

Positionspapier der DDG zum Typ-1-Diabetes-Screening

Position paper of the German Diabetes Association (DDG) regarding screening for type-1-diabetes

Autorinnen/Autoren

Oliver Blankenstein¹, Carolin Daniel^{2,3}, Andreas Fritsche^{4,3}, Stefan Götz^{5,6}, Thomas Haak⁷, Georg F Hoffmann⁸, Andrea Icks⁹, Beate Karges^{10,11}, Giovanni Maio¹², Damon Mohebbi⁹, Andreas Neu^{13,14}, Matthias Schulze¹⁵, Baptist Gallwitz¹⁶ 

Institute

- 1 Klinik für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, BE, Germany
- 2 Institut für Metabolismus und Immunologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, BY, Germany
- 3 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e.V.), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany
- 4 Medizinische Klinik IV, Diabetologie, Endokrinologie, Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany
- 5 Medizinische Klinik I, Sektion Endokrinologie, Stoffwechsel- und Ernährungswissenschaften, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, BW, Germany
- 6 diateam GmbH, Bad Mergentheim, Germany
- 7 Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, BW, Germany
- 8 Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg, Universität Heidelberg, Heidelberg, BW, Germany
- 9 Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie, Centre for Health and Society, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, NRW, Germany
- 10 Sektion Endokrinologie & Diabetologie, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, NRW, Germany
- 11 Klinik für Kinder- & Jugendmedizin, Bethlehem Gesundheitszentrum Stolberg, Stolberg (Rhineland), NRW, Germany
- 12 Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universität Freiburg, Freiburg i. Br., Germany
- 13 Universität Tübingen, Tübingen, BW, Germany
- 14 Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Berlin, Germany
- 15 Abteilung Molekulare Epidemiologie, Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIfE), Nuthetal, BB, Germany
- 16 Deutsche Diabetes Gesellschaft, Berlin, Germany

Schlüsselwörter

Typ-1-Diabetes, Screening, Insel-Auto-Antikörper, Stadien Typ-1-Diabetes

Keywords

type-1-diabetes, screening, islet-auto-antibodies, stages of type-1-diabetes

eingereicht 19.5.2026

akzeptiert 27.5.2026

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs

DOI 10.1055/a-2884-8254

ISSN 1861-9002

© 2026. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz

Deutsche Diabetes Gesellschaft, Albrechtstr. 9

10117 Berlin, Germany

gallwitz@ddg.info

ZUSAMMENFASSUNG

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) bewertet im vorliegenden Positionspapier Chancen und Risiken eines bevölkerungsbasierten Screenings auf Typ-1-Diabetes mittels Insel-Autoantikörpern in verschiedenen Kontexten. Der Nachweis multipler Antikörper erlaubt die frühe Identifikation präsymptomatischer Stadien mit hohem Progressionsrisiko, bei weiterhin begrenzter individueller Vorhersagbarkeit von Manifestationszeitpunkt und -verlauf. Ein potenzieller Nutzen besteht in der Reduktion diabetischer Ketoazidosen und einer möglichen Progressionsverzögerung durch immunmodulatorische Therapien, ist jedoch abhängig von strukturierter Nachsorge und hoher Versorgungsqualität. Dem stehen Einschränkungen durch unzureichend standardisierte Testverfahren, variable Verläufe, fehlende Langzeitdaten sowie psychologische und ethische Aspekte gegenüber. Zudem zeigen gesundheitsökonomische Analysen eine hohe Ressourcenbindung bei unklarer Kosteneffektivität. Insgesamt sieht die DDG derzeit keine Grundlage für ein populationsweites Screening; erforderlich sind bessere Evidenz, validierte Testverfahren und gesicherte Versorgungsstrukturen.

ABSTRACT

The German Diabetes Association (DDG), in the present position paper, evaluates the opportunities and risks of a population wide screening for type 1 diabetes using islet autoantibodies across different settings. The detection of multiple

autoantibodies enables early identification of presymptomatic stages with a high risk of progression, while individual prediction of the timing and course of disease onset remains limited. Potential benefits include the reduction of diabetic ketoacidosis and a possible delay in disease progression through immunomodulatory therapies; however, these depend on structured follow-up and high-quality care. These potential advantages are offset by limitations, including insuffi-

ciently standardized test procedures, variable disease courses, a lack of long-term data, as well as psychological and ethical considerations. In addition, health economic analyses indicate substantial resource use with uncertain cost-effectiveness. Overall, the DDG currently does not recommend population-wide screening; improved evidence, validated test methods, and robust care structures are required for future implementation.

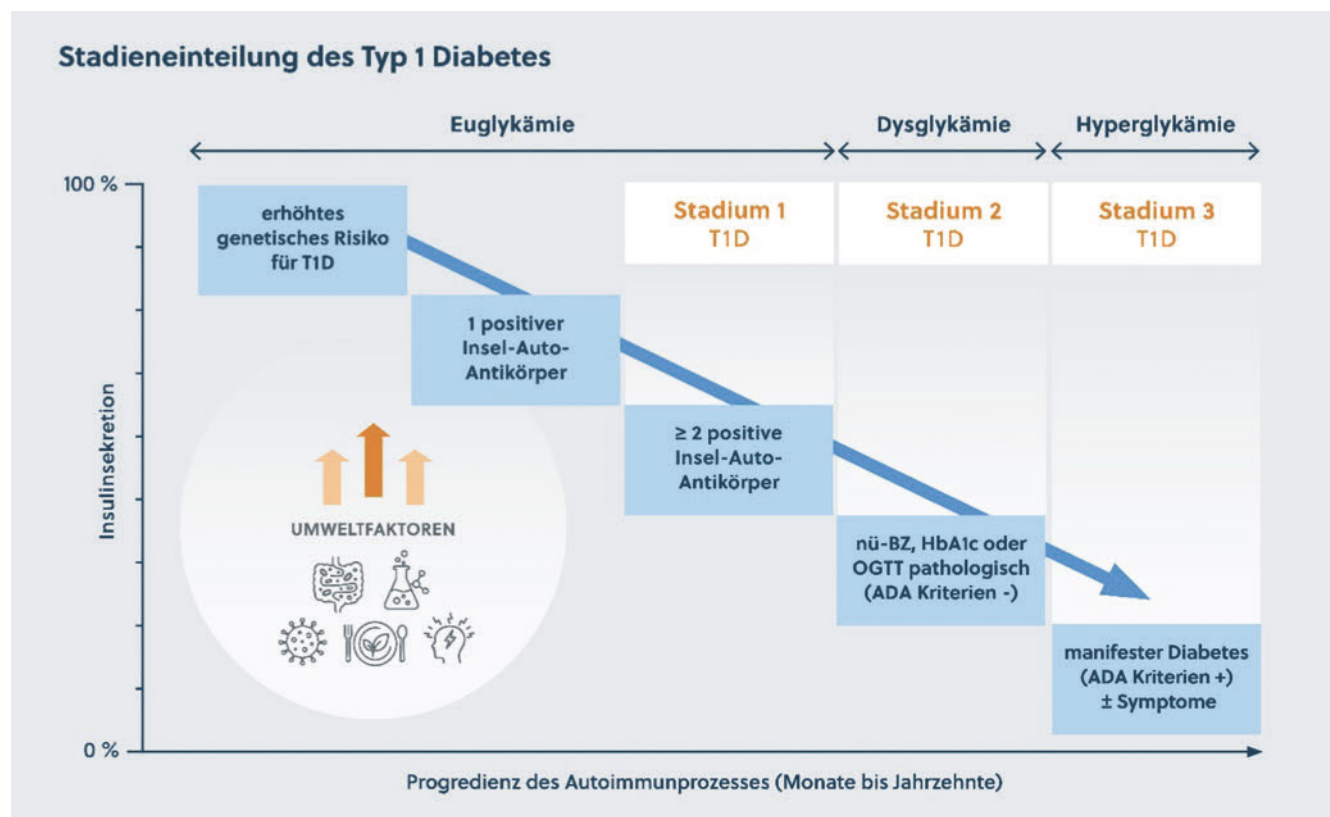
Kapitel 1 Einleitung und unterschiedliche Bewertung eines Screenings in Abhängigkeit vom Kontext

Stand 2025 sind etwa 340 000 Menschen in Deutschland an Typ-1-Diabetes (T1D) erkrankt. Davon sind rund 37 000 Kinder und Jugendliche (bis zum Alter von 20 Jahren). Jährlich erkranken etwa 4000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren neu an Typ-1-Diabetes. Trendanalysen des Robert Koch-Instituts zeigen zwischen 2014 und 2022 eine Zunahme der Neuerkrankungsrate um 2,9% pro Jahr [1, 2].

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG ist mit ca. 9300 Mitgliedern eine der großen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Unsere Mission ist es, den Diabetes mellitus zu er-

forschen, zu verhindern und zu behandeln. In diesem Sinne verstehen wir es als unseren Auftrag, nicht nur unsere ärztlichen Kolleginnen und Kollegen sowie Gesundheitsfachkräfte, sondern alle Menschen mit und ohne Diabetes über die aktuellen Innovationen in der Diabetologie zu informieren und wissenschaftliche Überlegungen und Diskurse zu neuen Entwicklungen auf dem Diabetesmarkt transparent zu machen.

In den letzten Jahren wurde das präsymptomatische Stadium 1 und 2 des Typ-1-Diabetes mellitus als Teil der Erkrankung definiert und der ICD-Code erweitert (► **Abb. 1**) [3, 4]. Insel-Auto-Antikörper-Bestimmungen zur Risikoabschätzung eines Typ-1-Diabetes mellitus sind seit langem verfügbar und wurden anfangs überwiegend erstgradigen Verwandten und Personen mit einem erhöhten genetischen Risiko für Typ-1-Diabetes zur Risikoabschätzung



► **Abb. 1** Stadieneinteilung des Typ-1-Diabetes (T1D), DDG 2026 Dysglykämie im Stadium 2 des T1D ist definiert als: Nüchtern-Glukose 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) oder 2-Stunden OGTT 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl) oder HbA_{1c} 5,7–6,4% (39–47 mmol/mol) oder HbA_{1c}-Anstieg $\geq 10\%$ [4], ADA-Kriterien [3] für die Diagnose Diabetes mellitus sind erfüllt (ADA-Kriterien +) oder nicht erfüllt (ADA-Kriterien -).

in der klinischen Praxis oder in wissenschaftlichen Studien (u. a. BABYDIAB, TRIGR, TEDDY in Deutschland) angeboten. Seit über 10 Jahren wird in verschiedenen Bundesländern Deutschlands – und in der Folge auch in den USA sowie in mehreren europäischen Ländern – im Rahmen von versorgungswissenschaftlichen Studien ein Screening auf Insel-Auto-Antikörper bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung (sowohl mit als auch ohne familiäre Vorbelastung) durchgeführt. Insgesamt wurden dabei bereits mehr als 350000 Kinder und Jugendliche getestet (Ref. Fr1da, ASK, EDENT1FI).

Nationale und internationale Studien haben gezeigt, welchen Vorhersagewert Insel-Auto-Antikörper-Bestimmungen haben [5, 6]. Die Verfügbarkeit einer therapeutischen Intervention für Menschen ab 8 Jahren mit ≥ 2 Insel-Auto-Antikörpern im Stadium 2 des T1D und die Beobachtung, dass sich die klinische Manifestation (Stadium 3) durch den Einsatz des monoklonalen Antikörpers Teplizumab im Mittel um 2 Jahre verzögern lässt [7], hat die Ausweitung von Insel-Auto-Antikörper-Bestimmungen im Sinne eines bevölkerungsweiten Screenings zum Gegenstand der Diskussion gemacht.

Diese Diskussion gibt Anlass für dieses Positionspapier der DDG.

Bei dieser Positionierung sollen die Auswirkungen eines Screenings (Früherkennung) für das betroffene Individuum, die Familie und das Gesundheitssystem berücksichtigt werden. Medizinische, psychologische und emotionale Effekte werden ebenfalls in diese Überlegungen einbezogen. Darüber hinaus sind medizinethische Abwägungen in diesem Kontext unerlässlich [8]. Bevor wissenschaftliche Erkenntnisse in gesundheitspolitische Aktivitäten umgesetzt werden, gilt es auch, soziale Faktoren und versicherungsrelevante Konsequenzen für die Betroffenen sowie finanzielle Auswirkungen für das Gesundheitssystem zu betrachten.

Das vorliegende Positionspapier betrachtet die verschiedenen Aspekte eines Screenings vor dem Hintergrund der WHO-Kriterien von Wilson & Jungner für ein Screening [9]. Es richtet sich zugleich an medizinische Fachkreise und die allgemeine Bevölkerung, soll aber auch eine Hilfestellung für gesundheitspolitisch Verantwortliche und Entscheidungstragende sein.

Das Positionspapier beleuchtet ein Screening in unterschiedlichen Kontexten:

- Screening bei Verwandten von Patienten mit Typ-1-Diabetes
- Screening in wissenschaftlichen Studien
- Screening in der Allgemeinbevölkerung.

Es analysiert den individuellen gesundheitlichen Nutzen, diskutiert Screening anhand der Grundsätze ärztlichen Handelns insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, berücksichtigt die Auswirkungen eines Screenings auf die Ketoazidosehäufigkeit bei Manifestation, bezieht gesundheitsökonomische Aspekte ein und betrachtet die Früherkennung bei Minderjährigen unter ethischen Gesichtspunkten.

Kapitel 2 Konsequenzen von Screening-Maßnahmen im Hinblick auf die Kernziele ärztlichen Handelns

Die Haltung der WHO zu Screening

Die WHO hat detailliert Stellung zum Thema Screening bezogen. Nach deren Ansicht ist das Ziel von Screening, Personen in einer scheinbar gesunden Bevölkerung zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für ein Gesundheitsproblem oder eine Erkrankung aufweisen. Dies kann frühzeitige Behandlungen oder Interventionen ermöglichen und dadurch die Häufigkeit und/oder Sterblichkeit bezüglich des betreffenden Gesundheitsproblems oder der Erkrankung in der Bevölkerung verringern.

In der Europäischen Region der WHO ist ein wachsender Trend zu mehr Gesundheitsuntersuchungen und Screenings auf nicht-übertragbare Krankheiten zu verzeichnen, wobei jedoch eine klare Evidenz für deren Wirksamkeit fehlen kann. Daher müssen Entscheidungstragende, Gesundheitsfachkräfte und Öffentlichkeit sich damit auseinandersetzen, dass potenzielle Schäden von Screening, die damit verbundenen Kosten und die Belastungen für das Gesundheitssystem gegen den Nutzen der Screening-Maßnahmen abgewogen werden müssen. Selbstredend besteht die Notwendigkeit einer starken Qualitätssicherung.

Die WHO hat mehrere Leitfäden zum Screening veröffentlicht, die die verschiedenen Aspekte beschreiben, welche politische Entscheidungstragende und Verantwortliche im öffentlichen Gesundheitswesen berücksichtigen sollten, bevor ein Screening-Programm konzipiert, begonnen, fortgeführt oder beendet wird. Beschrieben werden darin das operative Vorgehen sowie die Überwachungs- und die Evaluationsaspekte bei der Umsetzung solcher Screening-Programme.

Die WHO setzt sich damit klar dafür ein, die Wirksamkeit von Screening-Programmen zu erhöhen, den Nutzen zu maximieren und Schäden zu minimieren.

Screening – Definition

Screening ist die vermutende Feststellung einer bisher nicht erkannten Krankheit oder eines Defekts durch die Anwendung von Tests, Untersuchungen oder anderen Verfahren, die schnell durchgeführt werden können.

Screening-Tests trennen scheinbar gesunde Personen, die wahrscheinlich eine Krankheit haben oder entwickeln werden, von jenen, die wahrscheinlich keine haben.

Ein Screening-Test ist nicht als diagnostisches Verfahren gedacht. Personen mit positiven oder verdächtigen Befunden müssen zur Diagnosestellung und gegebenenfalls notwendigen Behandlung an ihre Ärztinnen oder Ärzte überwiesen werden (Wilson und Jungner, 1968) [10].

Prinzipien des Screenings nach Wilson & Jungner [10]

1. Die Erkrankung sollte ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellen.
2. Für Patientinnen und Patienten mit erkannter Erkrankung sollte eine anerkannte Behandlung zur Verfügung stehen.
3. Einrichtungen für Diagnose und Behandlung sollten vorhanden sein.
4. Es sollte eine erkennbare latente oder frühsymptomatische Phase geben.
5. Es sollte ein geeigneter Test oder eine geeignete Untersuchungsmethode existieren.
6. Der Test sollte für die Bevölkerung akzeptabel sein.
7. Der natürliche Verlauf der Erkrankung, einschließlich der Entwicklung von der latenten zur manifesten Krankheit, sollte ausreichend bekannt sein.
8. Es sollte eine einvernehmliche Regelung darüber bestehen, wer als behandlungsbedürftige Patientin bzw. behandlungsbedürftiger Patient gilt.
9. Die Kosten der Fallfindung (einschließlich Diagnose und Behandlung der entdeckten Fälle) sollten in einem wirtschaftlich ausgewogenen Verhältnis zu den Gesamtausgaben für die medizinische Versorgung stehen.
10. Die Fallfindung sollte ein kontinuierlicher Prozess sein und kein einmaliges Projekt.

Nutzen und Schaden von Screening

Nutzen

Ein wirksames Screening-Programm kann erhebliche Vorteile für die öffentliche Gesundheit mit sich bringen. Nicht nur Einzelpersonen können profitieren, sondern auch die Familie und die Gesellschaft insgesamt. Wirtschaftliche Analysen haben gezeigt, dass Screenings der Gesellschaft Kosten für lebenslange Unterstützung ersparen können, indem langfristige Behinderungen verhindert werden.

Die Erkennung einer Erkrankung in einem frühen Stadium bietet weitere Vorteile, darunter die Möglichkeit, z. B. das Auftreten von Typ-1-Diabetes hinauszuzögern und gut vorbereitet zu sein, wenn die Erkrankung nach entsprechender Latenz dennoch auftritt.

Maximierung des Nutzens von Screening-Programmen

Auch wenn qualitativ hochwertige Evidenz zeigt, dass Screening Nutzen bringen kann, wird dieser nur dann realisiert, wenn das Programm effektiv durchgeführt wird. Zwei wichtige Wege zur Maximierung des Nutzens von Screening-Programmen sind:

- Sicherstellung, dass das Screening-Programm durch ein Qualitätssicherungssystem hochwertige Leistungen erbringt.
- Einsatz einer Technologie oder Verwendung von Tests, die zum Gesundheitssystem passen und durchführbar sind.

Der Test für das Screening von Diabetes mellitus Typ 1

Bei der praktischen Umsetzung eines Screenings sind verschiedene Elemente für die Eignung eines Testverfahrens nach dem Kriterium 5 nach Wilson & Jungner zu berücksichtigen:

- Das Verfahren muss populationsweit in gleicher und kontrollierter Qualität verfügbar sein.

- Das Ergebnis des Screenings muss unabhängig von der ausführenden Stelle (Labor) sein.
- Es müssen einheitliche/vergleichbare Entscheidungskriterien (Screening positiv oder negativ) bestehen.

Entsprechend der ISPAD-Konsensus-Leitlinie [11] wird der Nachweis von Insel-Auto-Antikörpern als Testverfahren empfohlen. Die empfohlenen Einzelparameter sind:

- Insulin-Auto-Antikörper (IAA)
- Auto-Antikörper gegen Glutamat-Decarboxylase (Anti-GAD-AK)
- Tyrosinphosphatase-Autoantikörper (IA2-AK)
- Auto-Antikörper gegen Zinktransporter 8 (ZnT8-AK)

An einen Test für einen Gesunden werden andere Anforderungen gestellt als bei Testung auf Krankheitsverdacht.

Die Anwendung von Laboruntersuchungen im klinischen Kontext (inklusive Screening) unterliegt der EU-Verordnung über die In-Vitro-Diagnostik (IVD-Richtlinie), die in Deutschland seit 2025 vollumfänglich verpflichtend umgesetzt werden muss [12].

Mit der Umsetzung der IVD-Richtlinie dürfen Laborverfahren grundsätzlich nur innerhalb ihrer vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung („intended purpose“) für klinische Entscheidungen verwendet werden. Eine Nutzung darüber hinaus ist rechtlich heikel.

Bei der Betrachtung der in Deutschland klinisch eingesetzten und verfügbaren Testsysteme gibt es nur wenige Anbieter, die das oben genannte Testpanel IVD-konform anbieten, bei keinem der verfügbaren Assays (Test-Kit) ist (Stand Mai 2026) das Screening auf Typ-1 Diabetes als Zweckbestimmung aufgeführt. Hier wird einheitlich der Zweck als „*Hilfsmittel zur Unterstützung der Diagnose des Typ-1-Diabetes mellitus in Verbindung mit anderen klinischen und laboratoriumsmedizinischen Befunden*“ angegeben.

Bei den Herstellerempfehlungen für die Entscheidungsgrenzen wird bei ca. 60–80 % der in Deutschland kommerziell verfügbaren Insel-Auto-Antikörper-Assays ein Graubereich definiert, bei dem die Inselzell-Autoimmunität nicht sicher nachgewiesen ist.

Für ein Screening auf Typ-1-Diabetes werden generell Antikörper im „oberen bis hohen Bereich“ als Cut-Off-Grenze empfohlen, da die verschiedenen Assays aber z. T. unterschiedliche Kalibrationen verwenden, sind die Ergebnisse auch numerisch nicht 1:1 vergleichbar, was eine Empfehlung zu einheitlichen Entscheidungsgrenzen zusätzlich erschwert.

Bei den bestehenden, in Deutschland verfügbaren externen Qualitätskontrollen (Ringversuche) für Insel-Auto-Antikörper wird bei der Bewertung häufig darauf hingewiesen, dass eine Positivität für einzelne Antikörper nicht über alle Assays/Hersteller vergleichbar gegeben ist.

Der einzige, für ein Screening auf Typ-1 Diabetes entwickelte Assay [13] wurde bislang allein in wissenschaftlichen Studien verwendet, hierfür wurden jedoch die Entscheidungsgrenzen speziell auf den Anwendungszweck des Screenings evaluiert und festgelegt. Dieser Assay ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht IVD-zertifiziert und damit auf eine „research-use-only (RUO)“-Anwendung limitiert.

Zusammenfassend bedarf es vor allem von Seiten der Diagnostika-Hersteller noch erheblicher Bemühungen, um ein für den Zweck eines Screenings auf Typ-1-Diabetes IVD-zertifiziertes Dia-

gnostiksystem in Deutschland verfügbar zu machen. Zusätzlich müssen dafür auch neue Externe Kontrollmechanismen entwickelt und bereitgestellt werden, damit diese Diagnostik dann auch qualitätsgesichert umgesetzt werden kann.

Schaden

Screening kann auch zu Schaden führen. Drei Merkmale von Screening-Programmen führen gemeinsam dazu, dass Schäden bedeutender sind als häufig angenommen:

- Da die meisten gescreenten Personen die betreffende Erkrankung nicht haben, können mehr Menschen den physischen und psychischen Risiken des Screenings ausgesetzt sein als tatsächlich davon profitieren können.
- Da Screeningtests nicht zu 100% sensitiv oder spezifisch sind, wird es immer falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse geben. Die besonders lange und variable Latenz nach positivem Nachweis von Insel-Auto-Antikörpern hin zum Stadium 3 des Typ-1-Diabetes muss hier besonders berücksichtigt werden.
- Eine frühere Erkennung von Erkrankungen kann zu Überdiagnosen führen und damit zu Befunden, die der betroffenen Person zu Lebzeiten niemals geschadet hätten.

Erfassung von Zuständen ohne Krankheitswert im Kindesalter ohne informierte Einwilligung („Informed Consent“) der Betroffenen

Das Thema Screening im Kindesalter ohne informierte Einwilligung (Informed Consent) berührt zentrale ethische, rechtliche und gesundheitspolitische Fragen. Im Kindesalter können Kinder in der Regel nicht selbst rechtswirksam zustimmen. Daher übernehmen Eltern oder Sorgeberechtigte diese Rolle. Dennoch bleibt die Frage, unter welchen Bedingungen ein Screening ohne ausdrückliche, informierte Zustimmung vertretbar ist.

Grundprinzipien des Informed Consent

Die Grundprinzipien informierter Einwilligung sind ausreichende Information über Zweck, Nutzen und Risiken, Verständnis dieser Informationen, Freiwilligkeit der Entscheidung und Einwilligungsfähigkeit.

Bei Kindern ist die Autonomie eingeschränkt. Deshalb gilt:

- Eltern geben stellvertretend die Einwilligung,
- mit zunehmendem Alter soll das Kind entsprechend seiner Reife einbezogen werden,
- das Kindeswohl hat Vorrang vor elterlichen oder gesellschaftlichen Interessen.

Dennoch erscheint ein Screening im Kindesalter ohne Informed Consent vertretbar, da bereits viele Screenings im Kindesalter – etwa das Neugeborenen-Screening auf Stoffwechselerkrankungen oder das Hörscreening – routinemäßig durchgeführt werden.

Die Gründe dafür sind:

- hoher individueller Nutzen bei frühzeitiger Behandlung,
- Verhinderung schwerer, irreversibler Schäden,
- sehr geringe Risiken der Testverfahren,
- öffentliche Gesundheitsverantwortung.

Grundsätzliche Überlegungen zur medikamentösen Intervention bei Kindern und Jugendlichen

Die ethische Dimension bewegt sich im Spannungsfeld zwischen

- dem Recht des Kindes auf bestmögliche Gesundheit gegenüber dem Recht auf Selbstbestimmung.
- Zwangsmaßnahmen sind nur bei akuter Gefährdung zulässig und Typ-1-Diabetes mellitus ist eine gut behandelbare Erkrankung.
- Eine transparente Aufklärung über Nutzen und Risiken auch gegenüber dem Kind selbst ist unabdingbar, wobei Langzeit-Daten zur immunologischen Intervention bei Typ-1-Diabetes noch nicht vorliegen.

Als Fazit ergibt sich, dass ein Screening-Programm mit dem Ziel Frühstadien des Typ-1-Diabetes insbesondere im Kindes- und Jugendalter zu identifizieren, weit mehr ist als die spätere Verordnung einer Immunintervention. Sie erfordert daher eine bestmögliche medizinische Evidenz für die Wirksamkeit der Screening-Maßnahme, entwicklungspsychologische Sensibilität gegenüber den Betroffenen, eine Einbindung von deren Familie und dem Umfeld, die kontinuierliche Re-Evaluation der Screening-Maßnahme in Bezug auf Effizienz, Wirksamkeit und Sicherheit und eine gesundheitsökonomische Evaluation sowie deren Berücksichtigung.

Kapitel 3 Individueller gesundheitlicher Nutzen

Dieses Kapitel betrachtet die Vorhersage-Qualität für die Allgemeinbevölkerung, die Latenz bis zum Auftreten eines manifesten Diabetes, die Abwägung von Risikostadien vs. Erkrankungsstadien sowie die Möglichkeiten und den Nutzen einer potenziellen (therapeutischen) Intervention.

Vorhersage-Qualität für die Allgemeinbevölkerung

Insel-Auto-Antikörper Tests werden zur Erkennung diabetischer Autoimmunität eingesetzt. Die Tests sind technisch in Studien gut etabliert und ermöglichen den präsymptomatischen Nachweis der Insel-Autoimmunität, was mit einem erhöhten Risiko einhergeht, an Typ-1-Diabetes mellitus (T1D) zu erkranken. Bei Nachweis von zwei oder mehr Insel-Auto-Antikörpern beträgt in klinischen Studien bei normaler Glukosetoleranz (Stadium 1) das 5-Jahres-Risiko für T1D 44%, bei gestörter Glukosetoleranz (Stadium 2) beträgt es 75% [11, 14]. Stadium 3 des T1D entspricht den allgemein etablierten WHO-Kriterien für manifesten Diabetes mellitus ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$ ($\geq 48 \text{ mmol/mol}$) oder Nüchtern-Plasmaglukose $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) oder 2-Stunden Plasmaglukose $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) im oralen Glukosetoleranztest oder klassische Hyperglykämie-Symptome und Gelegenheits-Plasmaglukose $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) [15].

Die Prädiktion des Typ-1-Diabetes mittels Insel-Auto-Antikörper-Tests wurde bislang vorwiegend in genetisch vorselektionierten Individuen und Personen mit familiärer Vorbelastung für T1D untersucht, d. h. Personen mit deutlich erhöhtem *a priori* T1D-Erkrankungsrisiko [16, 17].

In der Allgemeinbevölkerung ist das T1D-Erkrankungsrisiko jedoch mindestens 15-fach niedriger [14], was aus mathemati-

schen Gründen (Bayes-Theorem) zu einer Verschlechterung des positiven Vorhersagewerts (PPV) bei gleicher Sensitivität und Spezifität führt. Es ist daher zu erwarten, dass die Diabetesprädiaktion ohne vorherige Risikoselektion in der Allgemeinbevölkerung weniger verlässlich (niedrigerer PPV) als in selektionierten Studienpopulationen möglich ist.

Entsprechend ist bei der Interpretation von Testergebnissen bei Kindern ohne vorherige genetische Selektion Vorsicht geboten. Für die Vorhersage-Qualität in der Allgemeinbevölkerung und die Latenz bis zum Auftreten eines manifesten T1D fehlen in Deutschland gegenwärtig noch Langzeitdaten. Für Kinder mit multiplen (= 2 oder mehr) Insel-Auto-Antikörpern ist das Risiko für Typ-1-Diabetes (Stadium 3) mit und ohne familiäre Vorbelastung ähnlich hoch [11, 14, 18, 19]. Bisherige Studien zeigen bei Kindern mit multiplen Insel-Auto-Antikörpern aus der Allgemeinbevölkerung ein kumulatives Risiko für Typ-1-Diabetes von ca. 60% nach 10 Jahren [18, 19].

Der sehr variable präsymptomatische Verlauf des T1D [20] und das in der Allgemeinbevölkerung sehr unterschiedliche Alter bei T1D-Manifestation mit einer Spanne vom frühen Kindes- bis ins Erwachsenenalter (mittleres T1D Manifestationsalter 32 Jahre) [21] erschweren es, valide Testbedingungen zu definieren. Nicht nur der Zeitpunkt des initialen Insel-Auto-Antikörpertests, sondern auch Anzahl und Timing der Wiederholungstests und die Integration der erforderlichen Nachuntersuchungen in die klinische Praxis über verschiedene Lebensphasen hinaus (Transition von der Pädiatrie in die Innere Medizin) stellen kritische Aspekte eines möglichen Antikörperscreenings außerhalb von klinischen Studien dar.

Als geeigneter Zeitpunkt für den Insel-Auto-Antikörper-Test im Kindesalter wird bei einmaliger Testung das Alter von drei Jahren, und bei zweimaliger Testung das Altersfenster von zwei bis vier Jahren sowie von sechs bis acht Jahren angesehen [6]. Jedoch schließt ein negativer Test das spätere Auftreten eines T1D nicht aus, wie eine populationsbasierte Studie zeigte, in der 28% pädiatrischer Patienten mit klinisch manifestem T1D retrospektiv keine Insel-Auto-Antikörper in der präsymptomatischen Phase aufwiesen [20].

Bezüglich der Nachverfolgung von Personen mit negativem Testergebnis oder mit nur einem positiven Insel-Auto-Antikörper besteht Unklarheit. Das gilt auch für circa 20% der Personen mit multiplen Insel-Auto-Antikörpern, für die in zwei Studien noch keine Nachuntersuchungen vorliegen [22, 23].

Latenz bis zum Auftreten eines manifesten T1D

Zum Zeitpunkt eines positiven ($n \geq 2$) Insel-Auto-Antikörper-Tests weisen Kinder in 80% der Fälle einen normalen Glukosestoffwechsel auf [22]. In der Nachbeobachtung von Insel-Auto-Antikörperpositiven Kindern aus der Allgemeinbevölkerung über mehr als 25 Jahre betrug in einer populationsbasierten Studie die Dauer der präsymptomatischen Phase, d. h. von Nachweis der Insel-Autoimmunität bis manifestem T1D, im Mittel 8,6 Jahre mit einer Spanne von < 1 Jahr bis > 20 Jahre [20].

Mit wiederholten Analysen alle 3 bis 6 Monate (HbA_{1c} , orale Glukosetoleranz, spezifische Antikörperbefunde) kann die Progression

zur symptomatischen Erkrankung genauer vorhergesagt werden [6, 11, 22, 24], allerdings mit Erhöhung von Aufwand und Kosten.

Die meisten Insel-Auto-Antikörper-Screening-Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung wurden bei Kindern durchgeführt, relativ wenige Daten liegen für Erwachsene vor. Eine Studie fand bei Erwachsenen eine Prävalenz für multiple Insel-Auto-Antikörper von 0,6% und für singuläre Insel-Auto-Antikörper von 4% [25]. Das Verschwinden eines initial positiven Antikörpers (inverse Serokonversion) ist bei singulären Antikörpern häufig und wurde in 33% (GADA) und 57% (IA-2A) beobachtet, sodass auch das Phänomen einer transienten Betazell-Autoimmunität existiert [20]. Eine inverse Serokonversion für multiple Insel-Auto-Antikörper ist seltener und wurde in bis zu 4% der Fälle beobachtet [26].

Die für das betroffene Individuum zentrale Frage, ob und wann sie bzw. er einen symptomatischen T1D entwickelt, kann auf Grundlage des Insel-Auto-Antikörpertests nicht mit hoher Sicherheit beantwortet werden [8, 14].

Abwägung von Risikostadien vs. Erkrankungsstadien

Die klassische Definition des Diabetes mellitus nach WHO-Kriterien beruht auf etablierten metabolischen Markern (Plasmaglukose und HbA_{1c}) in Verbindung mit möglichen klinischen Symptomen. Sie gilt einheitlich für alle Diabetesformen mit Ausnahme des Gestationsdiabetes.

Die Klassifikation des T1D wurde seit 2017 von der ADA und seit 2023 von der DDG dahingehend geändert, dass der Nachweis von positiven Insel-Auto-Antikörpern im Serum nun als Typ-1-Diabetes klassifiziert wird [15, 27].

Hierbei werden folgende 3 Stadien unterschieden (► **Abb. 1**)

- Stadium 1: mit mindestens zwei positiven Insel-Auto-Antikörpern und normalem Glukosestoffwechsel (präsymptomatisch, normoglykäm)
 - Stadium 2: mit mindestens zwei positiven Insel-Auto-Antikörpern und gestörter Glukosetoleranz (präsymptomatisch, dysglykäm)
 - Stadium 3: klinisch manifester Typ-1-Diabetes mellitus
- unterschieden. Durch die neue Stadieneinteilung wird die Grenze von Gesundheit und Krankheit insofern verschoben, als der alleinige Nachweis von Insel-Auto-Antikörpern bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen mit ungestörtem Glukosestoffwechsel nun bereits als Diabeteserkrankung angesehen wird.

Indem präsymptomatische Risikostadien als Erkrankungsstadien klassifiziert werden [8], verwandelt der prädiktive Test gesunde Personen in Patienten mit Typ-1-Diabetes – es kommt zur Vorverlagerung der Diabetesdiagnose in der Regel um mehrere Jahre. Die möglichen psychischen und sozialen Auswirkungen der früheren Diabetesdiagnose infolge des prädiktiven Antikörperscreenings müssen noch genauer untersucht werden. In der deutschen Frida-Studie bestand ein erhöhter Depressions-Score bei Müttern von Kindern mit positivem Testergebnis, der unter strukturierter multiprofessioneller Betreuung im Laufe eines Jahres rückläufig war [5]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit der psychosozialen Betreuung von Familien bei positivem Screening-Test.

Die normative Stadien-Einteilung des T1D ist gut geeignet, um Kohorten für klinische Studien zu identifizieren, jedoch ist nach Auffassung der internationalen TrialNet-Studiengruppe ihre An-

wendung in der klinischen Praxis begrenzt [14]. Erstens identifizieren Insel-Auto-Antikörper ein Erkrankungsrisiko, eine individuelle Prognose hinsichtlich der Geschwindigkeit der Progression zum klinisch manifesten T1D und somit der Zeitpunkt einer Behandlungsbedürftigkeit ist jedoch nicht möglich. Die Progressionsrate kann für einzelne Individuen beträchtlich variieren. Zweitens setzt die Stadien-Einteilung eine strukturierte Labordiagnostik voraus, eine direkte Messung der immunologischen Krankheitsaktivität oder der Betazell-Abnahme ist jedoch nicht möglich. Und schließlich können diskrete Krankheitsstadien nicht bei allen Individuen identifiziert werden [14]. Beispielsweise können Individuen (insbesondere Kinder unter 5 Jahren) im Stadium 1 direkt in die Krankheitsmanifestation fortschreiten, ohne dass die Periode gestörter Glukosetoleranz im Stadium 2 erfasst wird.

Die Kodierung präsymptomatischer Stadien des T1D nach ICD-10-GM ist seit 2026 möglich. Demnach erfasst der Code R76.80 das Stadium 1 des T1D und der Code R73.00 das Stadium 2 des T1D.

Die Entscheidung für oder gegen den Insel-Auto-Antikörper-Test erfordert eine sorgfältige individuelle Abwägung, da sowohl die Mitteilung eines positiven Testergebnisses als auch die Teilnahme an Nachuntersuchungen psychische und emotionale Auswirkungen haben kann [28, 29, 30, 31].

Möglichkeiten und Nutzen einer potenziellen (therapeutischen) Intervention

Eine frühe Diagnosestellung und Insulintherapie des klinisch manifesten T1D (Stadium 3 T1D) geht initial mit günstigeren Stoffwechselergebnissen einher [32, 33, 34]. Jedoch bestand fünf Jahre nach Diagnose kein Unterschied für Insulindosis [35, 36] und HbA_{1c} [36] zwischen Screening-Teilnehmenden und Nicht-Teilnehmenden. Eine Studie fand niedrigere HbA_{1c}-Werte bei Studienteilnehmenden vs. Nicht-Teilnehmenden [35]. Eine monozentrische Studie aus Hannover, bei einem Studienkollektiv mit sehr hohem Anteil (42%) an Studienteilnehmern mit Verwandten mit T1D, zeigt, dass bei Auftreten des Stadiums 3 des T1D die Stoffwechseldaten möglicherweise günstiger sind, wenn die Betroffenen vorher gescreent waren [37]. Die Ergebnisse dieser Studie könnten jedoch durch das monozentrische Studiendesign, den sehr hohen Anteil an Teilnehmern mit Verwandten mit T1D und der in dieser Studie ungewöhnlich hohen Ketoazidoserate in Hannover (46% in Hannover vs. bundesweit 25% im DPV-Datenpool im März 2026 aus 232 Zentren) verzerrt sein [37].

Ob sich der Langzeitverlauf der Erkrankung bei Personen mit früher vs. später Therapie unterscheidet, muss noch eingehend untersucht werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es eine erhebliche Heterogenität im natürlichen Verlauf des T1D auch nach Manifestation gibt [38], die entweder biologisch oder durch verfügbare Ressourcen (Gesundheitssystem) bedingt ist.

Bei der Interpretation von Screening-Resultaten müssen systematische Fehler (Bias) beachtet werden. Dabei ist u. a. zu berücksichtigen, dass langsam progrediente Krankheitsverläufe, die mit einer besseren Prognose einhergehen können, im Screening einfacher zu erfassen sind als rapid progressive Verläufe (Length-time-Bias), und die Zeit, um die die Diagnose durch die Früherkennung vorgezogen wird (Lead-time-Bias).

Die verfügbare Evidenz zur Effektivität einer präsymptomatischen Insulintherapie im Vergleich zum symptomatischen Therapiestart im Hinblick auf den Langzeitverlauf und die Häufigkeit von Hypoglykämien und diabetes-spezifische Komplikationen ist derzeit noch unzureichend. Eine Evaluation, ob durch Insel-Auto-Antikörper-Tests relevante Endpunkte auf Populationsebene verbessert werden, steht derzeit aus.

Die gegenwärtigen Therapieoptionen des manifesten T1D haben in den letzten Jahren eine wesentliche Verbesserung erfahren. Populationsbasierte Studien in Deutschland konnten zeigen, dass die Therapie des T1D mit Einsatz von Insulinpumpen, kontinuierlicher Glukosemessung und automatisierter Insulindosierung effizient und gut umsetzbar ist [39, 40, 41].

Der Nutzen prädiktiver Insel-Auto-Antikörper-Tests ist letztlich eng verbunden mit dem übergeordneten Ziel der Typ-1-Diabetesprävention bei identifizierten Hochrisikoindividuen – er wird als besonders hoch angesehen, wenn Therapien zur Prävention des T1D zur Verfügung stehen [42]. Während bei der Prädiktion des T1D in den letzten Jahrzehnten wesentliche Ziele erreicht wurden, ist die Entwicklung sicherer und effektiver Interventionsstrategien bei T1D trotz intensiver Forschung weniger erfolgreich. Zahlreiche immunologische, diätetische und andere Interventionsstrategien wurden in klinischen Trials geprüft [11], eine Prävention des T1D ist beim Menschen jedoch noch nicht möglich.

Die begrenzte Wirksamkeit präventiver Therapien unterstreicht den Bedarf an einem umfassenden mechanistischen Verständnis der humanen T1D-Pathogenese. Aus grundlagenwissenschaftlicher Perspektive liegt ein vielversprechender Fokus auf selektiven, hochpräzisen und damit risikoarmen Immunmodulationen. Da aktuelle tierexperimentelle Modelle die humane Erkrankung nur unzureichend abbilden, sollten verstärkt neuartige humanbasierte Modellsysteme entwickelt und angewendet werden.

Aktuell steht mit Teplizumab ein non-selektiver Anti-CD3-Antikörper mit immunsuppressiver Wirkung zur klinischen Anwendung außerhalb von Studien zur Verfügung. Hierdurch konnte im Stadium 2 des T1D in einem Hochrisiko-Kollektiv (früher Diagnosezeitpunkt, familiäre Vorbelastung, multiple Insel-Auto-Antikörper) die Diabetesmanifestation im Mittel um 24 [7] bzw. 32 [43] Monate verzögert werden. Der klinische Effekt von Teplizumab belegt die prinzipielle Modulierbarkeit des Krankheitsverlaufs durch auf das Immunsystem abzielende Interventionen. Gleichzeitig wird deutlich, dass grundlegende Fragen zur optimalen Zielstruktur, zur Selektivität und Spezifität sowie zum Zeitpunkt der Intervention zukünftiger Therapieansätze weiterhin offenbleiben.

Die Entwicklung und klinische Prüfung risikoarmer, selektiver und effektiver Substanzen zur langanhaltenden Verzögerung oder Prävention des symptomatischen T1D besitzt weiterhin eine hohe Priorität in der klinischen und insbesondere auch in der translationalen Grundlagenforschung.

Im Rahmen von klinischen Studien ist der Einsatz von Insel-Auto-Antikörper-Tests essenziell, um Personen in einem T1D-Frühestadium zu identifizieren und für eine Teilnahme an pharmakologischen Interventionen zu gewinnen. In dem ärztlichen Beratungsgespräch, das vor Durchführung eines Antikörperscreenings als obligat ange-

sehen wird, sollte ausführlich über die mögliche Teilnahme an aktuellen T1D-Präventionsstudien informiert werden.

Kapitel 4 Auswirkungen eines Screenings auf die Ketoazidose-Häufigkeit bei Manifestation

Unterscheidung von positiv und negativ Getesteten innerhalb und außerhalb der Studien

Eine Ketoazidose kann in Folge des Insulinmangels bei Typ-1-Diabetes entstehen, wenn klinische Krankheitssymptome nicht rechtzeitig erkannt werden und sich die erforderliche Therapie hierdurch verzögert. In Deutschland liegt die Ketoazidose-Häufigkeit bei T1D-Manifestation zwischen 20% [44] und 25% [45] und somit im internationalen Vergleich (15% bis 70%) [46] relativ niedrig.

Die Ketoazidoserate konnte in Studien durch ein Screening auf Insel-Auto-Antikörper in Verbindung mit einem strukturierten Nachsorgeprogramm bei positiv getesteten Individuen signifikant gesenkt werden [19]. Dabei hatten Personen mit positiven Insel-Auto-Antikörpern, die an regelmäßigen Nachuntersuchungen teilnahmen, bei T1D-Manifestation eine Ketoazidose-Häufigkeit von $\leq 5\%$ [5, 23, 47].

Jedoch hatten positiv getestete Personen, die nicht an Nachuntersuchungen teilnahmen, Ketoazidoseraten zwischen 21% und 25% [5, 23, 47]. Diese Beobachtung legt nahe, dass die Reduktion der Ketoazidose durch die Teilnahme an strukturierten Betreuungsprogrammen bestimmt wird, z. B. durch Erhöhung der Awareness für Frühsymptome der Erkrankung. Ähnliche Effekte wurden bei der Stuttgarter [48] und anderen Diabetes-Awareness-Kampagnen [49] beobachtet. Auch die niedrige Ketoazidoserate bei Zweiterkrankten in Familien mit bereits einem T1D-Patienten unterstützt diese Beobachtung [32].

Getestete Personen, die trotz negativem Test einen T1D entwickelten, zeigten bei Erstmanifestation eine Ketoazidose-Häufigkeit von 25% bis 26% [5, 47]. Innerhalb der Studien hatten 28% der Personen mit klinischer Diagnose T1D einen falsch-negativen Befund zum Zeitpunkt der Testung [20].

Eine aktuelle deutschlandweite Analyse zeigt bisher keine Unterschiede für die Ketoazidose-Häufigkeit bei T1D-Manifestation zwischen Regionen mit und ohne Insel-Auto-Antikörper-Screening [50]. Die lange Latenz der präsymptomatischen Phase könnte dazu beitragen, dass sich der Effekt der initialen Aufklärung mit der Zeit abschwächt. Die Ablehnung langjähriger Nachuntersuchungen oder ein negativer Insel-Auto-Antikörper-Test zum Zeitpunkt des Screenings führt dazu, dass die Ketoazidose-Häufigkeit bei diesen Personen hoch bleibt. Ketoazidosen treten auch außerhalb des diagnostischen Fensters vor allem bei Kleinkindern < 3 Jahre auf [50], die in 40% [51] bis $> 80\%$ [23] eine Ketoazidose bei T1D-Manifestation entwickeln.

Kapitel 5 Screening unter gesundheitsökonomischen Aspekten

Status quo

Der Typ-1-Diabetes (T1D) stellt nicht nur eine erhebliche individuelle Krankheitslast dar, sondern ist auch mit relevanten direkten und indirekten Kosten für das Gesundheitssystem verbunden.

Die Literatur zu genauen Kostendaten zum T1D in Deutschland ist insgesamt eingeschränkt. Eine Kostenanalyse aus dem Jahr 2000 ergab durchschnittliche Gesamtkosten von etwa 2611 Euro pro Patientenjahr. Den größten Anteil daran hatten die Selbstmessung des Blutzuckers (37%), Krankenhausaufenthalte (26%) sowie Insulin (21%). Weitere Kosten entfielen auf die ambulante Versorgung (9%), Injektionszubehör und Glucagon-Sets (7%) [52].

Eine Datenbankanalyse für den Zeitraum von 2000 bis 2008 zeigte durchschnittliche bereinigte Jahresbehandlungskosten für blutzuckersenkende Therapie in Höhe von 1512 Euro für die Insulintherapie mit Glargin und 1308 Euro für die Therapie mit NPH-Insulin [53].

Besonders deutlich steigen die Kosten bei Komplikationen: Bei Kindern mit Diabetes, die eine diabetische Ketoazidose (DKA) erlitten, lagen die diabetesbedingten Kosten bis zu 3,6-mal höher als bei Kindern ohne DKA. Die jährlichen Gesamtkosten betragen dabei 3330€ (95%-KI: 3292–3368) ohne DKA, 6935€ (95%-KI: 6627–7244) bei einer DKA sowie 10728€ (95%-KI: 9813–11644) bei zwei oder mehr Ketoazidose-Episoden [54].

Eine Modellierung jährlicher Gesundheitskosten pro Person schätzt auf Basis des Referenzjahres 2010 in Abhängigkeit von verschiedenen Kostensteigerungsszenarien für das Jahr 2040 6581 Euro in einem realistischen Szenario sowie 12057 Euro in einem extremen Szenario für Typ-1-Diabetes [55].

Im Sinne der WHO-Kriterien nach Wilson und Jungner ist zu prüfen, ob die Kosten der Fallfindung einschließlich Diagnostik und Nachsorge in einem angemessenen Verhältnis zum gesundheitlichen Nutzen stehen. Ebenso stellt sich die Frage, ob die hierfür erforderlichen Versorgungsstrukturen langfristig und nachhaltig bereitgestellt werden können.

Kostenstruktur und zeitlicher Aufwand eines populationsbasierten Screenings

Ein bevölkerungsweites Screening auf Insel-Auto-Antikörper wäre keine isolierte diagnostische Maßnahme, sondern eine komplexe Versorgungsintervention. Es würde mehrere aufeinander aufbauende Schritte umfassen:

1. Durchführung des Screenings
2. Bestätigungsdiagnostik bei positivem Befund
3. Ergebnismitteilung und -dokumentation
4. strukturierte Langzeitüberwachung
5. ärztliche Beratung und psychosoziale Begleitung
6. Therapie

Zudem sind patientenseitige Aufwände für Betroffene und Betreuungspersonen zu berücksichtigen, wie z. B. Zeitinvestitionen in Schulung und Monitoring oder mögliche Einkommensverluste.

Der gesundheitliche Nutzen eines Screenings, insbesondere die Reduktion der Ketoazidose-Häufigkeit, ist eng an eine strukturierte Nachverfolgung gebunden. Diese würde regelmäßige metabolische Kontrollen, Beratungsgespräche sowie psychosoziale Unterstützung umfassen.

Auch die zeitlichen Ressourcen stellen einen zentralen Faktor für die Implementierung und Skalierbarkeit eines populationsbasierten Screenings dar. Im US-amerikanischen ASK-Programm betrug die durchschnittliche Gesamtzeit pro gescreentem Kind 17,4 Minuten [56]. Diese setzte sich aus mehreren Einzelschritten zusammen: Für die Rekrutierung, welche die Ansprache von Familien im Wartebereich umfasste, um ihnen den Zweck des Screenings zu erläutern, wurden im Mittel 3,5 Minuten benötigt. Für die Einwilligung wurden 3 Minuten und für den Fragebogen 5,5 Minuten benötigt. Die Probenentnahme nahm durchschnittlich 5,6 Minuten in Anspruch. Laut McQueen et al. 2020 [56] beinhaltete die Rekrutierung die „Beratung“ vor dem Screening. Weitere Positionen zur ärztlichen Beratung/Aufklärung wurden in der Studie nicht quantifiziert.

In der Fr1da-Studie wurden die zeitlichen Aufwände für die einzelnen Screening-Schritte ebenfalls erhoben [57]. Für die Einwilligung betrug die durchschnittliche Dauer 5,14 Minuten. Die kapillare Blutentnahme nahm im Mittel etwa 3,73 bis 4 Minuten in Anspruch. Für das Verpacken der Proben wurden durchschnittlich 4,90 Minuten benötigt. Die venöse Blutentnahme dauerte im Mittel zwischen 6,61 und 7,35 Minuten. Die Mitteilung eines negativen Screening-Ergebnisses erforderte durchschnittlich 2,08 bis 4,32 Minuten. Deutlich zeitintensiver war die ärztliche Kommunikation eines positiven Ergebnisses mit durchschnittlich 11,18 Minuten.

Number Needed to Detect/Screen und Kosten pro vermiedenes Ereignis

Zur Einordnung eines populationsbasierten Screenings auf Insel-Auto-Antikörper sind insbesondere die Kennzahlen Number Needed to Detect (NND) und Number Needed to Screen (NNS) von zentraler Bedeutung.

Während die NND die diagnostische Effizienz eines Screenings beschreibt, gibt die NNS an, wie viele Personen gescreent werden müssen, um ein unerwünschtes klinisches Ereignis im vorliegenden Kontext eine diabetische Ketoazidose (DKA) zu verhindern.

Daten aus der deutschen Fr1da-Studie [5] liefern Kennzahlen für den hiesigen Versorgungskontext. In einer Kohorte von über 90632 Kindern im Alter zwischen 1,75 und 6 Jahren wurden bei 0,31 % der Teilnehmer multiple Insel-Auto-Antikörper (≥ 2 Autoantikörper) nachgewiesen. Ein Typ-1-Diabetes im Stadium 1 wurde bei 0,22 %, im Stadium 2 bei 0,02 % und im Stadium 3 bei 0,03 % der Kinder diagnostiziert.

Daraus ergeben sich folgende NND-Werte: Für den Nachweis multipler Insel-Auto-Antikörper liegt die NND bei etwa 323, für Stadium 1 bei etwa 455, für Stadium 2 bei etwa 5000 und für ein asymptomatisch detektiertes Stadium 3 bei etwa 3300.

Für die Berechnung der NNS zur Verhinderung einer Ketoazidose im Vergleich zum Nicht-Screening wurde angenommen, dass nur ein kleiner Anteil der gescreenten Gesamtpopulation ein relevantes Risiko für das Auftreten einer DKA aufweist, nämlich jene

Kinder, die multiple Insel-Auto-Antikörper entwickeln und im weiteren Verlauf zu einem klinisch manifesten Typ-1-Diabetes (Stadium 3) progredieren.

Zur Abschätzung der NNS zur Verhinderung einer Ketoazidose wurden folgende Kennzahlen zugrunde gelegt: eine Prävalenz multipler Insel-Auto-Antikörper von etwa 0,3 %, eine Progressionsrate zu einem klinisch manifesten symptomatischen Typ-1-Diabetes (Stadium 3 mit potenziellem Auftreten einer DKA) von etwa 30 %, eine DKA-Rate bei Manifestation ohne Screening von etwa 28 % sowie eine DKA-Rate unter strukturiertem Monitoring von etwa 3–5 % [58, 59, 60]. Durch das Screening kann die DKA-Rate in dieser Gruppe um etwa 25 Prozentpunkte reduziert werden. Daraus ergibt sich eine Number Needed to Screen von rund 4400 entspricht. Es müssen etwa 4400 Kinder gescreent werden, um eine Ketoazidose zu verhindern.

Legt man Screening-Kosten von etwa 21,73 € pro Kind in der Routine zugrunde, wie sie in der Fr1da-Studie berichtet wurden, ergeben sich reine Screening-Kosten von rund 96500 € pro verminderter Ketoazidose. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Berechnung ausschließlich die initialen Screening-Kosten umfasst und die Kosten der langfristigen Nachverfolgung und Betreuung nicht berücksichtigt.

Übersicht der Literatur zur Kosteneffektivität [53]

Mehrere Studien haben die Kosten und Kosteneffektivität verschiedener Screening-Strategien für Typ-1-Diabetes untersucht. In Deutschland liefern Karl et al. (2022) im Rahmen der Fr1da-Studie von Ziegler et al. (2020) in Bayern gesundheitsökonomische Daten zum studienbasierten Insel-Auto-Antikörper-Screening [57]. Die Kosten pro gescreentem Kind lagen bei 28,17 € innerhalb der Studie und bei 21,73 € in der Standardversorgung. Die Kosten pro identifiziertem Fall betragen 9117 € (Studie) beziehungsweise 7035 € (Standardversorgung).

Ähnliche Ansätze wurden in den USA im Rahmen der „Autoimmunity Screening for Kids“ (ASK)-Studie (2022) in Colorado untersucht. Auch hier wurde ein Insel-Auto-Antikörper-Screening durchgeführt. Die Kosten pro gescreentem Kind betragen 47 US-Dollar innerhalb der Studie im Vergleich zu 141 US-Dollar im Routine-Setting [56]. Die Kosten pro Fall lagen bei 4700 US-Dollar (Studie) gegenüber 14000 US-Dollar im Routinemodell. Die Analyse zeigte, dass das Screening kosteneffektiv sein kann, allerdings nur unter bestimmten Bedingungen: Neben einer Reduktion der diabetischen Ketoazidose (DKA) um etwa 20 % ist auch eine leichte, aber langfristig anhaltende Verbesserung des HbA_{1c} (um etwa 0,1 %) entscheidend. Die Vermeidung von DKA allein reicht nicht aus; vielmehr tragen auch Lebensqualitätsgewinne durch mildere Krankheitsverläufe sowie reduzierte Krankenhausaufenthalte wesentlich zur Kosteneffektivität bei.

Für England und Wales untersuchten Pollard et al. (2025) in einem Modell ein hypothetisches bevölkerungsweites Screening mit einer angenommenen Reduktion der DKA-Rate um 80 % [61]. Die Analyse ergab, dass die Kosten pro gescreentem Kind maximal 3,17 £ betragen dürften, um unter der vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) definierten Schwelle von 20000 £ pro QALY zu bleiben. Durch zusätzliche Verbesserungen im HbA_{1c} steigt der akzeptable Kostenrahmen auf etwa 23 bis 56 £ pro Kind.

In Australien verglichen Chen et al. (2025) auf Basis von Bell et al. (2024) drei unterschiedliche Screening-Strategien [62, 63]: genetisches Screening mittels Neugeborenen-Blutstropfen, genetisches Screening über Speicheltests sowie populationsweite Insel-Auto-Antikörper-Tests. Die Kosten pro entdecktem Fall lagen bei 634 700 AUD für die Neugeborenen Strategie, 715 365 AUD für den Speicheltest und 622 774 AUD für das populationsweite Insel-Auto-Antikörper-Screening. Hinsichtlich der Kosteneffektivität ergaben sich Werte von 51 782 AUD pro QALY (sowie 12 447 AUD pro verhinderter DKA) für die Neugeborenen Strategie, 86 540 AUD pro QALY (21 925 AUD pro verhinderter DKA) für den Speicheltest und 111 776 AUD pro QALY (21 190 AUD pro verhinderter DKA) für das Insel-Auto-Antikörper-Screening. Insgesamt zeigte sich die genetische Risikostratifizierung insbesondere über Neugeborenen-Screening als die kosteneffektivste Strategie pro QALY.

Schließlich analysierten Mital et al. (2026) in Kanada verschiedene Screening-Ansätze, darunter ein einmaliges Screening in der Allgemeinbevölkerung im Alter von vier Jahren sowie wiederholte Screenings im Alter von zwei und sechs Jahren, sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Kindern mit familiärer Vorbelastung [64]. Die Ergebnisse zeigen, dass durch häufigeres oder breiter angelegtes Screening zwar mehr Fälle identifiziert werden können, dies jedoch mit deutlich höheren Kosten verbunden ist. Konkret lagen die zusätzlichen Kosten bei 11 383 CAD pro Fall für das Screening im Alter von vier Jahren und bei 25 923 CAD pro Fall für die Screenings im Alter von zwei und sechs Jahren.

Basierend auf den bisherigen gesundheitsökonomischen Analysen lässt sich die Kosteneffektivität eines Screenings nicht abschließend beurteilen. Diese hängt über die Vermeidung von Ketoazidosen hinaus (u. a.) von der langfristigen Stoffwechselentwicklung und etwaiger Komplikationen, dem Einfluss auf Lebensqualität, den Kosten der Versorgungsstrukturen ab. Die ökonomische Bewertung bleibt mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Die anderen Kapitel dieses Positionspapiers zeigen, dass die Patientenpfade nach positivem Screening sehr variabel sind. Zu bedenken sind insbesondere die Testsicherheit, mögliche Verzerrungen durch Lead-time- und Length-time-Bias, die Heterogenität von Progredienz und Latenz, Teilnahmeraten an Monitoring- und Nachsorgeprogrammen sowie praktische und monetäre Unterschiede zwischen Studienbedingungen und Versorgungsrealität. Eine Implementierung setzt voraus, dass diagnostische Verfahren, Beratungs- und Nachsorgestrukturen, personelle und labormedizinische Kapazitäten sowie eine fortlaufende Evaluation von Nutzen, Schaden und Kosten im deutschen Versorgungskontext gewährleistet sind.

Kapitel 6 Ethische Stellungnahme

In ethischer Hinsicht geht es um das Spannungsfeld zwischen kluger Vorsorge für die Zukunft und der Ermöglichung eines guten Lebens in der Gegenwart. Eine besondere Herausforderung stellt die Latenzphase zwischen Insel-Auto-Antikörper-Nachweis und klinischem Erkrankungsbeginn dar, denn diese kann zwischen wenigen Monaten und 20 Jahren betragen [65].

Diese Latenz ist das Problem einer etwaigen Screening-Methode, denn würde man ein Screening einführen, wäre damit die Botschaft verbunden, dass es in jedem Fall besser ist, zu wissen als

nicht zu wissen. Im Einzelfall kann es durchaus hilfreich, ja geboten sein, einen Insel-Auto-Antikörper-Test vorzunehmen, aber wenn man ihn als Screening-Methode einfach als grundsätzlich sinnvoll erklärt, dann blendet man die Ambivalenz des Testes aus, denn der Test kann sowohl Handlungssicherheit geben als auch Verunsicherung bedeuten. Diese Ambivalenz gilt es, ernst zu nehmen.

Mehr zu wissen, wird landläufig konnotiert mit Entlastung, Entängstigung, Inkontrollnahme. Diese Konnotationen bleiben allerdings einseitig, und dies gilt insbesondere beim Insel-Auto-Antikörper-Test, denn das daraus geschaffene prädiktive Wissen entfaltet sowohl eine klarheitsstiftende als auch eine vulnerabilisierende Wirkung. Das prädiktive Wissen macht verletzlich, weil es eben nicht nur Handlungssicherheit geben, sondern genauso Verunsicherung hervorrufen und damit das Lebensgefühl verändern kann. Die vulnerabilisierende Wirkung liegt darin, dass der Test das Lebensgefühl der Unbefangenheit antasten und damit eine psychisch labilisierende Wirkung entfalten kann. So wird deutlich, dass das prädiktive Wissen nicht nur eine Optionserweiterung oder eine Potenzierung von Handlungsmacht bedeutet, sondern es kann zugleich auch Unsicherheit auslösen und dem unbefangenen Miteinander im Wege stehen, weil der Test das Kind mit einer neuen Identität versieht, nämlich mit der Identität eines Lebens in Krankheitserwartung.

Der Insel-Auto-Antikörper-Test ist Information und Transformation zugleich. Mit der Testung wird ein Eingriff in das Selbstbild des betreffenden Kindes vorgenommen. Der Test verwandelt eben die Selbstwahrnehmung und mit ihr zugleich auch die Fremdwahrnehmung des Kindes. Das prädiktive Wissen hat eine Verwandlungsmacht, indem es einen Statuswechsel herbeiführt. Mit dem Test wird das gesunde Kind zu einem potenziell kranken Kind, ja mehr noch, es wird zu einem präsymptomatisch kranken Kind und wird damit tendenziell anders gesehen und behandelt als andere Kinder.

Der Test verändert von jetzt auf nachher alles, und deswegen muss der Test eingebettet werden in eine Kultur der Behutsamkeit, in eine Kultur umsichtiger Herangehensweisen, die es notwendig erscheinen lassen, die wirklichkeitsverändernde Kraft des Testes einzufangen in eine Beratungspraxis, die die beschriebene Ambivalenz des prädiktiven Wissens ernst nimmt und sie durch umsichtige Gespräche bewältigt. Es gibt eben sowohl ein Recht auf Wissen als auch ein Recht auf Nichtwissen, und Letzteres ist nicht weniger wichtig als Ersteres. Am Ende können nur die Eltern wissen, wie sie ihrem Kind besser gerecht werden können, und es gilt, ihnen dabei zu helfen, eine für ihr Kind gute Entscheidung zu treffen.

Daraus wird deutlich, dass es in dieser so vulnerablen Grundsituation der Kinder und deren Familien keine übersteigerte Routinisierung geben darf. Solch diffizile Situationen, denen eine Vulnerabilisierungsgefahr immanent ist, kann man nur mit besonderer Umsicht, mit Feinsinn und mit Gespür für die Besonderheit der jeweiligen Biografie und Familie begegnen. Es bedarf einer individuellen Klärung innerhalb einer gelingenden Beziehungsmedizin, um eine gute Entscheidung gemeinsam herbeizuführen. Worin diese liegen mag, kann nicht allgemein entworfen, sondern nur individuell erschlossen werden, durch einfühlsame Gespräche.

Kapitel 7 Resümee und Ausblick

Dieses Positionspapier der DDG zur Bewertung eines Insel-Auto-Antikörper-basierten Screenings auf Typ-1-Diabetes (T1D) beleuchtet mögliche Konsequenzen der Ausweitung eines solchen Screeningangebots für die Allgemeinbevölkerung unter Berücksichtigung der Ergebnisse vorangegangener und laufender Studien. Viele dieser Ergebnisse stammen nicht aus Studien an der Allgemeinbevölkerung, sondern bedingt aus der Entwicklung von Wissenschaftsschwerpunkten und der dabei gewonnenen Evidenz aus Studien mit ausgewählten Populationen mit einem a priori erhöhten T1D-Risiko. Für den Kontext in Deutschland sind dabei Daten aus Studien wie Fr1da und verwandten Studien von Belang, die kontinuierlich weitere und zusätzliche Daten liefern.

Allerdings könnten die Ergebnisse dieser Studien durch das teils monozentrische Studiendesign, den hohen Anteil an Teilnehmern mit Verwandten mit T1D und hohe Ketoazidoseraten verzerrt sein [37].

Auch aus diesem Grund wird in diesem Positionspapier derzeit keine eindeutige Empfehlung für ein solches populationsbezogenes Screening ausgesprochen. Hinzu kommen offene Fragen, die die viel umfangreichere Implementierung von standardisierten, qualitätsgesicherten, zertifizierten Testsystemen in einem Rahmen außerhalb von bisherigen Studien betreffen, aber auch die Fragen des sehr heterogenen Verlaufs vom Stadium 1 bis Stadium 3 des Typ-1-Diabetes sowie gesundheitsökonomische und ethische Fragen, die hier angesprochen sind.

Diese offenen Fragen sollen eine vertiefende Reflexion des Themas ermöglichen und dazu dienen, Grundlagenforschung, klinische Forschung und Versorgungsforschung weiter so auszurichten, zu stärken und zu verzahnen, dass sich hieraus weiterführende Erkenntnisse und Evidenz entwickeln können. In diesem Zusammenhang ist ein aktuelles europäisches Konsenspapier des EDENT1FI-Konsortiums erwähnenswert, das Entwicklungsschritte (eine „roadmap“) zur Entwicklung eines allgemeinen Screenings für T1D propagiert [66]. Bei den dort geschilderten Entwicklungsschritten sind bereits im Vorfeld vor einer Einführung eines Screenings etliche Maßnahmen vorgeschlagen, die bei uns noch nicht etabliert und umgesetzt sind, als wichtigster Punkt: die Wissensvermittlung und Edukation aller Beteiligten bezüglich einer frühen T1D-Erkennung.

Das Positionspapier steht so ganz in der Mission der DDG „Diabetes erforschen, behandeln, verhindern“.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte in Verbindung mit diesem Positionspapier bestehen.

Literatur

- [1] Stahl-Pehe A, Holl RW, Rosenbauer J. Diabetes im Kindes- und Jugendalter: Prävalenz und Inzidenz in Deutschland. *Kinder- und Jugendmed* 2025; 25 (4): 222–228
- [2] Robert Koch Institut (RKI). Diabetes Surveillance. Zugriff am 28.05.2026 unter: <https://diabsurv.rki.de/>. 2024
- [3] American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): 27–49. doi:10.2337/dc26-S002
- [4] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), ICD-10-GM, 2025. Zugriff am 28.05.2026 unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2025/index.htm>
- [5] Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Antibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 2020; 323 (4): 339–351
- [6] Bonifacio E, Ziegler AG. Type 1 diabetes risk factors, risk prediction and presymptomatic detection: Evidence and guidance for screening. *Diabetes Obes Metabol* 2025; 27 (Suppl. 6): 28–39. doi:10.1111/dom.16354
- [7] Herold KC, Bundy BN, Long SA et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *New Engl J Med* 2019; 381 (7): 603–613. doi:10.1056/NEJMoa1902226
- [8] Beran D, Bandini A, Bosi E et al. Type 1 diabetes screening: need for ethical, equity, and health systems perspective. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13 (3): 175–176. doi:10.1016/S2213-8587(25)00029-4
- [9] Weltgesundheitsorganisation (WHO). Vorsorgeuntersuchungen und Screening: ein kurzer Leitfaden. Wirksamkeit erhöhen, Nutzen maximieren und Schaden minimieren. Regionalbüro für Europa 2020. Zugriff am 28.05.2026 unter: <https://www.who.int/europe/de/publications/item/9789289054782>
- [10] Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization 1968. Zugriff am 28.05.2026 unter: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/762f0d2f-4225-46df-b060-c39b37b9d76d/content>
- [11] Haller MJ, Bell KJ, Besser RE] et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr* 2024; 97 (6): 529–545
- [12] Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und der Entscheidung 2010/227/EU der Kommission
- [13] Amoroso M, Achenbach P, Powell M et al. 3 Screen islet cell autoantibody ELISA: A sensitive and specific ELISA for the combined measurement of autoantibodies to GAD (65), to IA-2 and to ZnT8. *Clin Chim Acta* 2016; 462: 60–64. doi:10.1016/j.cca.2016.08.013
- [14] Sims EK, Besser RE], Dayan C et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes* 2022; 71 (4): 610–623. doi:10.2337/dbi20-0054
- [15] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. AWMF-Registernummer 057–013, Version 5.1, 2023
- [16] Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10 (8): 589–596. doi:10.1016/S2213-8587(22)00141-3
- [17] Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309 (23): 2473–2479. doi:10.1001/jama.2013.6285
- [18] Till AM, Kenk H, Rjasanowski I et al. Autoantibody-defined risk for Type 1 diabetes mellitus in a general population of schoolchildren: results of the Karlsburg Type 1 Diabetes Risk Study after 18 years. *Diabet Med* 2015; 32 (8): 1008–1016. doi:10.1111/dme.12677
- [19] Franceschi R, Mozzillo E, Marigliano M et al. Impact of screening programmes for type 1 diabetes in youth: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2026; 43 (5): e70236. doi:10.1111/dme.70236
- [20] Knip M, Korhonen S, Kulmala P et al. Prediction of type 1 diabetes in the general population. *Diabetes Care* 2010; 33 (6): 1206–1212. doi:10.2337/dc09-1040

- [21] Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10 (10): 741–760
- [22] Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F et al. Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening. *Diabetologia* 2022; 65 (12): 2121–2131. doi:10.1007/s00125-022-05780-9
- [23] Sooy M, Pyle L, Alonso GT et al. Lower Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis in Research Participants Monitored for Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; 110 (1): e80–e6. doi:10.1210/clinem/dgae158
- [24] Phillip M, Achenbach P, Addala A et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia* 2024; 47 (8): 1276–1298
- [25] Pauley ME, Simmons KM, Dong F et al. Prevalence of Islet Autoantibodies in Adults Without Diabetes. *J Endocr Soc* 2025; 9 (8): bvaf09
- [26] So M, O'Rourke C, Bahnson HT et al. Autoantibody Reversion: Changing Risk Categories in Multiple-Autoantibody-Positive Individuals. *Diabetes Care* 2020; 43 (4): 913–917. doi:10.2337/dc19-1731
- [27] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer 057–016. Version 4, 2023
- [28] O'Donnell HK, Rasmussen CG, Dong F et al. Anxiety and Risk Perception in Parents of Children Identified by Population Screening as High Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2023; 46 (12): 2155–2161. doi:10.2337/dc23-0350
- [29] Maio G. Die Ambivalenz prädiktiven Wissens. *Monatsschr Kinderheilkd* 2025; 173: 1–2
- [30] Karges B, Blankenstein O, vdB T et al. Screening auf Typ-1-Diabetes: Vor- und Nachteile von Insel-Autoantikörper-Tests in der Allgemeinbevölkerung. *Kinder- und Jugendarzt* 2024; 55: 1–6
- [31] Karges B, Blankenstein O, Holl RW et al. Populationscreening auf Inselautoantikörper? *Monatsschr Kinderheilkd* 2025; 173: 1–5
- [32] Karges B, Prinz N, Placzek K et al. A Comparison of Familial and Sporadic Type 1 Diabetes Among Young Patients. *Diabetes Care* 2021; 44 (5): 1116–1124
- [33] Hummel S, Carl J, Friedl N et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia* 2023; 66 (9): 1633–1642
- [34] Hammersen J, Tittel SR, Kamrath C et al. Clinical Outcomes in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes With Early Versus Late Diagnosis: Analysis From the DPV Registry. *Diabetes Care* 2024; 47 (10): 1808–1817
- [35] Lundgren M, Jonsdottir B, Elding Larsson H et al. Effect of screening for type 1 diabetes on early metabolic control: the DiPiS study. *Diabetologia* 2019; 62 (1): 53–57
- [36] Winkler C, Schober E, Ziegler AG et al. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 2012; 13 (4): 308–313. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00829.x
- [37] Kordonouri O, Niemeyer M, Marquardt E et al. Protection through early knowledge: clinical onset of type 1 diabetes in children and adolescents with and without early T1D detection programmes. *BMC Pediatr* 2026; 26 (1): 283
- [38] Sherr JL, Schwandt A, Phelan H et al. Hemoglobin A1c Patterns of Youth With Type 1 Diabetes 10 Years Post Diagnosis From 3 Continents. *Pediatrics* 2021; 148 (2): e2020048942
- [39] Karges B, Schwandt A, Heidtmann B et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA* 2017; 318 (14): 1358–1366
- [40] Karges B, Tittel SR, Bey A et al. Continuous glucose monitoring versus blood glucose monitoring for risk of severe hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11 (5): 314–323
- [41] Karges B, Rosenbauer J, Stahl-Peche A et al. Hybrid closed-loop insulin therapy and risk of severe hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis in young people (aged 2–20 years) with type 1 diabetes: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13 (2): 88–96
- [42] Michels A, Zhang L, Khadra A et al. Prediction and prevention of type 1 diabetes: update on success of prediction and struggles at prevention. *Pediatr Diabetes* 2015; 16 (7): 465–484. doi:10.1111/pedi.12299
- [43] Sims EK, Bundy BN, Stier K et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med* 2021; 13 (583): eabc8980. doi:10.1126/scitranslmed.abc8980
- [44] Segerer H, Wurm M, Grimsman JM et al. Diabetic Ketoacidosis at Manifestation of Type 1 Diabetes in Childhood and Adolescence—Incidence and Risk Factors. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118 (22): 367–372. doi:10.3238/arztebl.m2021.0133
- [45] Bächle C, Kamrath C, Eckert A et al. Diabetic Ketoacidosis at the Onset of Type 1 Diabetes Among Children in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2024; 121 (8): 272–273
- [46] Glaser N, Fritsch M, Priyambada L et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2022; 23 (7): 835–856. doi:10.1111/pedi.13406
- [47] Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (2): 314–319
- [48] Holder M, Ehehalt S. Significant reduction of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents with type 1 diabetes-The Stuttgart Diabetes Awareness Campaign, Germany. *Pediatr Diabetes* 2020; 21 (7): 1227–1231. doi:10.1111/pedi.13064
- [49] Minerba E, Maines E, Quaglia N et al. Diabetes Awareness Campaigns to Prevent Ketoacidosis at the Diagnosis of Type 1 Diabetes: Efficacy on Multiple Outcomes and Predictors of Success: A Systematic Review. *J Pers Med* 2024; 14 (12): 1115. doi:10.3390/jpm14121115
- [50] Eckert AJ, Rosenbauer J, Kamrath C et al. Is the Current Screening Availability for Early Stages of Type 1 Diabetes in Germany Related to the Population-Based Frequency of Diabetic Ketoacidosis at Clinical Manifestation in Children and Adolescents. *Pediatr Diabetes* 2026; 2026: 6905472. doi:10.1155/pedi/6905472
- [51] Karges B, Meissner T, Icks A et al. Management of diabetes mellitus in infants. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8 (4): 201–211. doi:10.1038/nrendo.2011.204
- [52] Icks A, Rosenbauer J, Haastert B et al. Direct costs of pediatric diabetes care in Germany and their predictors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112 (6): 302–309
- [53] Kostev K, Dippel FW, Bierwirth R. Resource consumption and costs of treatment in patients with type 1 diabetes under intensified conventional therapy under German real-life conditions. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7 (3): 736–742. doi:10.1177/193229681300700319
- [54] Icks A, Strassburger K, Baechle C et al. Frequency and cost of diabetic ketoacidosis in Germany—study in 12,001 paediatric patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121 (1): 58–59. doi:10.1055/s-0032-1312639
- [55] Voeltz D, Vetterer M, Seidel-Jacobs E et al. Projecting the economic burden of type 1 and type 2 diabetes mellitus in Germany from 2010 until 2040. *Popul Health Metrics* 2024; 22 (1): 17
- [56] McQueen RB, Geno Rasmussen C, Waugh K et al. Cost and Cost-effectiveness of Large-scale Screening for Type 1 Diabetes in Colorado. *Diabetes Care* 2020; 43 (7): 1496–1503
- [57] Karl FM, Winkler C, Ziegler AG et al. Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care* 2022; 45 (4): 837–844. doi:10.2337/dc21-1648

- [58] Hummel S, Koeger M, Bonifacio E et al. Dysglycaemia definitions and progression to clinical type 1 diabetes in children with multiple islet autoantibodies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13: 10–12
- [59] Schneider J, Gemulla G, Kiess W et al. Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. *Diabetologia* 2023; 66 (12): 2387–2388. doi:10.1007/s00125-023-05999-0
- [60] Steck AK, Dong F, Rasmussen CG et al. CGM Metrics Predict Imminent Progression to Type 1 Diabetes: Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study. *Diabetes Care* 2021; 45: 365–371
- [61] Pollard DJ, Besser REJ, Dayan C et al. Potential cost-effectiveness of childhood screening for type 1 diabetes: Examining reducing Diabetic Ketoacidosis at diagnosis and long-term outcomes to assess the justifiable cost per child screened. *NIHR Open Res* 2025; 5: 80
- [62] Deed G, Hagopian W, Haynes A et al. Type 1 Diabetes National Screening Pilot Study Group. Protocol for the Australian Type 1 Diabetes National Screening Pilot: Assessing the feasibility and acceptability of three general population screening models in children. *Diabet Med* 2024; 41 (11): e15419
- [63] Chen W, Howard K, Norris S et al. Type 1 Diabetes National Screening Pilot Study Group. Economic evaluation of potential national childhood screening strategies for type 1 diabetes in Australia. *Lancet Reg Health West Pac* 2025; 65: 101755
- [64] Mital S, Schatz DA, Haller MJ et al. Everyone or Just Some? Cost-Effectiveness of General Population Versus Targeted Screening Strategies for Type 1 Diabetes in Canada. *Diabetes Care* 2026; 49 (5): 792–799. doi:10.2337/dc25-2248
- [65] Karges B. Freiwilliges Screening auf Typ-1-Diabetes. *Contra. Dtsch Ärztebl* 2023; 120: 1420–1421
- [66] 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 (5): 3535–3556. doi:10.1111/dom.70569