

Zusammenfassung des Vortrags von Frau Prof. Kordonouri im Rahmen der BVKJ-Fortbildung am 11.05.2023

„Prävention chronischer Erkrankungen im Kindesalter“

Familiäre Hypercholesterinämie

Die Familiäre Hypercholesterinämie (FH) mit einer Inzidenz von 1:200-1:350 (0,3%-0,5%) zählt zu den häufigsten angeborenen Erkrankungen.

In Europa leben >500.000 betroffene Kinder und 2.000.000 Erwachsene, nur 5% sind erkannt!

Die FH beruht zumeist auf einer genetischen Veränderung im LDL-Rezeptorgen. Bei der homozygoten Form der FH ist die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse bereits im Jugendalter sehr hoch. Auch die heterozygote Form der FH führt unbehandelt früh zu kardiovaskulären Ereignissen und sollte behandelt werden, um eine Atherosklerose zu vermeiden.

In einer Studie, in der Kinder mit FH über 20 Jahre nachverfolgt wurden, konnte gezeigt werden, dass der frühe Einsatz einer Statintherapie eine KHK (1% vs. 26%) und Sterblichkeit (0% vs. 7%) bei den betroffenen Kindern im Vgl. zu ihren Eltern verhindern kann.

Die 2015 erschienene S2k-Leitlinie der DGKJ zur FH empfiehlt bereits ein generelles Screening durch die Messung des Gesamtcholesterins im Rahmen der U9 oder J1 Vorsorgeuntersuchung. Daraus könnte dann ein sogenanntes Bottom-up Screening resultieren, da jedes Kind mit FH mindestens ein betroffenes Elternteil hat. Ein Top-Down bzw. Kaskaden-Screening sollte bei den Kindern von Familien mit bekannter FH erfolgen.

Typ-1-Diabetes

Typ-1-Diabetes (T1D) ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter, 1:500-1:600 Kinder sind betroffen.

90% der neu erkrankten Kinder und Jugendlichen haben keine Verwandten mit einem T1D.

Der Autoimmunprozess, der zur Destruktion der β -Zellen in der Bauchspeicheldrüse führt und zunächst einen relativen, später einen absoluten Insulinmangel zur Folge hat, entsteht lange bevor die klinischen Symptome der Hyperglykämie auftreten. Das Vorliegen des Frühstadiums bleibt jedoch meist viele Jahre unerkannt. Es kann bereits bei Nachweis von multiplen (≥ 2) diabetesassoziierten Inselautoantikörpern im Blut auch ohne klinische Symptome im Stadium 1 (Normoglykämie) oder Stadium 2 (Dysglykämie) erfolgen.

Die Progressionsrate bis zum Auftreten des insulinpflichtigen T1D hängt entscheidend von der Anzahl der Antikörper sowie dem Alter des Kindes bei Serokonversion ab. 50% der Kinder mit multiplen Antikörpern entwickeln innerhalb von 5 Jahren einen insulinpflichtigen Typ-1-

Diabetes, 75% nach 10 Jahren und annähernd 100% nach 20 Jahren, wenn die Autoantikörper vor dem 5. Lebensjahr entstanden sind.

Daten aus 13 nationalen Diabetesregistern zeigen, dass die Ketoazidoseraten in den vergangenen 15-20 Jahren stabil bei 25-35% liegen, d.h. etwa jedes dritte bis vierte Kind in Deutschland erleidet bei Manifestation noch immer eine potentiell lebensbedrohliche diabetische Ketoazidose (DKA).

Aktuelle Studiendaten zeigen ebenfalls, dass Kinder, die eine moderate bis schwere DKA bei Manifestation erlitten haben noch 15 Jahre nach Manifestation höhere HbA1c-Werte und signifikante niedrigere kognitive Leistungen sowie ein verändertes Gehirnwachstum bis zu 4 Jahre nach Diagnose aufweisen können.

Bei Kindern, die an Früherkennungsuntersuchungen teilgenommen haben, ist eine akute Dekompensation der Stoffwechsellage selten, die DKA-Rate bei Manifestation liegt bei 3.3-3.8%. In der Fr1dolin Studie hat keins der 19 Kinder mit frühen Typ-1 Diabetes, die eine Insulinbehandlung benötigten, eine DKA erlitten.

Studiendaten zeigen, dass die längerfristige klinische Bedeutung eines Erhalts der Betazellfunktion (gemessen am C-Peptid) von großer Bedeutung ist: noch Jahre nach Manifestation liegen eine bessere Stoffwechselkontrolle (signifikant niedrigere HbA1c-Werte) sowie weniger Akut- und Langzeitkomplikationen (Hypoglykämien, Ketoazidosen, Retinopathien) vor. Darüber hinaus kann der initiale Krankenhausaufenthalt um 2-4 Tage verkürzt werden.

Bei jedem Screening stellt sich die Frage nach der Relevanz, dem Nutzen und der Belastung für die Kinder und deren Familien. Untersuchungen zur psychischen Belastung der Eltern im Zusammenhang mit der Diagnose eines präsymptomatischen T1D wurden ebenfalls im Rahmen der Fr1da-Studie durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass die psychische Belastung der Mütter (jedoch nicht der Väter) zum Zeitpunkt der Diagnosemitteilung im Vergleich mit Müttern von Kindern ohne entsprechende Diagnose erhöht war. Die Belastung war jedoch deutlich geringer als bei Familien deren Kinder einen klinischen T1D ohne vorausgegangene Früherkennung manifestierten. Zudem normalisierten sich die Belastungswerte der Mütter innerhalb von 12 Monaten nach erfolgten Aufklärungs- und Schulungsmaßnahmen sowie Verlaufskontrollen (siehe Publikation anbei).

„Fr1dolin“ heißt jetzt „Fr1da im Norden“ und wird gemeinsam mit „Fr1da in Bayern“ und „Fr1da in Sachsen“ im Rahmen des deutschen Früherkennungsnetzwerks „Fr1da plex“ angeboten. Die Früherkennung eines Typ-1 Diabetes wird somit Kindern zwischen 1,75 und 10 Jahren angeboten.

Durchbruch in der Prävention des T1D nach 20-jähriger Forschung:

Im November 2022 wurde von der amerikanischen Arzneimittelbehörde ein monoklonaler Antikörper namens Teplizumab (Handelsname Tziel) zur Therapie des Typ-1-Diabetes im

Stadium 2 und ab 8 Jahren zum Einsatz in der Regelversorgung zugelassen. In der klinischen Zulassungsstudie erfolgte an 14 aufeinanderfolgenden Tagen eine intravenöse Infusion des Antikörpers. Verglichen mit der Placebogruppe konnte die Progression von Stadium 2 (Dysglykämie) zu Stadium 3 (manifeste Diabetes) bis 3 Jahre hinausgezögert werden. Der Zulassungsprozess in Europa läuft.

Die Fr1dolin Studie in Zahlen

Studiendauer: November 2016 – März 2021

15.009 Kinder aus Niedersachsen und Hamburg, medianes Alter 3,9 Jahre

Prävalenz früher T1D: 0,37%, (ähnlich wie bei der Fr1da-Studie in Bayern)

47 Kinder im Follow-up Programm

→ 19 Kinder mit insulinpflichtigem Diabetes, mittleres Alter 6 Jahre → KEINE Ketoazidose!

Prävalenz der Familiären Hypercholesterinämie höher als gedacht (1:40)

→ 284 Kinder im Follow-up Programm, 14 Kinder mit Statintherapie

- 1% mit LDL-C-Werten > 160 mg/dl (4,1 mmol/l)
- 2,5% mit zweimal erhöhten LDL-C-Werten > 135 mg/dl (3,5 mmol/l)
- 41% mit nachgewiesener FH-Mutation bzw. VUS

Kinder aus Familien mit Hypercholesterinämie/früher KHK haben höhere LDL-C-Werte, aber die Familienanamnese allein ist kein zuverlässiger Prädiktor für die Früherkennung der FH im jungen Alter.

Kontaktdaten:

Sollten Sie weitere Fragen haben, beantworten wir diese gerne auch in einem persönlichen Gespräch.

Erika Marquardt, Studienkoordinatorin
E-Mail: Fr1da@hka.de, Tel. 0511-8115-3360

Prof. Olga Kordonouri
E-Mail: kordonouri@hka.de, Tel. 0511-8115-3331

Dr. Thekla von dem Berge
E-Mail: vondemberge@hka.de, Tel. 0511-8115-3331



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln

im Norden