

FH

Univ.-Prof. Dr. Kurt Widhalm

Fortbildung für Kinderärzte in Wien

Wien, 16. November 2022



ÖSTERREICHISCHES
AKADEMISCHES
INSTITUT FÜR
ERNÄHRUNGSMEDIZIN

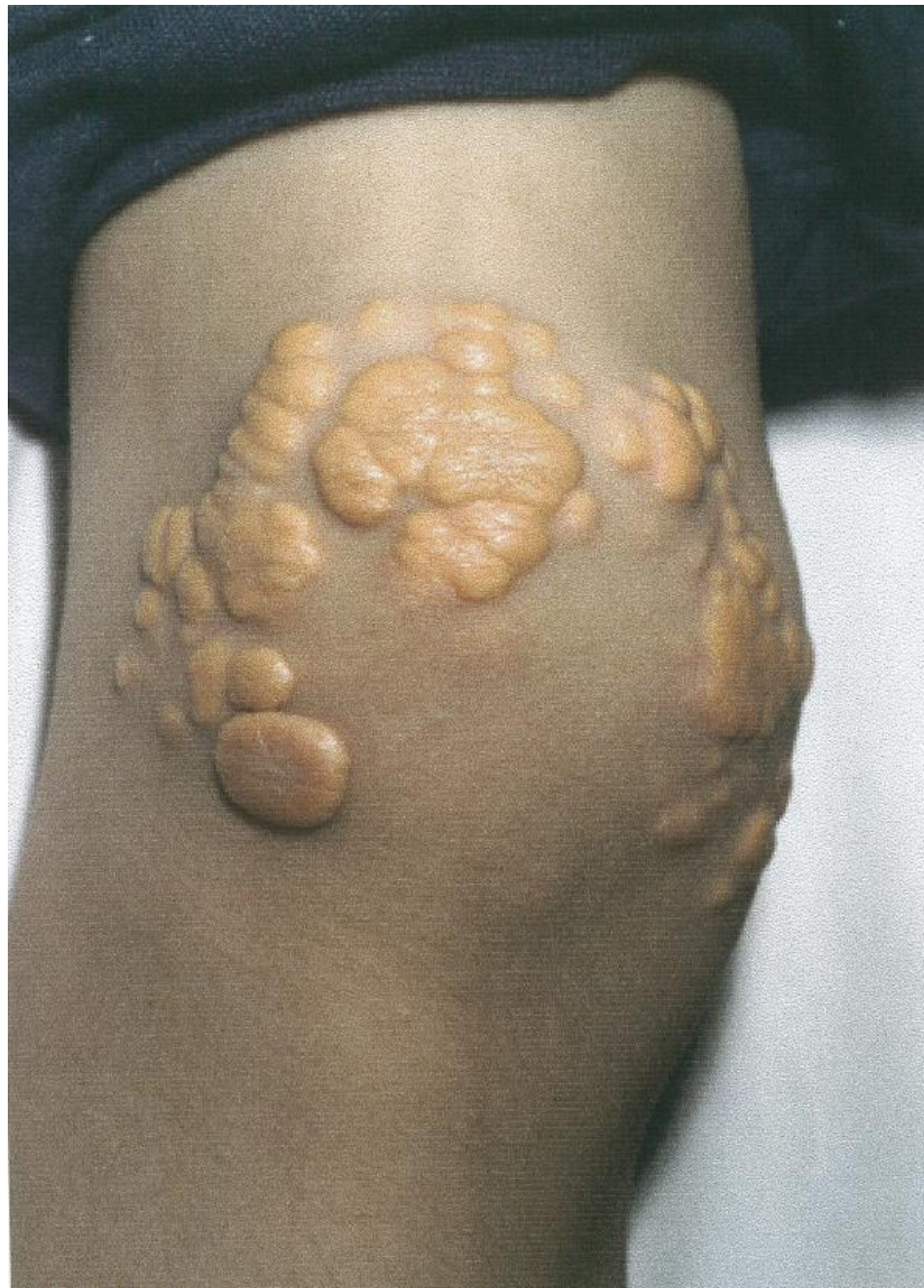


EU conference Prague 6th Sept 2022

FH-Pediatric screening moving prevention to action:

Overcoming the barriers to implementation

- Chol/LDL-C Screening is justified in children and should be implemented urgently
- Many deaths can be avoided
- Essential is:
 - Increased awareness
 - Inclusion of parents/families
 - Extensive education



Beitrag zur klinischen Chirurgie 90:168, 1914

Ueber Xanthoma der Haut und der Sehnen.

Hoessli, H.

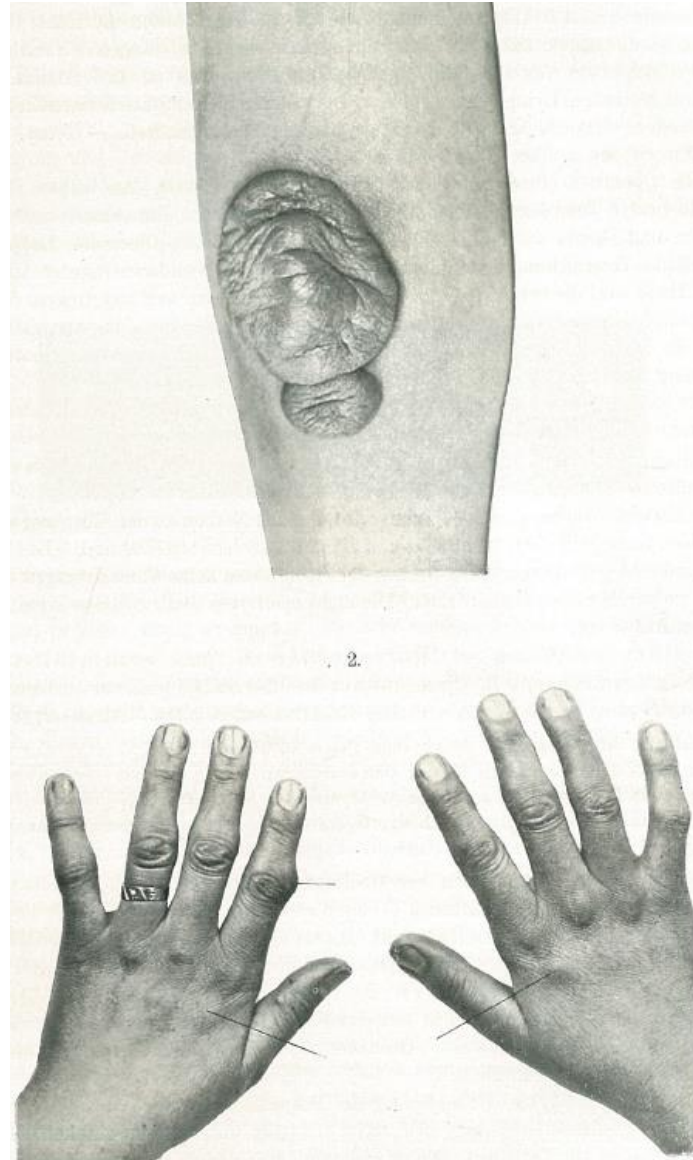
Woman 27 yrs.

Xanthoma

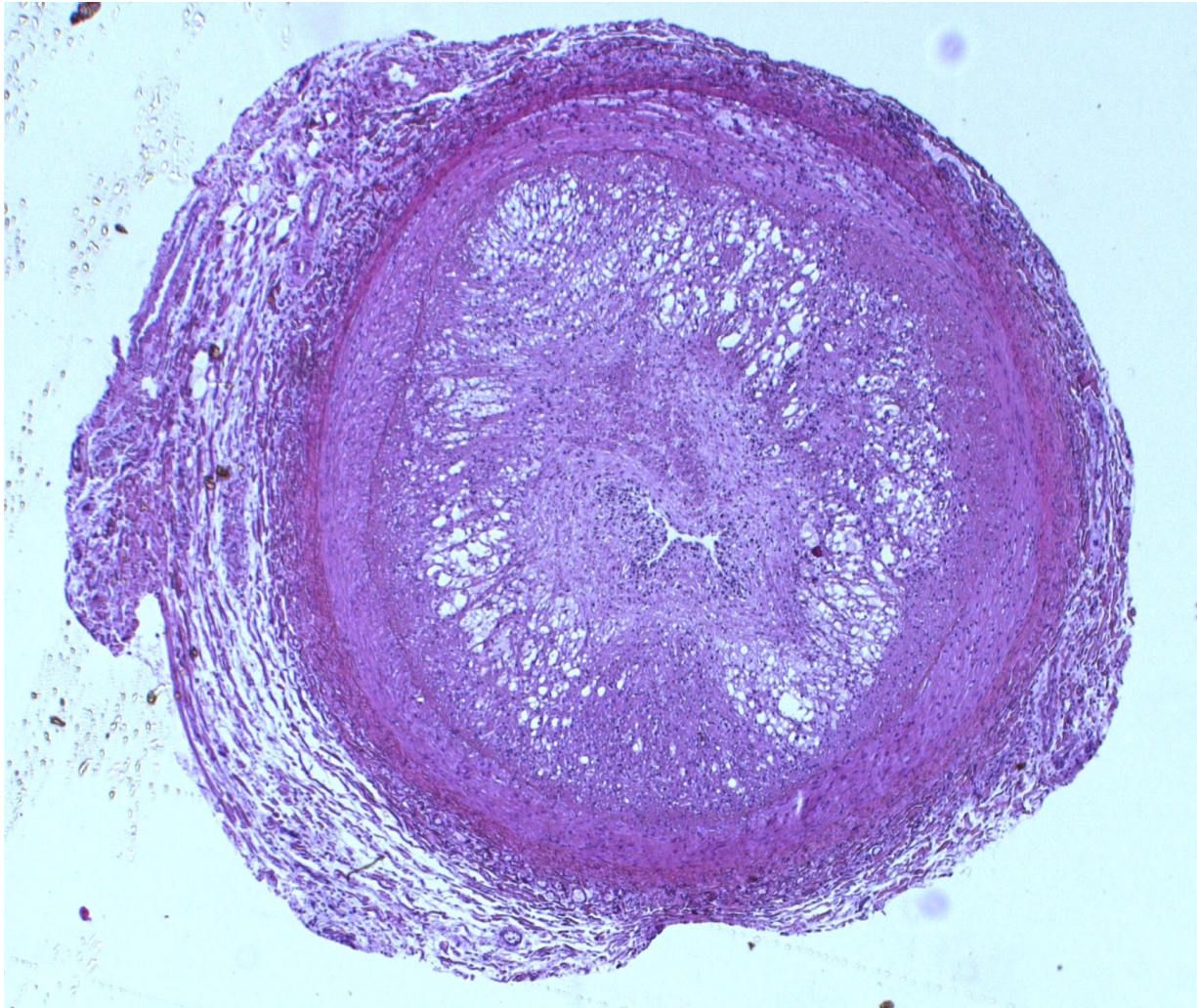
Cholestearin in the blood

0,58 % = 580 mg/dl

**First description of
hypercholesterolemia**



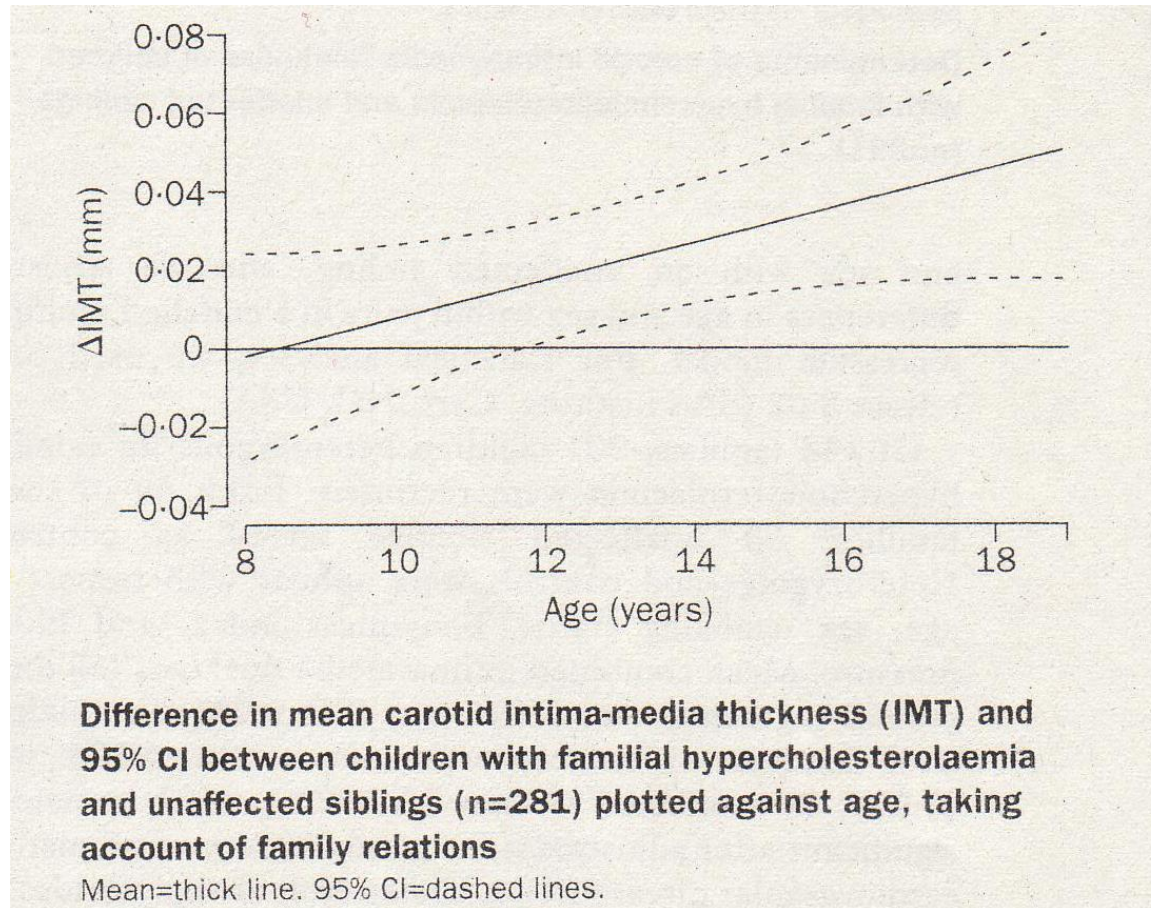
**Ramus interventricularis anterior of a 4,5 yrs old patient
with homoz. FH**



FH Häufigkeit

- Genetische Erkrankung (autosomal dominant)
- Heterozygote FH 1:200 bis 1:500
 - LDL Cholesterin 190 – 400 mg/dl
- Homozygote FH 1: 1 Million | 1:250.000
 - LDL Cholesterin 500 – 1000 mg/dl

Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia



Wiegman et al. The Lancet 363:369 (2004)

Child-Parent screening for FH

Study: 214 parents asked – 200 agreed to screening (94% age 1-2 yrs, at the occasion of vaccination; cut off level chol 297 mg/l; no child detected

Wald D.S et al, J. Pediatr. 2011,159:865

Metaanalysis

13 studies

Cholesterol discriminated best between subject with or without FH at ages 1-9 yrs

If one affected child is identified, chol measurement would detect 96% of parents with FH

Wald DS et al, BMJ. 2007 17;335:1007-8

Parent-child screening

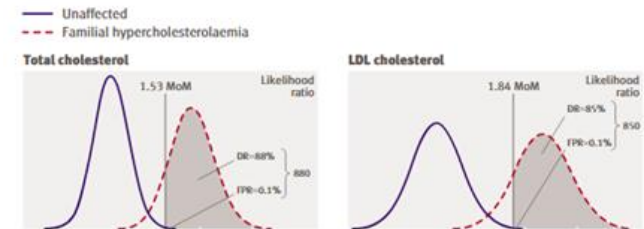
First the diagnosis of FH should be done in the parents

If one parent is affected → children should be tested: cut off: 135 mg/dl LDL-C

Descamps OS et al, Atherosclerosis. 2011;218:272-80.

Message:

Child parent screening seems to be valid in great cohorts



Screening for FH in children

- LDL-C cut-off > **165,5mg** (4,25 mmol/l) 16 children in 10.000 children screened
16-17 parents in 20.000 parents screened
→ 1:500 (**Detection rate 80%**)
Futema M et al, Atherosclerosis. 2017 ;260:47-55
- Child-parent screening at routine child vaccines visits: for 10.095 children
→ 20 children detected with mutations for FH
Chol > 230mg/dl
Wald DS et al, N Engl J Med. 2016 ;375:1628-1637
- 1034 children from FH kindreds → 0,98 post test probability for FH mutation
LDL-C > 163,2 (3,5 mmol)
Wiegman A, Circulation. 2003 25;107:1473-8
- NCEP Expert Panel Chol in children **95° Perc. LDL-C= 130 mg/dl**
- Statement: Universal screening in Europe 1-9 yrs
Kusters DM, Arch Dis Child. 2012 ;97:272-6
- Heart UK: Looking for unusually **high LDL-cholesterol** as early as possible
Heart UK, 2018

Problems of screening – survey

Study

- Amer. Acad. Ped.: Survey of 1627 pediatricians

38% responded:

→ 46% of them are moderately knowledgeable about the 2008 AAP Statement

→ **68%** reported they never screened healthy 9-11 yr old

→ **lack of knowledge**

de Ferranti, J Pediatr. 2017 ;185:99-105

- Survey on 1488 pediatricians, general practitioners in Minnesota

Response rate 39%

74% believed that lipid screening and treatment would reduce future SVD risk

30% performing universal screening

41% detective screening

83% were uncomfortable managing lipid disorders

57% were opposed to the use of lipid-lowering medications in children

D.Dixon et al J. Pediatr. 2014 164:572

Monatsschr Kinderheilkd
https://doi.org/10.1007/s00112-019-0760-y

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2019

Redaktion

B. Koletzko, München
T. Lücke, Bochum
E. Mayatepek, Düsseldorf
N. Wagner, Aachen
S. Wirth, Wuppertal
F. Zepp, Mainz



K. Widhalm^{1,2} · L. Lang^{1,2} · D. Zaknun³

¹ Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

² Österreichisches Akademisches Institut für Ernährungsmedizin, Wien, Österreich

³ Zentrum für Kinderheilkunde, Med 22, Wien, Österreich

Screening auf familiäre Hypercholesterinämie in einer pädiatrischen Praxis – Ein wichtiger Beitrag zur Prävention von CVD

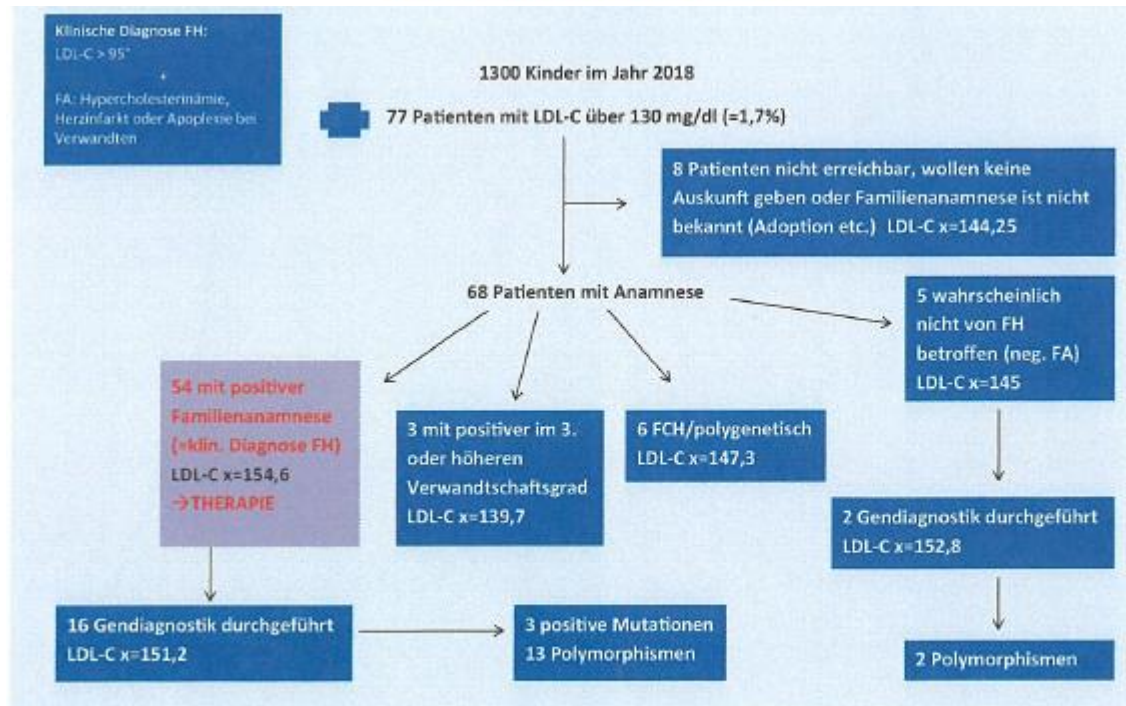


Abb. 1 ◀ Übersicht über das Screeningprogramm auf familiäre Hypercholesterinämie. FA Familienanamnese

Monatsschr Kinderheilkd
https://doi.org/10.1007/s00112-019-0760-y

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2019

Redaktion

B. Koletzko, München
T. Lücke, Bochum
E. Mayatepek, Düsseldorf
N. Wagner, Aachen
S. Wirth, Wuppertal
F. Zepp, Mainz



K. Widhalm^{1,2} · L. Lang^{1,2} · D. Zaknun³

¹Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Österreichisches Akademisches Institut für Ernährungsmedizin, Wien, Österreich

³Zentrum für Kinderheilkunde, Med 22, Wien, Österreich

Screening auf familiäre Hypercholesterinämie in einer pädiatrischen Praxis – Ein wichtiger Beitrag zur Prävention von CVD

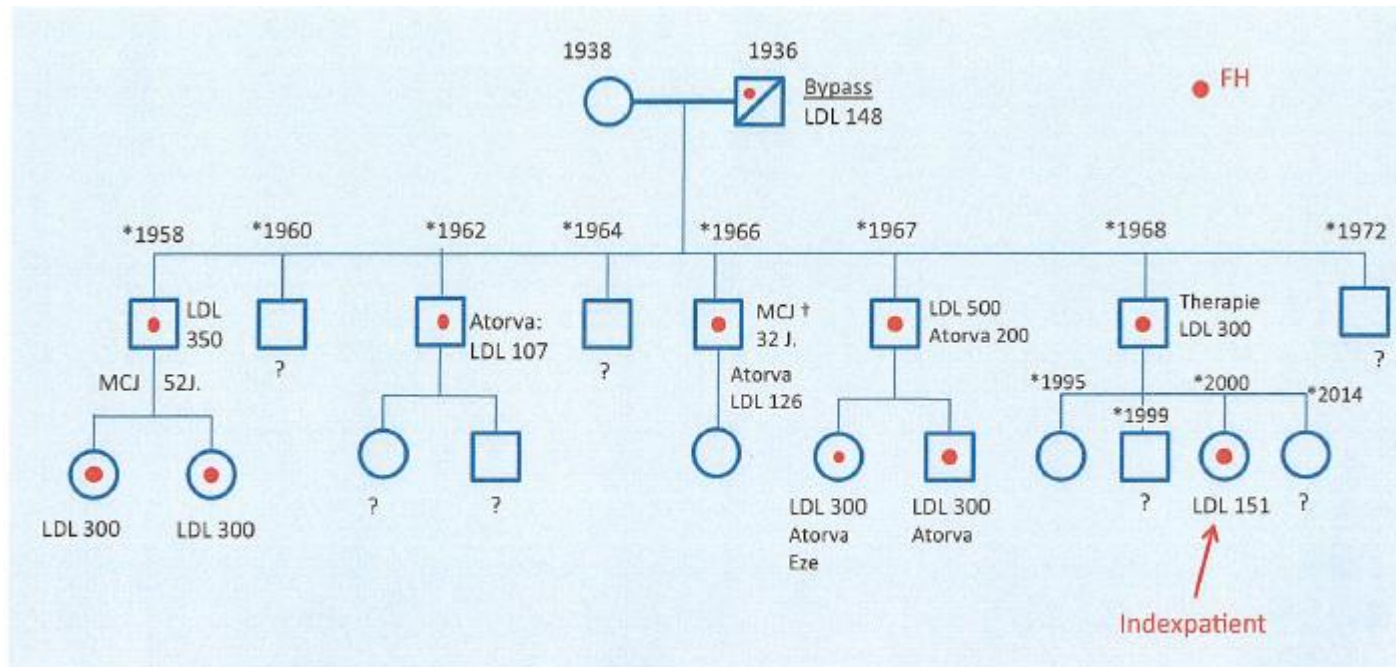


Abb. 2 ▲ Stammbaum eines Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie

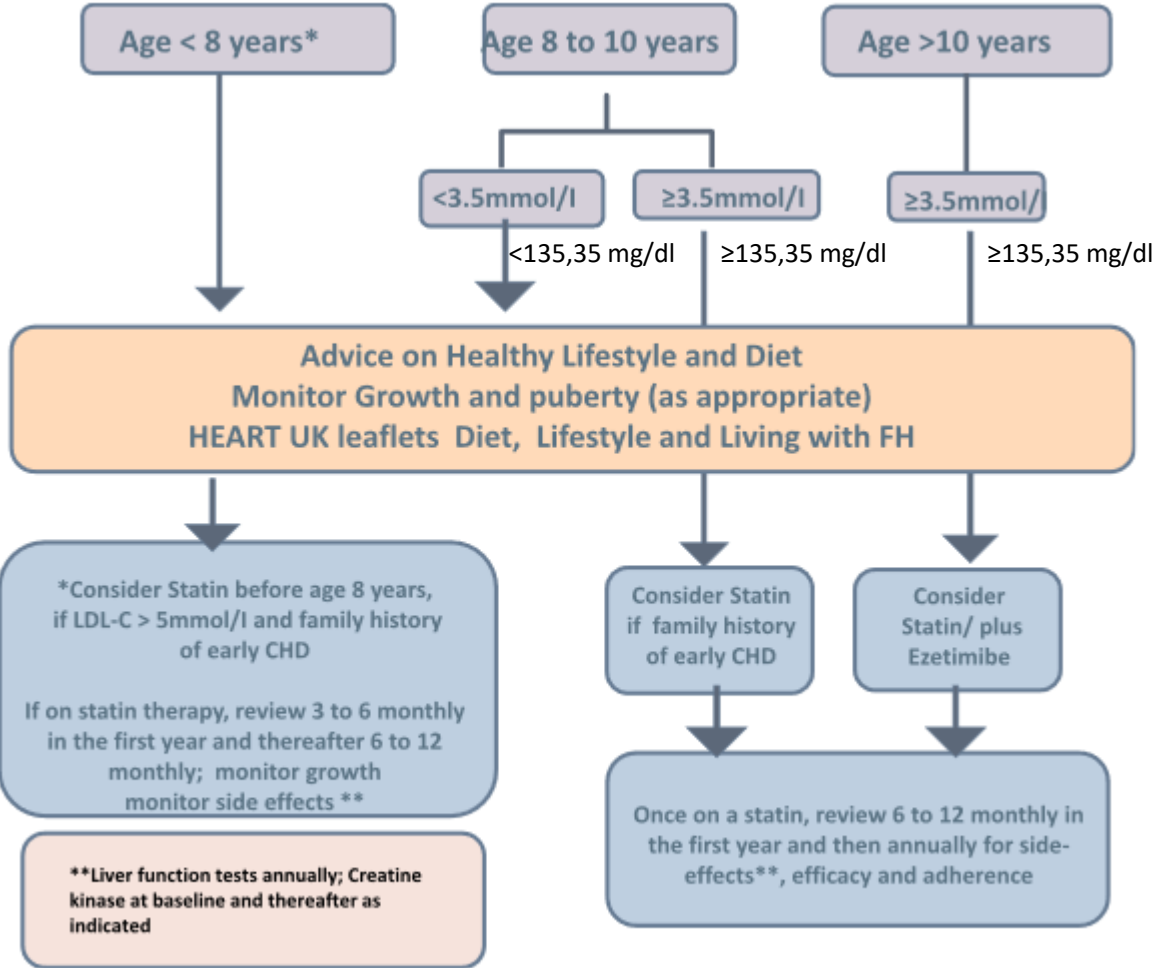
Serum lipid concentrations to low fat diet

Table 2. Serum lipid concentrations at baseline and after the phase 1 diet
(Mean values and standard deviations for sixteen subjects)

Lipid (mg/l)	Baseline phase 1		Change (%)	<i>P</i>
	Mean	SD		
Total cholesterol	304.5	82.0		
LDL-cholesterol	215.8	59.2		
HDL-cholesterol	55.6	14.7		
TAG	100.7	56.0		
Lipoprotein(a)	44.8	43.0		
Apo A1	147.2	37.8		
Apo B	134.1	36.7		
	End of phase 1			
	Mean	SD		
	267.2	53.9	-12.3	< 0.002
	190.3	56.4	-11.8	< 0.0003
	54.0	11.7	-2.9	NS
	83.2	24.5	-17.4	NS
	26.7	21.9	-37.4	NS
	143.8	22.8	-2.3	NS
	119.9	24.6	-10.6	< 0.05

Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia - HEART UK statement of care

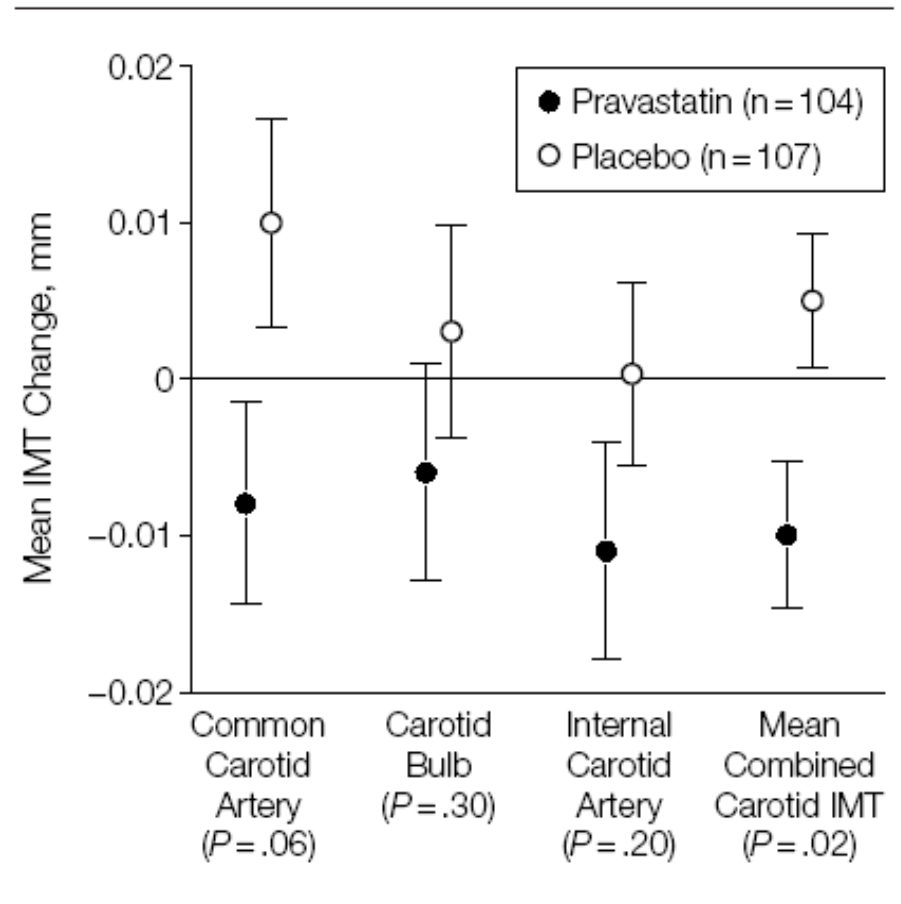
Uma Ramaswami^{a,*}, Steve E. Humphries^b, Lorraine Priestley-Barnham^c, Peter Green^d, David S. Wald^e, Nigel Capps^f, Mark Anderson^g, Peter Dale^h, Andrew A. Morrisⁱ



Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia

(Wiegman et al, JAMA 2004; 293:331-337)

n=214 children with FH,
age 8-18 yrs
Double-blind randomized
clinical trial 20-40 mg
pravastatin
for 2 years; assessed CIMT
at baseline and 2 years
LDL at 2 years – 4.72 mmol/L
(180 mg/dL)



ORIGINAL ARTICLE

20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia

Ilse K. Luirink, M.D., Albert Wiegman, M.D., Ph.D.,
D. Meeike Kusters, M.D., Ph.D., Michel H. Hof, Ph.D.,
Jaap W. Groothoff, M.D., Ph.D., Eric de Groot, M.D., Ph.D.,
John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D., and Barbara A. Hutten, Ph.D.

The mean LDL cholesterol level in the patients had decreased from 237.3 to 160.7 mg per deciliter (from 6.13 to 4.16 mmol per liter) — a decrease of 32% from the baseline level; treatment goals (LDL cholesterol <100 mg per deciliter [2.59 mmol per liter]) were achieved in 37 patients (20%). Mean progression of carotid intima–media thickness over the entire follow-up period was 0.0056 mm per year in patients with familial hypercholesterolemia and 0.0057 mm per year in siblings (mean difference adjusted for sex, –0.0001 mm per year; 95% confidence interval, –0.0010 to 0.0008).

Longterm data of FH-patients detected during childhood Oct. 2021

Pat. ID	DOB	Family history	initial LDL-C	latest LDL-C	LDL-C ↓	Mutation	Therapy	IMT	Years since diagnosis	Compliance
WA	02/93	2+	150 (2005)	136 (2021)	9%		Rosuva	⊥	16	good
TP	07/75	2+	214 (2001)	90 (2021)	58% neg.		Rosuva		20	good
SR	07/82	2+	494 (1994)	109 (2020)	78% pos E II		Simva-Rosuva		27	good
RM	12/75	3+	135 (2000)	122 (2021)	10% pos. Ex2		-	⊥	21	no treatment so far
KNK	03/75	3+	382 (1998)	113 (2021)	70% pos. Ex3		Rosuva	↑	23	good
KK	07/79	3+	244 (2003)	106 (??)	57% pos. Ex3		Rosuva	↑ + Plaques	19	good
HI	08/85	2+	208 (2000)			Apo B			21	not compliant
HC	08/85	2+	245 (2001)	91 (2021)	63% Apo B		Rosuva		20	good
HS	10/81	2+	211 (2002)	103 (2021)	51% Apo B		Rosuva	↑ + Plaques	19	good
RP	05/82	3+	231 (1992)	86 (2021)	63% pos. Ex2		Rosuva	↑	29	good
HS	12/83	1+	173 (1999)	70 (2021)	60% ?		Rosuva		22	good
LJ	07/02	3+	253 (2010)	133 (2020)	13% pos. Ex 11		Rosuva		11	good
LR	11/00	3+	400 (2004)	108 (2020)	73% pos. Dup. 2-6		Rosuva	⊥	17	good
BA	09/06	2+	225 (2014)	107 (2020)	52% ?		Rosuva	? n.d.	7	moderate
BI	05/06	2+	374 (2014)	208 (2020)	44% ?		Rosuva	? n.d.		moderate

Family history:
 1+ hyperchol. in family
 2+ MCI in family + Chol ↑
 3+ MCI at an early age (< 55yrs.)

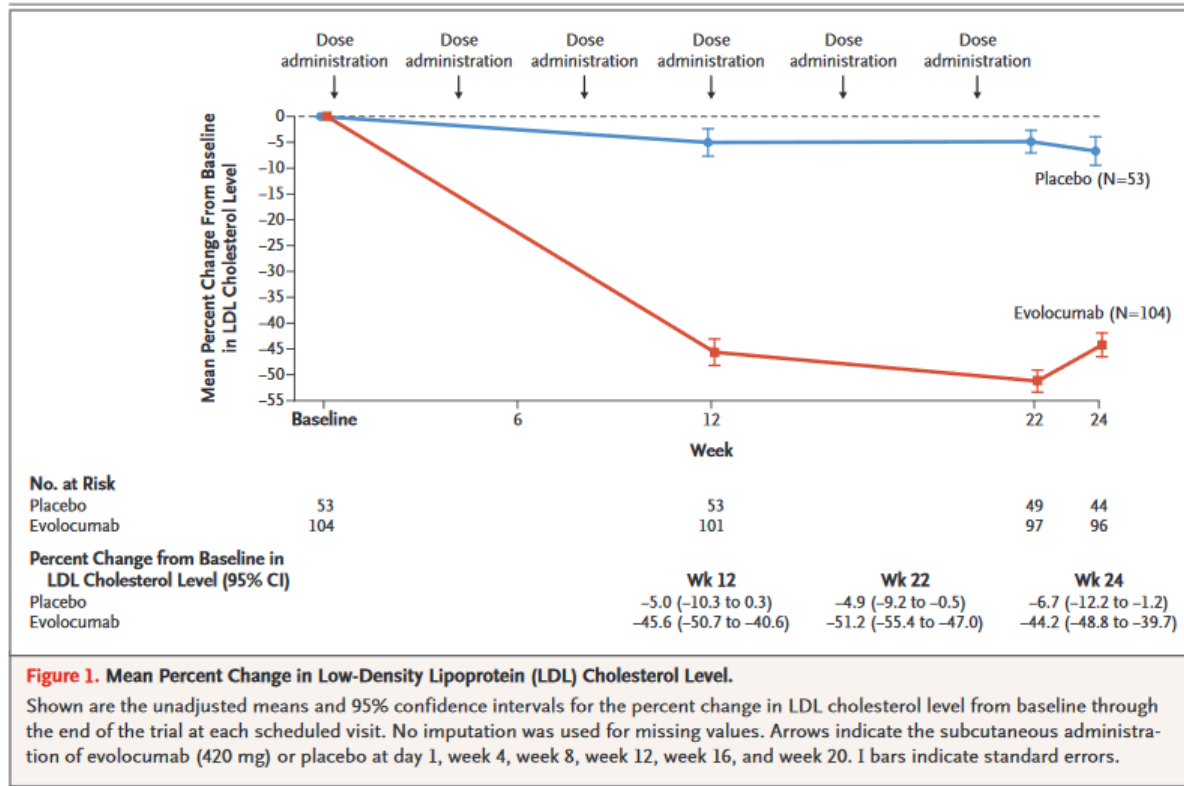
$\bar{x}_{\text{initial LDL-C}}$: 263 mg/dl
 $\bar{x}_{\text{latest LDL-C}}$: 113 mg/dl
 → mean LDL-C ↓ 57%

Ø 19,4
 ys

04.10.2021

K. Widhalm, A. Dinhobl in preparation

EVOLOCUMAB IN PEDIATRIC FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA



Pädiatrie Update 07.11.2019

Wien – 250 Teilnehmer

57 Blutuntersuchungen

Mittelwert:

LDL: 101

>130: n= 13

Trig: 144

HDL: 60

TC: 191

CardioChek[®] Plus

New generation
« Micro-electronics enabling enhanced Accuracy & Precision »

Recognizing the strong connection between heart attack, stroke, and diabetes, the CardioChek[®] Plus analyzer provides rapid on-site blood chemistry values and measurements to help identify at-risk individuals. It provides on-site results using the same technology as clinical laboratories.

Fast
On-site lipid and glucose results in as little as 90 seconds

Portable
Compact and lightweight, easy to transport and store
Handheld, battery-operated
Room temperature test strips

Patient-Friendly
Fingerstick with small sample

Wireless Communication
Easy data transfer

Certified Accuracy
CLIA-waived
Meets NCEP guidelines for accuracy and precision
FCC and ISO certified wireless communications
CRMLN-certified for CHOL and HDL tests
FDA-cleared

Measures and Calculates

- Total Cholesterol
- HDL Cholesterol
- LDL Cholesterol
- Triglycerides
- Glucose
- TC/HDL Ratio
- LDL/HDL Ratio
- Non-HDL Cholesterol
- Ketone
- Creatinine

Simultaneous testing of lipid profile and glucose

FH - Kinder

- Familiäre Hypercholerinämie (FH) ist eine gut beschriebene und sehr häufige genetische Fettstoffwechselerkrankung mit einer hohen Rate an vorzeitigen Kardiovaskulären Erkrankungen (in schweren Fällen sogar schon in jungen Erwachsenen)
- Eine frühzeitige Diagnose der FH (im Idealfall durch DNA-Testung) ist praktikabel, sogar schon in jungen Kindern
- Es gibt ausreichend Literatur, dass schon Vorläufer der Atherosklerose in betroffenen Patienten, insbesondere während der frühen Kindheit, gefunden werden können
- Die existierende Evidenz zeigt eindeutig, dass eine frühe Erkennung und Behandlung die Manifestation von Atherosklerose verhindern oder verzögern kann
- → Warum sind so viele betroffene Kinder undiagnostiziert und unbehandelt?

Familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern

Gründe für seltene Diagnose und mangelnde Behandlung

- Es gibt keine klinisch sichtbaren Zeichen der Krankheit beim pädiatrischen Patienten
- Es existiert kein weitläufiges Bewusstsein, dass CVD und/oder Hypercholesterinämie durch eine behandelbare Erbkrankheit verursacht werden können
- Das Bewusstsein, dass FH schon in Kindern diagnostiziert und behandelt werden kann, ist bei Kardiologen, Internisten, etc. oft mangelhaft
- Es existiert eine allgemeine Verunsicherung bei Eltern wenn es um genetische Erkrankungen ohne jegliche Symptome geht
- Eltern haben oft Angst davor, ihre Kinder gegen eine Krankheit behandeln zu lassen, die keinerlei Symptome entwickelt

Strategien um das Problem der FH bei Kindern publik zu machen

- Aus- und Weiterbildung (mit Präsentation von eindringlichen Fallserien) von Ärzten (Kardiologen, Pädiater, Allgemeinmediziner, etc.) und anderen Gesundheitsexperten
- Gründung von Selbsthilfegruppen für betroffene Eltern
- Public relations:
Kontakte zu den Medien: Patientengeschichten
Fortlaufende Information von Journalisten
- Über die Medien → Druck auf Politik (Ministerien etc.)
- Schaffung von spezialisierten Subunits (“centers of excellence”) in Kinderspitälern
- Unterstützung von Forschungsprojekten
- Unterstützung von Eltern/Patienten Selbsthilfegruppen
- Internationales networking und Publikationen

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!