GAD-Antikörper richten sich gegen die Glutamatdecarboxylase und sind bei etwa 70 bis 80 % der neu diagnostizierten Patienten nachweisbar. Die IA2-Antikörper lassen sich bei etwa 60 bis 70 % der Patienten detektieren. Insulinantikörper können nach Einleitung einer Insulintherapie unspezifisch nachweisbar sein. Die Zinktransporter-8-Antikörper (ZnT8) sind bei etwa 60 bis 80 % insbesondere der Kinder und Jugendlichen mit neu diagnostiziertem T1D positiv [4]. Bei manifestem Diabetes ist der Nachweis eines einzelnen dieser Antikörper für die Diagnose eines T1D ausreichend. Bei Personen mit erhöhtem Risiko und Dysglykämie müssen mindestens zwei dieser Antikörper nachweisbar sein, um mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer späteren Manifestation eines T1D ausgehen zu können [4, 19].

Prädiktiver Wert von Autoantikörpern

Eine Studie von Ziegler et al. an >13.000 Kindern untersuchte den prädiktiven Wert verschiedener Antikörper gegen Inselzellantigene. Bei Vorliegen eines einzelnen Antikörpers ist das Risiko für die Entwicklung eines T1D innerhalb der nächsten 20 Jahre zwar erhöht, liegt jedoch <20 %. Bei Nachweis von zwei oder drei Antikörpern hingegen ist das spätere Auftreten eines manifesten T1D nahezu sicher [19]. Die Wahrscheinlichkeit der Diabetesmanifestation bei antikörperpositiven Personen ist altersabhängig. Bei Kindern zwischen fünf und 20 Jahren mit Nachweis von zwei oder mehr Autoantikörpern ist das spätere Auftreten eines T1D extrem wahrscheinlich. Bei Erwachsenen >20 Jahren mit zwei oder mehr Autoantikörpern bleibt das Risiko gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht, ist jedoch geringer ausgeprägt als bei Kindern und Jugendlichen. Die 5-Jahres-Progressionsrate beträgt etwa 15 % bei Erwachsenen und etwa 44 % bei Kindern (■ **Abb. 3**) [19–22].



KARDIOVASKULÄRES RISIKO

Der T1D ist mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Die kardiovaskuläre Morbidität ist gegenüber der Normalbevölkerung um das etwa 2,5- bis nahezu Achtfache erhöht. Die Mortalität ist bei Männern um das 2,5- bis Neunfache gesteigert, bei Frauen findet sich eine noch ausgeprägtere Risikoerhöhung [23]. Als Ursachen für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko sind die klassischen Risikofaktoren wie arterielle Hypertonus und Dyslipidämie zu nennen, hinzu kommen die kardiale autonome Neuropathie sowie weitere Langzeiteffekte der Hyperglykämie.

Abbildung 3

Einfluss des Alters auf die Krankheitsprogression von Stadium 2 zu Stadium 3 bei Personen mit ≥ 2 Autoantikörpern; modifiziert nach [20]

Zusätzlich tragen ausgeprägte Blutzuckerschwankungen sowie das bei vielen Patienten zunehmend bestehende Übergewicht mit Insulinresistenz zur kardiovaskulären Risikoerhöhung bei [23, 24]. Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall ist beim T1D statistisch um das 2,5-Fache erhöht, das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall etwa um das Zweifache. Im Verlauf der letzten 20 Jahre ist die Risikoerhöhung bei Patienten mit T1D infolge verbesserter Therapieoptionen jedoch insgesamt rückläufig [25].

RESIDUALE BETAZELLFUNKTION UND REGENERATIONSKAPAZITÄT

Persistenz von Betazellen

Im Rahmen des T1D kommt es zu einem Verlust der Inselzellen und konsekutiv zu einer Abnahme der Insulinsekretion. Eine vollständige Zerstörung sämtlicher Betazellen unmittelbar nach Manifestation findet jedoch nicht statt. Bereits die historisch bedeutsame „Diabetes Control and Complications Trial“- (DCCT-) Studie zeigte, dass auch viele Jahre nach Manifestation eines T1D noch Betazellen nachweisbar sein können. In den ersten fünf Jahren nach Manifestation weist etwa ein Drittel der Patienten eine relevante Restfunktion des endokrinen Pankreas auf. Im weiteren Krankheitsverlauf nimmt diese ab, jedoch lässt sich auch im Langzeitverlauf bei einem Teil der Patienten eine C-Peptid-Restsekretion nachweisen [26]. Eine histologische Studie an Pankreasgewebe von 50 Patienten mit langjährigem T1D konnte selbst bei einer Erkrankungsdauer von >20 Jahren noch Betazellen innerhalb der, wenn auch nicht intakten, Inseln nachweisen. Vereinzelte Betazellen fanden sich zudem an exokrinen Gangstrukturen sowie innerhalb des azinären Gewebes. Diese Befunde sprechen für eine, wenn auch geringe, Regenerationskapazität der Betazellen [27].

Altersabhängigkeit der Restfunktion

Das Manifestationsalter beeinflusst die Dynamik des Betazellverlustes. Mit zunehmendem Lebensalter und zunehmender Diabetesdauer nehmen die Anzahl der Betazellen sowie die C-Peptid-Sekretion ab. Bei Patienten, die bereits im frühen Lebensalter einen T1D entwickeln, erfolgt der Abfall der Insulinsekretion deutlich rascher und ausgeprägter als bei Patienten mit Manifestation im höheren Lebensalter (■ **Abb. 4**) [28].

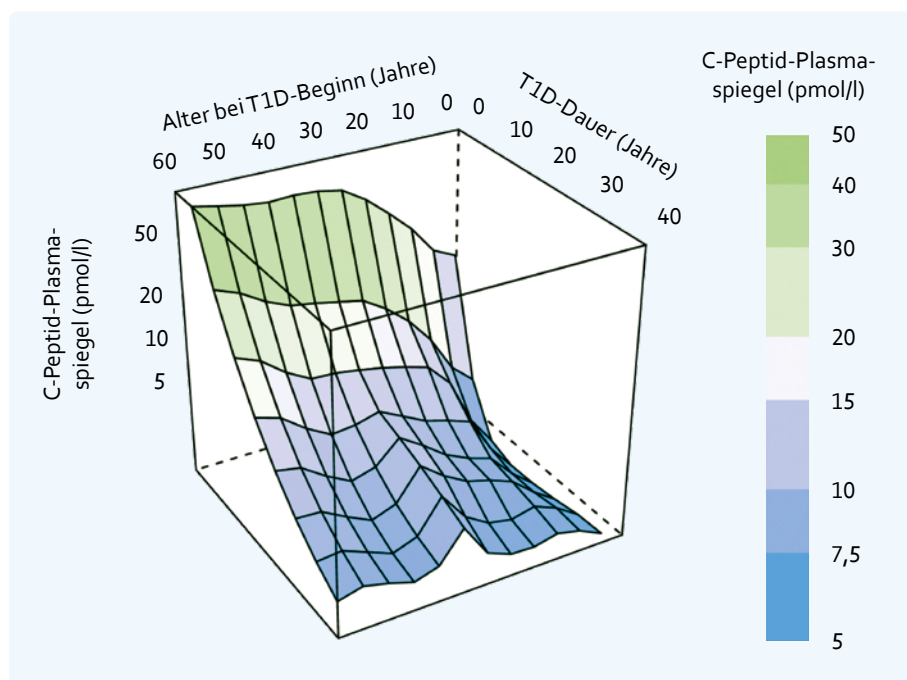


Abbildung 4
Mittelwert der Plasma-C-Peptid-spiegel in Abhängigkeit vom Alter bei Erstmanifestation des T1D und der Diabetesdauer; modifiziert nach [28]

Pathophysiologische Gemeinsamkeiten und Unterschiede zum Typ-2-Diabetes

Beim Typ-2-Diabetes liegt typischerweise ebenfalls ein Betazellmangel vor, der jedoch in der Regel weniger ausgeprägt ist als beim T1D. Es bestehen Überlappungsbereiche zwischen Patienten mit T1D mit guter Restsekretion und Patienten mit Typ-2-Diabetes mit sehr geringer endogener Insulinproduktion [29, 30]. Pathophysiologisch gemeinsame Faktoren beider Erkrankungen sind die Glukotoxizität, also der toxische Effekt erhöhter Blutglukosespiegel, die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies sowie der Stress des endoplasmatischen Retikulums. Krankheitsspezifische Faktoren umfassen beim Typ-2-Diabetes vor allem die Lipotoxizität sowie die Schädigung der Betazellen durch das Insel-Amyloid-Polypeptid (IAPP). Beim T1D stehen die T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktion, Autoantikörper sowie verschiedene Zytokine wie Interleukin-1 beta im Vordergrund [31].

VOM INSULINERSATZ ZUR KAUSALEN THERAPIE DES TYP-1-DIABETES

Paradigmenwechsel in der Therapie

Seit >100 Jahren erfolgt die Behandlung des T1D durch eine rein symptomatische Insulinsubstitutionstherapie. Mit den zunehmenden Erkenntnissen zu den Mechanismen des Betazellunterganges eröffnen sich neue therapeutische Perspektiven, die nicht den Insulinersatz, sondern den Erhalt der körpereigenen Insulinsekretion zum Ziel haben [32].

Pathophysiologische Bedeutung der residualen Betazellfunktion

Die Beziehung zwischen Betazellmasse und Glukosestoffwechsel weist einen hyperbolischen Zusammenhang auf. Die Menge der Insulinzellen im humanen Pankreas hat über einen weiten Bereich keinen relevanten Einfluss auf den Blutzucker. Erst bei einem Defizit >50 bis 60 % steigt der Nüchternblutzucker an. Patienten mit T1D weisen häufig eine sehr geringe oder fehlende Restinsulinproduktion auf und befinden sich somit im steilen Abschnitt dieser Hyperbel, in dem bereits geringe Veränderungen der Betazellfunktion zu deutlichen Änderungen der Glykämie führen (■ **Abb. 5**) [33]. Hieraus ergibt sich der therapeutische Ansatzpunkt: Bereits kleine Verbesserungen der Betazellfunktion können zu klinisch relevanten Verbesserungen der Stoffwechsellage führen, wenn sie rechtzeitig erfolgen.

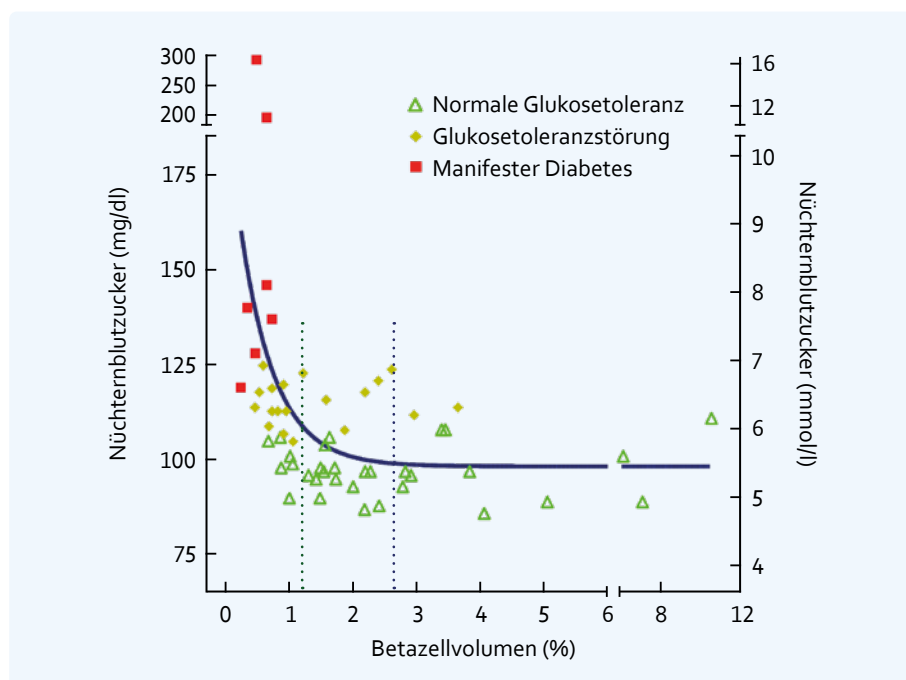


Abbildung 5

Zusammenhang zwischen Betazellgehalt des Pankreas und Nüchternblutzucker; modifiziert nach [33]

Vorteile der endogenen gegenüber der exogenen Insulinwirkung

Die endogene Insulinsekretion weist Eigenschaften auf, die durch exogen appliziertes Insulin nur unvollständig reproduziert werden können. Hierzu zählt die parakrine Wirkung des Insulins auf die Alphazellen mit Suppression der Glukagonsekretion sowie die lokale Wirkung auf das exokrine Pankreas [34, 35]. Bei Patienten mit T1D treten Funktionseinschränkungen der exokrinen Pankreasfunktion mit einer Häufigkeit von 30 bis 40 % auf, von denen ein erheblicher Anteil klinisch unerkannt bleibt. Endogenes Insulin wird pulsatil sezerniert. Diese pulsatile Sekretion stellt einen Effizienz- und Sicherheitsmechanismus dar und ermöglicht eine quantitativ deutlich effektivere Interaktion mit den Zielgeweben Leber, Skelettmuskulatur und Fettgewebe [36, 37]. Da das endogene Insulin direkt in die Pfortader drainiert, wird zudem eine besonders feine Regulation des hepatischen Glykogenspeichers ermöglicht [38]. Eine bessere Restfunktion des endokrinen Pankreas, dokumentiert durch höhere C-Peptid-Werte, ist sowohl beim Typ-1- als auch beim Typ-2-Diabetes mit einem geringeren Hypoglykämierisiko assoziiert [39].

KLINISCHE BEDEUTUNG DER BETAZELLRESTFUNKTION

Bereits die DCCT/EDIC-Studie aus den 1980er-Jahren, deren Ergebnisse 1993 publiziert wurden und die eine intensivierete Insulintherapie als Standard etablierte, lieferte Hinweise auf den Nutzen einer erhaltenen Betazellfunktion. Während der Behandlungsphase war unter intensivierter Insulintherapie gegenüber konventioneller Mischinsulintherapie eine bessere Restfunktion mit höheren C-Peptid-Werten nachweisbar; der Unterschied lag bei etwa 100 bis 150 pmol/l [40]. Die frühe Behandlungsphase mit unterschiedlichen HbA_{1c}-Werten über neun Jahre war nach 30 Jahren mit einer um etwa 30 % reduzierten kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert (■ Abb. 6) [41]. Da der Glykämieunterschied nur in der initialen Phase bestand und in den nachfolgenden Jahrzehnten nicht mehr nachweisbar war, unterstreicht dieser Befund die langfristige Relevanz früher therapeutischer Interventionen.

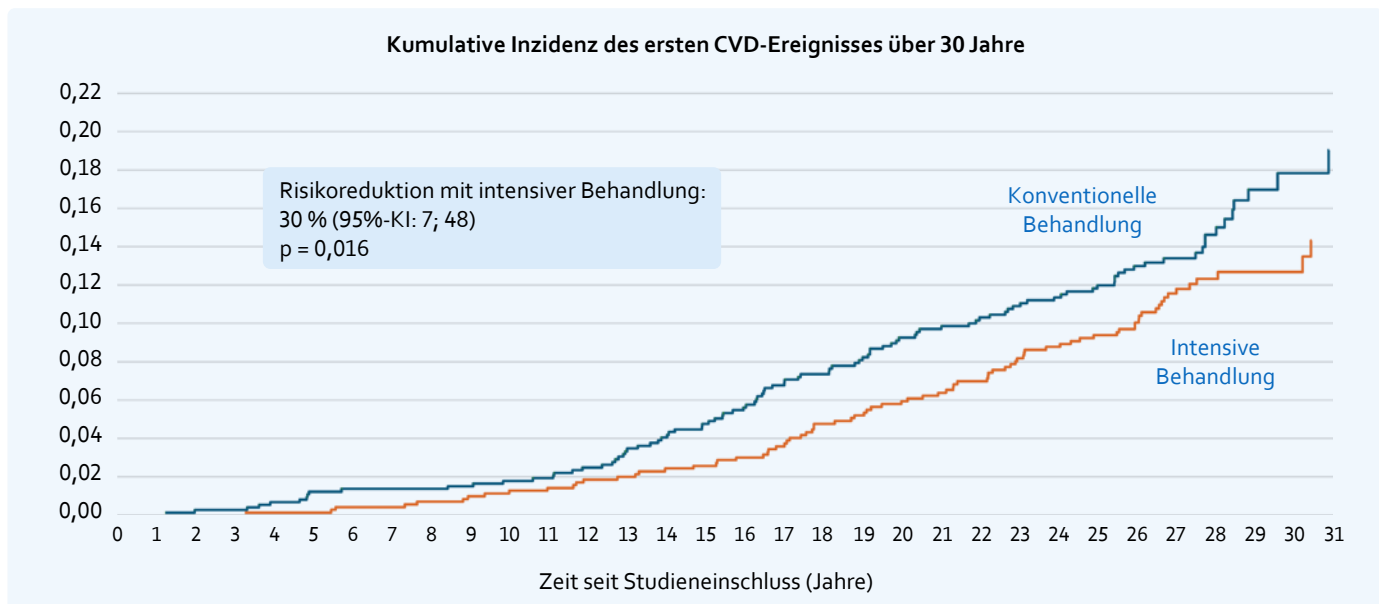


Abbildung 6

Kumulative Inzidenz des ersten kardiovaskulären Ereignisses über 30 Jahre in der DCCT/EDIC-Studie; modifiziert nach [41]

Eine aktuelle Arbeit an ca. 1000 Patienten mit T1D und einer mittleren Diabetesdauer von 18 Jahren teilte die Patienten anhand gemessener C-Peptid-Werte in fünf Kategorien von <50 pmol/l bis >400 pmol/l ein. Mit zunehmender Diabetesdauer dominiert die Gruppe mit C-Peptid-Werten <50 pmol/l, was den fortgesetzten Zellverlust insbesondere in den ersten Jahren nach Manifestation belegt [42]. Höhere C-Peptid-Werte korrelierten mit kürzeren Zeitintervallen oberhalb von 250 mg/dl, einer geringeren Glukosevariabilität (Variationskoeffizient) sowie einer hö-

heren „time in range“ (70 bis 180 mg/dl), die in den Gruppen mit besserer Restfunktion Werte von etwa 70 % erreichte. Statistisch signifikante günstige Effekte auf die Sensordaten (Verbesserungen der „time in range“ und der „time in high glucose range“) zeigten sich bereits ab C-Peptid-Werten >50 pmol/l. Bessere HbA_{1c}-Werte fanden sich ab C-Peptid-Werten >100 pmol/l [42]. Eine dänische Datenbankanalyse kategorisierte die residuale Betazellfunktion in drei C-Peptid-Gruppen. In der mittleren Gruppe um den Cut-off von 100 pmol/l fand sich ein signifikanter Einfluss auf das Erreichen eines HbA_{1c}-Zielwertes <7,5 %. In der dritten Gruppe mit den höchsten C-Peptid-Werten erreichte 1 % der Patienten dieses HbA_{1c}-Ziel. Eine bessere Restfunktion war zudem mit einem signifikant niedrigeren Risiko für schwere Hypoglykämien assoziiert [43].

Zur Erfassung der Betazellfunktion stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Stimulationstests mit Glukagon oder gemischten Mahlzeiten sind im klinischen Alltag aufgrund des Zeitaufwandes und der logistischen Anforderungen nicht regelhaft umsetzbar. Im klinischen Alltag haben sich daher die Bestimmung des Nüchtern-C-Peptids („fasting C-peptide“) sowie des zufällig gemessenen C-Peptids („random C-peptide“) durchgesetzt. Bei Letzterem ist die Kenntnis der vorausgegangenen Mahlzeitaufnahme sowie eine parallele Glukosemessung zur Korrelation hilfreich. Diese Parameter wurden in zahlreichen Studien validiert. Die routinemäßige C-Peptid-Messung kann bei ausgewählten Patienten zusätzliche Informationen für eine individualisierte Therapiegestaltung liefern [44].

DISEASE-MODIFYING-THERAPIEN BEIM NEU MANIFESTIERTEN TYP-1-DIABETES

Eine Metaanalyse von 21 Studien zu Disease-Modifying-Therapien bei neu manifestiertem T1D (Stadium 3) umfasste etwa 1300 erwachsene Patienten und 1400 Kinder und Jugendliche mit einer mittleren Diabetesdauer von etwa 70 Tagen. Erfasst wurden sowohl direkt gemessene C-Peptid-Werte als auch die C-Peptid-AUC (Area under the Curve) nach Mahlzeitenstimulationstest [45]. Bei den Respondern war ein signifikanter Erhalt des C-Peptids im Vergleich zur Baseline nachweisbar, der über zwei Jahre etwa 25 bis 30 % betrug. Bei Ausgangs-C-Peptid-Werten von etwa 300 bis 400 pmol/l und einem Verlust von etwa 200 pmol/l in der Kontrollgruppe konnte etwa die Hälfte dieses Verlustes verhindert werden, was dem als klinisch relevant identifizierten Bereich um 100 pmol/l entspricht. Die Therapieresponse ist insgesamt heterogen mit unterschiedlichen Responder-Gruppen. Bei den Respondern fand sich über den zweijährigen Beobachtungszeitraum ein signifikant niedrigerer Insulinbedarf sowie ein verbesserter HbA_{1c}-Wert [45].

IMMUNINTERVENTION IM STADIUM 2 MIT TEPLIZUMAB

Wirkprinzip

Aufgrund der zentralen Rolle der CD4- und CD8-T-Zellen im autoimmunologischen Angriff auf die Betazelle stellt die Modulation der T-Zell-Antwort einen pathophysiologisch begründeten Therapieansatz dar [46, 47, 48]. Teplizumab ist ein monoklonaler Anti-CD3-Antikörper. Er bindet an CD3, ein Zelloberflächenantigen auf T-Lymphozyten, und verzögert das Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten mit T1D im Stadium 2. Der Mechanismus könnte eine partielle agonistische Signalübertragung beinhalten, die eine Deaktivierung autoreaktiver CD8+-T-Lymphozyten hervorruft und die immunvermittelte Betazellzerstörung reduziert [49]. Bereits eine über 14 Tage applizierte Behandlung kann längerfristige Effekte erzielen. Bemerkenswert ist, dass bereits eine kurzzeitige Behandlung längerfristige Effekte erzielen kann. Die Therapie modifiziert die Reaktion des Immunsystems auf die Betazellen mit nachfolgendem Erhalt der endogenen Insulinproduktion und Verzögerung der Progression vom Stadium 2 in das Stadium 3 [49].

Studienlage

Die zulassungsrelevante Studie wurde 2019 publiziert und untersuchte erstgradig Verwandte von Patienten mit T1D mit Dysglykämie und mindestens zwei positiven Autoantikörpern. Die Probanden erhielten über 14 Tage Teplizumab oder Placebo und wurden in dieser Analyse im Median zwei Jahre mit oralem Glukosetoleranztest in etwa sechsmonatigen Abständen auf das Auftreten eines manifesten Diabetes mellitus mit Hyperglykämie untersucht. Die mediane Zeit bis zur klinischen Diagnose eines T1D mit Hyperglykämie betrug unter Placebo etwa 24 Monate, unter Teplizumab etwa 48 Monate. Die Zeit bis zur klinischen Manifestation konnte somit um etwa zwei Jahre verzögert werden (■ Abb. 7) [50].

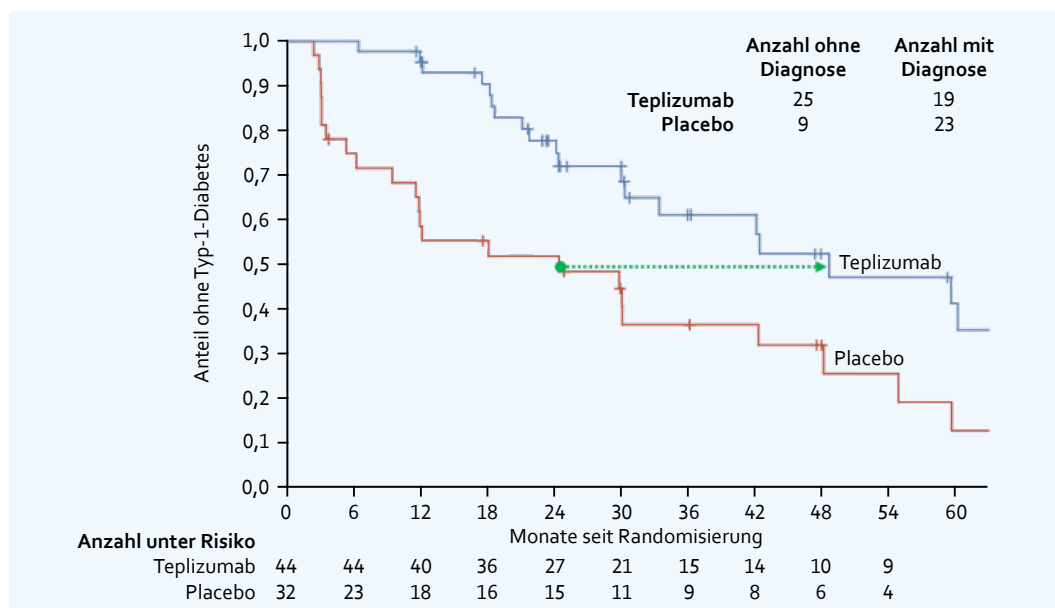


Abbildung 7

Effekt von Teplizumab auf die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes; modifiziert nach [50]

Zulassung und Indikation

Teplizumab wurde im Januar in der Europäischen Union zugelassen. Gemäß Fachinformation ist Teplizumab (Teplizumab) indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab acht Jahren mit Typ-1-Diabetes im Stadium 2 zur Verzögerung des Fortschreitens des T1D in das Stadium 3 [49]. Das Stadium 2 ist als präsymptomatisches Stadium definiert, in dem noch keine manifeste Hyperglykämie vorliegt, jedoch eine Dysglykämie und der Nachweis von mindestens zwei Autoantikörpern bestehen [6].

Applikation

Die Behandlung erfolgt als körperoberflächenadaptierte intravenöse Infusion (über mindestens 30 Minuten) einmal täglich an 14 aufeinanderfolgenden Tagen; die Dosierung wird an die Körperoberfläche angepasst [49].

Sicherheitsprofil

Da das Wirkprinzip auf einer Modulation des Immunsystems beruht, treten therapieassoziierte Veränderungen der Blutzellzahlen auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Lymphopenie (75 %), Leukopenie (58 %), Neutropenie (37 %) und Ausschlag (36 %). Die Lymphopenie ist vorübergehend; die Lymphozytenzahlen beginnen sich nach dem fünften Behandlungstag zu erholen und erreichen innerhalb weniger Wochen nach Behandlungsende wieder die Ausgangswerte. Als schwerwiegendste Nebenwirkung wurde das Zytokinfreisetzungssyndrom berichtet; CRS-Symptome (u. a. Fieber, Übelkeit, Ermüdung, Kopfschmerzen sowie erhöhte Leberwerte) traten typischerweise in den ersten fünf Behandlungstagen auf. Während der Behandlung sind ein großes Blutbild sowie Leberenzym- und Bilirubinwerte zu überwachen, in der ersten Woche häufiger [49].

VORTEIL DER FRÜHERKENNUNG

Identifizierung von Therapiekandidaten

Voraussetzung für den Einsatz einer Immunintervention im Stadium 2 ist die Identifizierung von Personen mit positiven Autoantikörpern und beginnenden Veränderungen des Glukosestoffwechsels. Seit >10 Jahren wird beispielsweise im Rahmen der Fr1da-Studie in München eine Früherkennung von Kindern mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines T1D durchgeführt [19].

Potenzieller Nutzen

Eine Früherkennung mit anschließender spezifischer Behandlung kann das Auftreten akuter Stoffwechselentgleisungen und diabetischer Ketoazidosen bei Erstmanifestation reduzieren. Die Mortalität der diabetischen Ketoazidose bei Erstmanifestation ist über die Jahre zurückgegangen, bleibt jedoch weiterhin hoch. Weitere potenzielle Vorteile umfassen kürzere Krankenhausaufenthalte, geringere klinische Symptome bei Manifestation, eine bessere Betazellrestfunktion sowohl langfristig als auch zum Zeitpunkt einer späteren Manifestation einer Hyperglykämie sowie eine berichtete psychische Entlastung der Familien [51].

Diskussionspunkte

Demgegenüber stehen weitere Aspekte, die in der Diskussion um Früherkennungsprogramme zu berücksichtigen sind. Manche Betroffene und Familien lehnen die Information über ein erhöhtes Erkrankungsrisiko ab. Eine psychische Belastung kann durch die Klassifikation eines symptomfreien Kindes als „krank“ entstehen. Falsch positive Ergebnisse erfordern weitergehende Untersuchungen, die mit Belastungen und einem zusätzlichen Ressourcenaufwand verbunden sind. Früherkennung ist gegenwärtig keine Voraussetzung für eine Immuntherapie, da die geeignete Zielpopulation für eine solche nicht definiert ist. Die optimale Identifikation der Zielpopulation für die Früherkennung ist gegenwärtig Gegenstand der Diskussion [52].

WEITERE IMMUNOLOGISCHE THERAPIEANSÄTZE

Über Teplizumab hinaus befindet sich eine Reihe weiterer Disease-Modifying-Therapien in unterschiedlichen Phasen der klinischen Entwicklung, von denen mehrere in randomisierten Studien einen relevanten Effekt auf den Erhalt der Betazellfunktion gezeigt haben [53]. Niedrig dosiertes Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) führt bei neu manifestiertem Stadium-3-T1D zu einem Erhalt des C-Peptids und einer HbA_{1c}-Reduktion [54, 55]; aktuell wird ATG zur Verzögerung der Progression von Stadium 2 in Stadium 3 untersucht. Der TNF- α -Inhibitor Golimumab konnte in der T1GER-Studie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Neumanifestation die Betazellfunktion erhalten [56], der Anti-CD20-Antikörper Rituximab verlangsamt den C-Peptid-Abfall [57], und der JAK1/2-Inhibitor Baricitinib zeigte bei Neumanifestation einen Funktionserhalt der Betazellen [58]. Weitere Ansätze umfassen den Anti-IL-12/IL-23-Antikörper Ustekinumab [59], das CTLA-4-Fusionsprotein Abatacept [60], den CXCR1/2-Inhibitor Ladarixin [61], den CD40L-Antikörper Frexalimab sowie antigenspezifische Strategien wie rhGAD65-Alum [62]. Modellierungsanalysen deuten darauf hin, dass niedrig dosiertes ATG und Teplizumab unter den bislang untersuchten Substanzen die höchste C-Peptid-Erhaltung erzielen [63, 64]. Da die Ansprechraten interindividuell variieren und ein dauerhafter Funktionserhalt mit einer Monotherapie bisher nicht erreicht wurde, gilt die Kombination synergistisch wirkender Substanzen mit unterschiedlichen Angriffspunkten, insbesondere die gleichzeitige Modulation autoreaktiver T-Zellen und betazellprotektiver Mechanismen, als wesentliche Perspektive für die weitere Entwicklung [65, 66]. Bis auf Teplizumab ist bislang keine der vorgestellten Substanzen in Deutschland zugelassen.

FAZIT

- Der T1D ist eine immunvermittelte Erkrankung, deren Betazellverlust bereits Jahre vor der klinischen Manifestation beginnt.
- Eine residuale Betazellfunktion ist bei vielen Patienten auch im Langzeitverlauf nachweisbar und klinisch hochrelevant.
- Bereits geringe Verbesserungen der C-Peptid-Restsekretion sind mit einer besseren Stoffwechsellage und einem reduzierten Hypoglykämierisiko assoziiert.
- Die Stadieneinteilung in vier Phasen erlaubt eine differenzierte Risikoeinschätzung und ermöglicht therapeutische Interventionen bereits vor klinischer Manifestation.
- Teplizumab ist die erste in der Europäischen Union zugelassene Immunintervention im Stadium 2 und kann die Progression zum manifesten T1D um etwa zwei Jahre verzögern.
- Langfristig dürfte ein gezielter Einsatz von einer systematischen Früherkennung mittels Autoantikörperbestimmung und Untersuchung des Glukosestoffwechsels profitieren.
- Je früher eine kausale Therapie eingeleitet wird, desto mehr Betazellen können erhalten werden.
- Mit der Verfügbarkeit immunmodulierender Therapien beginnt der Übergang von einer rein symptomatischen Insulinsubstitution zu einer kausalen Behandlung des T1D.

LITERATUR

1. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med 1986;314:1360–1368.
2. Primavera M. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne) 2020;11:248
3. Verduci E. Type 1 Diabetes and the Microbiome. Front Nutr 2020;7:612377
4. Simon M-C, Pham MN, Schloot NC. Biomarker und Typ 1 Diabetes. Der Diabetologe 2012
5. Thomas NJ. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:122–129
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2026. Diabetes Care 2026;49: S27–49
7. Breakthrough T1D: Stages of type 1 diabetes, online verfügbar unter: <https://breakthrough1d.org.au/early-detection-of-type-1-diabetes/stages/> (abgerufen am 04.05.26)
8. Kondrashova A. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. Ann Med 2005;37:67–72
9. Meier JJ. Direct evidence of attempted beta cell regeneration in an 89-year-old patient with recent-onset type 1 diabetes. Diabetes 2006;55:1051–1056
10. Maahs DM. Epidemiology of Type 1 Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39:481–497

11. Bonifacio E. Predicting Type 1 Diabetes Using Biomarkers. *Diabetes Care* 2015;38:989–996
12. Parkkola A. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care* 2013;36:348–354
13. Kalahy GJ. Type 1 diabetes and associated autoimmune diseases. *Endocrinol Diabetes Metab* 2026;9:e70119
14. Houeiss P. Environmental Triggering of Type 1 Diabetes Autoimmunity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:933965
15. Lemos JRN. Viral Infections and Type 1 Diabetes. *Front Immunol.* 2024;14:1326711.
16. Buzzetti R. Adult-onset autoimmune diabetes. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:63
17. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet* 2016;387:2340–2348
18. Diabetes UK: What are immunotherapies. online verfügbar unter: <https://www.diabetes.org.uk/our-research/about-our-research/hot-topics/immunotherapy/what-are-immunotherapies> (abgerufen am 04.05.2026)
19. Ziegler AG. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–2479
20. Wherrett DK. Defining Pathways for Development of Disease-Modifying Therapies in Children With Type 1 Diabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2015;38:1975–1985
21. Insel RA. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1964–1974
22. Jacobsen LM. Predicting progression to type 1 diabetes from ages 3 to 6 in islet autoantibody positive TEDDY children. *Diabetologia* 2020;63:588–596
23. Vergès B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Atherosclerosis* 2024;394:117158
24. Shah VN. Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020;105:e2032–2038
25. Mavridis. Stroke risk in type 1 diabetes. *Neurology* 2025;104:e21348012
26. Palmer JP. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials. *Diabetes* 2004;53:250–264
27. Meier JJ. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:2221–2228
28. McKeigue PM. Persistent C-peptide secretion in Type 1 diabetes and its relationship to the genetic architecture of diabetes. *BMC Med* 2019;17:165
29. Butler AE. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102
30. Meier JJ. Beta-cell development and turnover during prenatal life in humans. *Diabetes* 2005;54:1649–1656
31. Meier JJ. Beta cell mass in diabetes: a realistic therapeutic target? *Diabetologia* 2008;51:703–713
32. Henriques FL, Buckle I, Forbes JM. Type 1 diabetes mellitus prevention: present and future. *Nat Rev Endocrinol* 2025;21:608–622
33. Ritzel RA. Relationship between beta-cell mass and fasting blood glucose concentration in humans. *Diabetes Care* 2006;29:717
34. Song SH. Direct measurement of pulsatile insulin secretion from the portal vein in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4491–4499
35. Meier JJ. Pulsatile insulin secretion dictates systemic insulin delivery. *Diabetologia* 2006;49:1838–1844
36. Hellman B. Pulsatility of insulin release - a clinically important phenomenon. *Ups J Med Sci* 2009;114:193–205
37. Komatsu M. Glucose-stimulated insulin secretion: A newer perspective. *J Diabetes Investig* 2013;4:511–516
38. Courtney CH. Insulin and the hepatic glycogen store. *Metabolism* 2003;52:1050–1055
39. Hirsch IB. The Role of Continuous Glucose Monitoring in Diabetes Management. *Endocr Rev.* 2020;41:733–755

40. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;37:9–16
41. DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016;39:686–693
42. Stimson RH. C-peptide and glycaemic outcomes in long-duration type 1 diabetes. *Diabetologia* 2026;69:59–68
43. Sørensen JS. Residual beta-cell function 3–6 years after onset of type 1 diabetes reduces risk of severe hypoglycemia in children and adolescents. *Diabetes Care* 2013;36:3454–3459
44. Leighton E. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Therapy* 2017;8:475–487
45. Taylor PN, Collins KS, Lam A et al. C-peptide and metabolic outcomes in trials of disease modifying therapy in new-onset type 1 diabetes: an individual participant meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:915–925
46. Li Y. Immunotherapy in Type 1 Diabetes. *Front Immunol* 2021;12:690783
47. DiMeglio LA. Type 1 diabetes. *The Lancet* 2018;391:2449–2462
48. Jacobsen LM. Immune Mechanisms and Pathways Targeted in Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2018;18:90
49. Fachinformation Teizeid® 1 mg/ml; Stand: Januar 2026
50. Herold KC. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:603–613
51. Hussain S, Tree T, Mathieu C et al. An international consensus on screening and monitoring early-stage type 1 diabetes: A roadmap to European implementation. *Diabetes Obes Metab* 2026;28:3535–3556
52. Lechsner P, Holl RW, Steger F. Screening for diabetes mellitus type 1 in the pediatric general population: an ethical analysis. *Eur J Pediatr* 2026;185:179
53. Michels AW, Gottlieb PA, Nelson B et al. Autoimmune Type 1 Diabetes in the Era of Disease-Modifying Immune Therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2025;41:e70091
54. Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Preserves β -Cell Function and Improves HbA1c in New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:1917–1925
55. Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin Preserves C-Peptide, Reduces HbA1c, and Increases Regulatory to Conventional T-Cell Ratios in New-Onset Type 1 Diabetes: Two-Year Clinical Trial Data. *Diabetes* 2019;68:1267–1276
56. Rigby MR, Hayes B, Li Y et al. Two-Year Follow-up From the T1GER Study: Continued Off-Therapy Metabolic Improvements in Children and Young Adults With New-Onset T1D Treated With Golimumab and Characterization of Responders. *Diabetes Care* 2023;46:561–569
57. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B. B-Lymphocyte Depletion With Rituximab and β -Cell Function: Two-Year Results. *Diabetes Care* 2014;37:453–459
58. Waibel M, Wentworth JM, So M. Baricitinib and β -Cell Function in Patients With New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2140–2150
59. Tatovic D, Marwaha A, Taylor P. Ustekinumab for Type 1 Diabetes in Adolescents: A Multicenter, Double-Blind, Randomized Phase 2 Trial. *Nat Med* 2024;30:2657–2666
60. Russell WE, Bundy BN, Anderson MS. Abatacept for Delay of Type 1 Diabetes Progression in Stage 1 Relatives at Risk: A Randomized, Double-Masked, Controlled Trial. *Diabetes Care* 2023;46:1005–1013
61. Piemonti L, Keymeulen B, Gillard P. Ladarixin, an Inhibitor of the Interleukin-8 Receptors CXCR1 and CXCR2, in New-Onset Type 1 Diabetes: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1840–1849
62. Hannelius U, Beam CA, Ludvigsson J. Efficacy of GAD-Alum Immunotherapy Associated With HLA-DR3-DQ2 in Recently Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetologia* 2020;63:2177–2181
63. Jacobsen LM, Bundy BN, Greco MN. Comparing Beta Cell Preservation Across Clinical Trials in Recent-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:948–953

64. Ylescupidez A, Bahnson HT, O'Rourke C et al. A Standardized Metric to Enhance Clinical Trial Design and Outcome Interpretation in Type 1 Diabetes. *Nat Commun* 2023;14:7214
65. Anderson RL, DiMeglio LA, Mander AP. Innovative Designs and Logistical Considerations for Expedited Clinical Development of Combination Disease-Modifying Treatments for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2022;45:2189–2201
66. Matthews JB, Staeva TP, Bernstein PL et al. Developing Combination Immunotherapies for Type 1 Diabetes: Recommendations From the ITN-JDRF Type 1 Diabetes Combination Therapy Assessment Group. *Clin Exp Immunol* 2010;160:176–184

Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH mit 14.900 EUR.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 21.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Prof. Dr. Robert Ritzel erhielt Honorare von AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis

Prof. Dr. med. Juris J. Meier erhielt Honorare von Sanofi-Aventis, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Lilly

Referenten

Prof. Dr. Robert Ritzel
Chefarzt
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1
80804 München

Prof. Dr. med. Juris J. Meier
Chefarzt der Klinik für Innere Medizin,
Gastroenterologie und Diabetologie
Leiter der Medizinischen Kliniken
Augusta-Kliniken Bochum
Bergstraße 26
44791 Bochum

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag
für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebergsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: ©BeritK – istockphoto.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



Lernfragen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur Stadieneinteilung des T1D trifft zu?

- ☐ Stadium 1 ist durch eine manifeste Hyperglykämie und den Nachweis eines einzelnen Autoantikörpers gekennzeichnet.
- ☐ Stadium 2 ist durch ≥ 2 Autoantikörper und eine Dysglykämie gekennzeichnet, jedoch ohne manifeste Hyperglykämie.
- ☐ Stadium 3 entspricht dem präsymptomatischen Stadium ohne Hyperglykämie.
- ☐ Stadium 4 ist durch eine vollständig erhaltene Betazellfunktion charakterisiert.
- ☐ Im Stadium 1 ist der Nachweis eines einzelnen Autoantikörpers ausreichend, eine Dysglykämie liegt regelhaft vor.

? Welche Aussage zur Inzidenz und Altersverteilung des T1D ist zutreffend?

- ☐ Der T1D manifestiert sich ausschließlich im Kindes- und Jugendalter.
- ☐ Bei Erwachsenen tritt ein T1D nicht auf.
- ☐ In absoluten Zahlen erkranken mehr Erwachsene an einem T1D als Kinder und Jugendliche.
- ☐ Die Manifestation ist auf die ersten beiden Lebensjahrzehnte beschränkt.
- ☐ Der T1D hat in jeder Altersgruppe denselben relativen Anteil an den Diabetesneuerkrankungen.

? Wie hoch ist der Anteil der genetischen Veranlagung für einen T1D, der über die HLA-Gene vermittelt wird?

- ☐ Etwa 10 %
- ☐ Etwa 25 %
- ☐ Etwa 50 %
- ☐ Etwa 75 %
- ☐ Etwa 95 %

? Welche Aussage zum prädiktiven Wert von Inselzellautoantikörpern bei Kindern trifft zu (Studie von Ziegler et al.)?

- ☐ Bei Nachweis eines einzelnen Antikörpers liegt das 20-Jahres-Risiko bei nahezu 100 %.
- ☐ Bei Nachweis von zwei oder drei Antikörpern liegt das Risiko < 5 %.
- ☐ Die Anzahl der nachweisbaren Antikörper hat keinen Einfluss auf die Progressionsrate.
- ☐ Erst der Nachweis von vier oder mehr Antikörpern ist mit einem deutlich erhöhten Risiko verbunden.
- ☐ Bei Nachweis eines einzelnen Antikörpers liegt das 20-Jahres-Risiko < 20 %, bei zwei oder drei Antikörpern ist die spätere Manifestation jedoch nahezu sicher.

? Welche Aussage zur Beziehung zwischen Betazellmasse und Nüchternblutzucker trifft zu?

- ☐ Es besteht ein streng linearer Zusammenhang über den gesamten Bereich der Betazellmasse.
- ☐ Die Beziehung ist hyperbolisch; der Nüchternblutzucker steigt erst bei einem Betazelldefizit von mehr als 50 bis 60 % deutlich an.
- ☐ Der Nüchternblutzucker steigt bereits bei einer Reduktion der Betazellmasse um etwa 10 % deutlich an.
- ☐ Eine Reduktion der Betazellmasse hat keinerlei Einfluss auf den Nüchternblutzucker.
- ☐ Erst bei einem nahezu vollständigen Verlust der Betazellmasse (> 95 %) steigt der Nüchternblutzucker an.

Lernfragen (Fortsetzung)

? Welche Eigenschaft endogenen Insulins lässt sich durch exogen appliziertes Insulin nicht vollständig nachbilden?

- ☐ Die antikörpervermittelte Wirkung an peripheren Geweben
- ☐ Die parakrine Wirkung auf die Alphazellen mit Suppression der Glukagonsekretion sowie die direkte Drainage in die Pfortader
- ☐ Die ausschließliche Wirkung am Skelettmuskel
- ☐ Die Vermeidung jeglicher Hypoglykämien unabhängig von der Dosierung
- ☐ Die direkte Wirkung auf die ZNS-Glukosehomöostase

? Welche Aussage zur klinischen Bedeutung der residualen C-Peptid-Sekretion trifft zu?

- ☐ Eine höhere C-Peptid-Restsekretion ist mit einem höheren Hypoglykämierisiko assoziiert.
- ☐ Die C-Peptid-Sekretion hat keinen Einfluss auf die glykämische Kontrolle.
- ☐ Erst C-Peptid-Werte >1000 pmol/l sind klinisch relevant.
- ☐ Höhere C-Peptid-Werte sind mit einer höheren „time in range“, einer geringeren Glukosevariabilität und einem niedrigeren Hypoglykämierisiko assoziiert.
- ☐ Die residuale C-Peptid-Sekretion korreliert nur mit dem HbA_{1c}-Wert, nicht mit Sensordaten.

? Welche Aussage zum Wirkprinzip von Teplizumab ist zutreffend?

- ☐ Teplizumab ist ein Anti-CD20-Antikörper, der B-Zellen depletiert.
- ☐ Teplizumab ist ein Anti-CD3-Antikörper mit leicht agonistischer Wirkung am Rezeptor und moduliert die T-Zell-Antwort.
- ☐ Teplizumab ist ein TNF- α -Inhibitor und blockiert proinflammatorische Zytokine.
- ☐ Teplizumab ist ein Glucagonrezeptoragonist.
- ☐ Teplizumab ist ein Insulinanalogon mit besonders schneller Wirkung.

? Wie lange konnte in der zulassungsrelevanten Studie die Progression vom Stadium 2 zum manifesten T1D durch Teplizumab im Median verzögert werden?

- ☐ Um etwa drei Monate
- ☐ Um etwa sechs Monate
- ☐ Um etwa ein Jahr
- ☐ Um etwa zwei Jahre
- ☐ Um etwa fünf Jahre

? Welche Aussage zur Indikation und Anwendung von Teplizumab in der Europäischen Union trifft zu?

- ☐ Teplizumab ist zur Behandlung des manifesten T1D (Stadium 3) zugelassen.
- ☐ Die Behandlung erfolgt als einmalige subkutane Injektion.
- ☐ Teplizumab ist für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2 zur Verzögerung des Fortschreitens in das Stadium 3 zugelassen und wird über 14 aufeinanderfolgende Tage als intravenöse Infusion appliziert.
- ☐ Teplizumab ist ausschließlich für Kinder <8 Jahren zugelassen.
- ☐ Die Therapie wird einmalig oral als Tablette verabreicht.