

The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease Study: "4C"-Studie untersucht Herz- und Gefäßbeteiligung bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung

Kinder und Jugendliche mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) werden heute in Europa mit verschiedenen Formen der Nierenersatztherapie (Hämodialyse, Peritonealdialyse, Transplantation) behandelt, die ein Überleben ermöglichen. Heute stellen – ähnlich wie bei erwachsenen Patienten – auch bei Kindern und Jugendlichen mit CNI Erkrankungen des Herzens und der Arterien die bedeutsamste Bedrohung für ein Langzeit-Überleben dar. Akute Ereignisse wie ein Herzinfarkt sind im Kindesalter normalerweise sehr selten, und auch junge CNI-Patienten zeigen im Allgemeinen keine typischen Symptome für eine Herz- oder Gefäßkrankung. Trotz fehlender Beschwerden können aber auch bei Kindern mittels sogenannter nicht-invasiver Untersuchungsmethoden bereits eindeutige strukturelle und funktionelle Veränderungen am Herzen und an den großen Gefäßen charakterisiert werden. In den letzten Jahren haben sich diese Messungen als zuverlässig erwiesen, um spätere klinische Ereignisse vorauszusagen. Ausreichend große systematische Untersuchungen der Miterkrankung des Herz-Kreislaufsystems gibt es bislang bei Kindern mit CNI nicht. Daher planen wir, in einer Langzeit-Beobachtungsstudie an einer großen Kohorte von Kindern und Jugendlichen mit CNI unter Anwendung dieser Verfahren folgende Fragestellungen zu beantworten:

- Ab welchem Alter und welchem CNI-Schweregrad lassen sich bei Kindern mit welchen Methoden morphologische und funktionelle Veränderungen an Herz und Arterien zuverlässig erfassen, und wie rasch fortschreitend verlaufen diese Schädigungen?
- Welche genetischen und biochemischen Marker können einen ungünstigen Verlauf vorhersagen? Lassen sich individuelle Risiko-Profile definieren?
- Gibt es einen Zusammenhang dieser Veränderungen und Befunde mit der Schwere und dem Verlauf der Nierenerkrankung?

Hierzu haben sich zahlreiche europäische kindernephrologische Zentren zusammengeschlossen. Es ist geplant, in der 4-C Studie bis zu 625 Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren in mehr als 40 kindernephrologischen Zentren in 14 europäischen Ländern zu untersuchen. Dabei werden die Struktur und Funktion des Herzens und der großen Arterien mit empfindlichen nicht-invasiven Methoden regelmäßig untersucht und die Ergebnisse mit

Daten von gesunden gleichaltrigen Kindern verglichen. Begleitend werden genetische Variablen und individuelle Risikofaktoren untersucht. Wir erhoffen uns, dadurch mögliche Zusammenhänge zwischen vererbten und erworbenen Merkmalen und dem Schweregrad bzw. dem Fortschreiten von Nieren- und Herzerkrankungen aufzudecken.

Bedeutung für die Patientenversorgung

Konkret hoffen wir durch die Studie klinisch relevante Parameter zu finden, die eine effektive kardiovaskuläre (und renale) Risiko-Stratifizierung erlauben. Dies würde die Entwicklung rationaler, risikoadaptierter diagnostischer Schemata für das kardiovaskuläre Screening und Monitoring von CKD-Patienten erleichtern. Auch könnten die Ergebnisse grundlegend zur Planung risiko-stratifizierter Interventions-Studien beitragen. Aktuell existiert ein großes praktisch-klinisches Interesse an einer Optimierung der medikamentösen Therapie der renalen Osteodystrophie bei Kindern mit CKD. Obwohl fast alle Studien bei jungen Patienten signifikante Assoziationen mit Surrogatparametern gefunden haben, sind die empfohlenen Richtwerte für Calcium-Phosphatprodukt und PTH-Spiegel sowie Dosierungsrichtlinien für Phosphatbinder und Vitamin-D Derivate bisher nicht auf pädiatrische Studien gestützt; dies ist jedoch wegen der therapeutischen Besonderheiten im Stadium des Wachstums unbedingt zu fordern. Nur durch eine prospektive Kohortenstudie lassen sich Daten erheben, die als Grundlage evidenzbasierter Empfehlungen für Zielbereiche der genannten Medikamente im Kindesalter dienen können.

Im Zuge der Untersuchungen werden zudem für einige der nichtinvasiven Untersuchungsmethoden erstmals altersbezogene pädiatrische Grenzwerte erstellt. Die damit geschaffene Möglichkeit zur Risikobewertung bietet unmittelbaren und nachhaltigen klinischen Nutzen für die klinisch-diagnostische Praxis ebenso wie für zukünftige Präventionsstudien.

Schließlich streben wir durch die umfassende genomische und biochemische Analytik ein verbessertes mechanistisches Verständnis der pathophysiologischen Rolle verschiedener molekularer Systeme in der Ausbildung degenerativer Gefäßprozesse an, aus denen sich möglicherweise langfristig pharmakologische Ansätze und somit innovative therapeutische Optionen entwickeln lassen.

Projektleitung:



Prof. Dr. med. Franz Schaefer,
Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion
Pädiatrische Nephrologie, Zentrum für Kinder-
und Jugendmedizin



Prof. Dr. med. Uwe Querfeld,
Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für
Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie –
Charité Campus Virchow-Klinikum