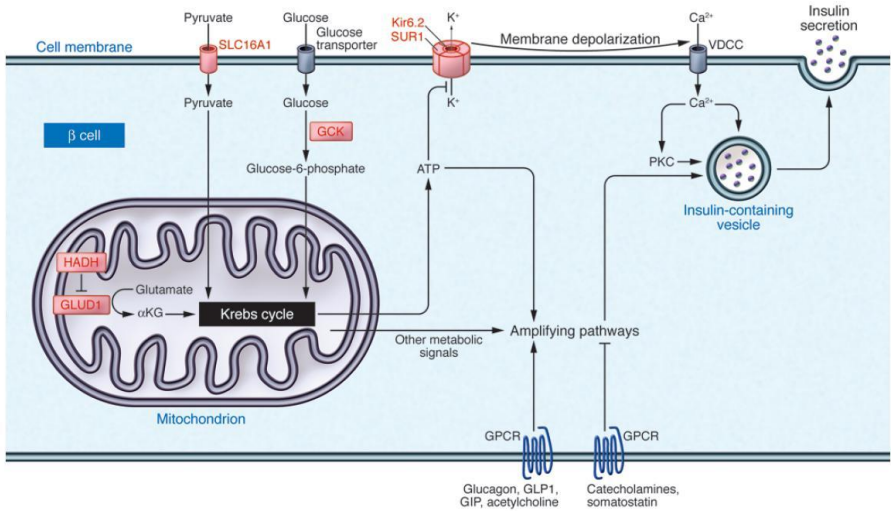
5th Congenital Hyperinsulinism International Family Conference
Milan, September 17 - 18

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Remission in Non-Operated Patients with Diffuse Disease and Long-Term Conservative Treatment.

PD Dr. Thomas Meissner
University Children's Hospital Düsseldorf

Unterschiedliche genetische Defekte



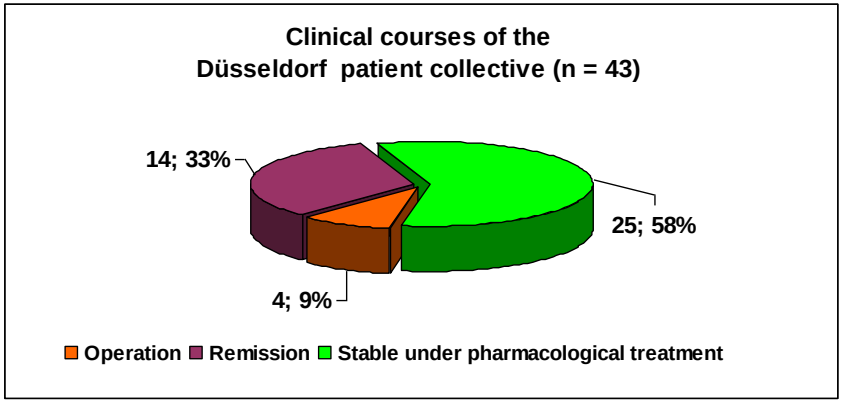
Beta-Zelle Pankreas*

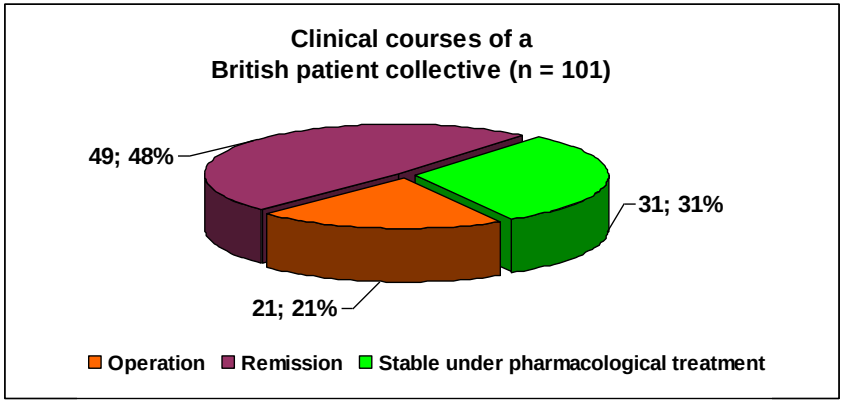
➔ irreguläre Insulinsekretion

➔ unklar, wann Unterzuckerungen Hypoglykämien machen

* Figure from Glaser, Benjamin (2011): Lessons in human biology from a monogenic pancreatic β cell disease. In: *J. Clin. Invest.* 121 (10), S. 3821–3825

Comparison of therapeutic approaches in clinical practice





Pharmakotherapie: Diazoxide, wenn effektiv, sonst Octreotid oder Octreotidanaloga

Definition der Remission: keine Hypoglykämien, normale Ernährung, keine Medikamente

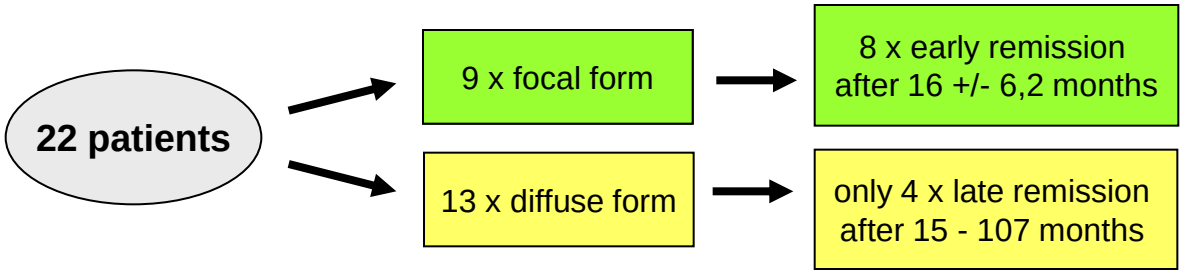
Surgical intervention, especially a near-total pancreatectomy in case of a diffuse form, must be well considered with regards to long-term effects.
It may be a helpful device if a focal form is confirmed by a PET-Scan of the pancreas.

* Data from: Banerjee, I.; Skae, M.; Flanagan, S. E.; Rigby, L.; Patel, L.; Didi, M. et al. (2011): The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. In: *Eur. J. Endocrinol.* 164 (5), S. 733–740

Publizierte Daten: Wahrscheinlichkeit der Remission

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Israelisches Team waren die Pioniere (90er Jahre)



Wahrscheinlich Fokale Region: Programmierter Zelltod erhöht, frühe Remission

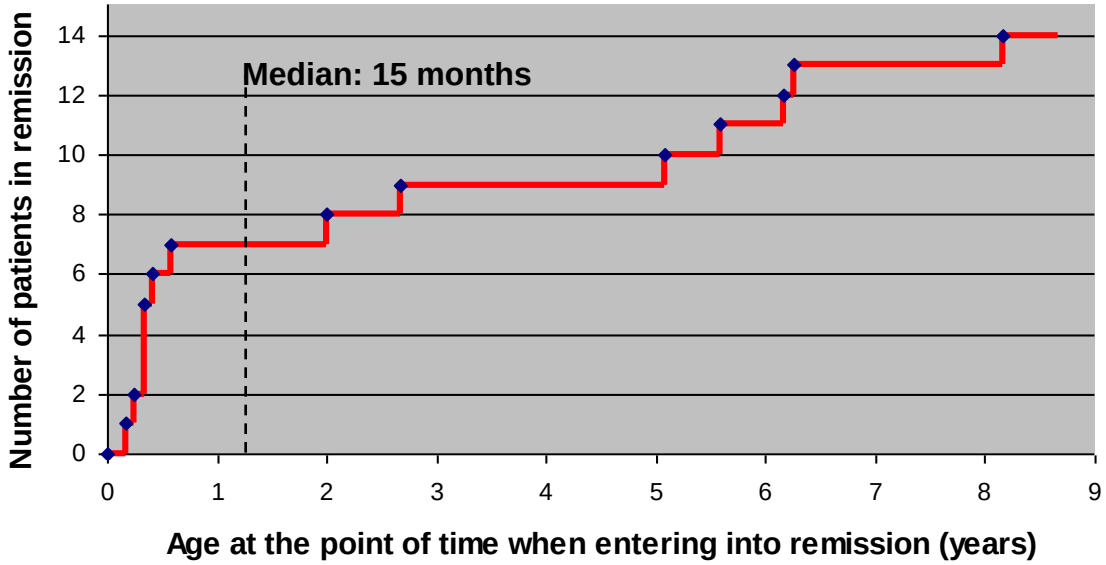
In 2011, Banerjee und Kollegen (Manchester) suchten prognostische Faktoren:

Positive Korrelation:
- Ansprechen auf Diazoxid
- Keine Mutation nachweisbar

Keine Korrelation:
- Glukosebedarf
- Geburtsgewicht

* Data from Glaser, B.; Ryan, F.; Donath, M.; Landau, H.; Stanley, C. A.; Baker, L. et al. (1999): Hyperinsulinism caused by paternal-specific inheritance of a recessive mutation in the sulfonylurea-receptor gene. In: *Diabetes* 48 (8), S. 1652–1657

Düsseldorf Erfahrungen mit Remission



Jeder blaue Punkt ist ein Patient in Remission und es ist das Alter dazu gezeigt.

Banerjee 2011
average: 101 days for remission

range: 6 days to 7,5 years

25th perc. 30 days

75th perc. 300 days

Wahrscheinlichkeit der Remission deutlich höher bei Patienten mit Octreotidtherapie (Odds-Ratio ≈ 3,519)

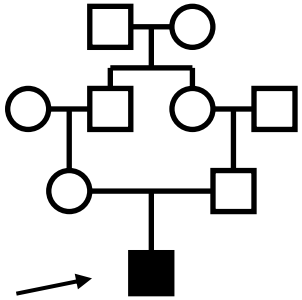
* Data were analysed by means of IBM® SPSS® Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corporation, Armonk, New York). The p-value of the Odds-Ratio was determined using the Mantel–Haenszel test.

Case report of a non-operated patient with diffuse disease and long-term pharmacological treatment

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Fallbericht
- 5.320 g Geburtsgewicht; 54 cm Geburtslängelenght → macrosomic
- schwerer Hyperinsulinismus

Genetische Analyse: homozygote KCNJ11 Mutation
→ K_{ATP}-Kanalerkrankung
→ Diffuse Form

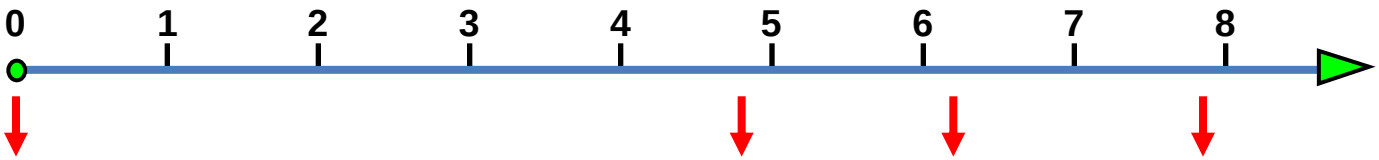


Patient U.K.

Fallbericht

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Therapy: Octreotid und häufige Mahlzeiten



Time bar of U.K. with age in years

Birth
Start of octreotide therapy

4 years old
Change from octreotide to lanreotide

6 years old
Last injection of lanreotide

7 years old
Evaluation of the fasting tolerance in remission

BMI ≈ 23,4 (> 3 SD)
➔ Insulinresistenz ?

Strukturierte Literaturrecherche

- Schlagwortsuche in den Datenbanken Medline (ab 1947) und Embase (ab1988)
- 1261 Patienten mit kongenitalem Hyperinsulinismus

→ Auswertung des Therapieregimes für 619 langfristig medikamentös behandelte Patienten

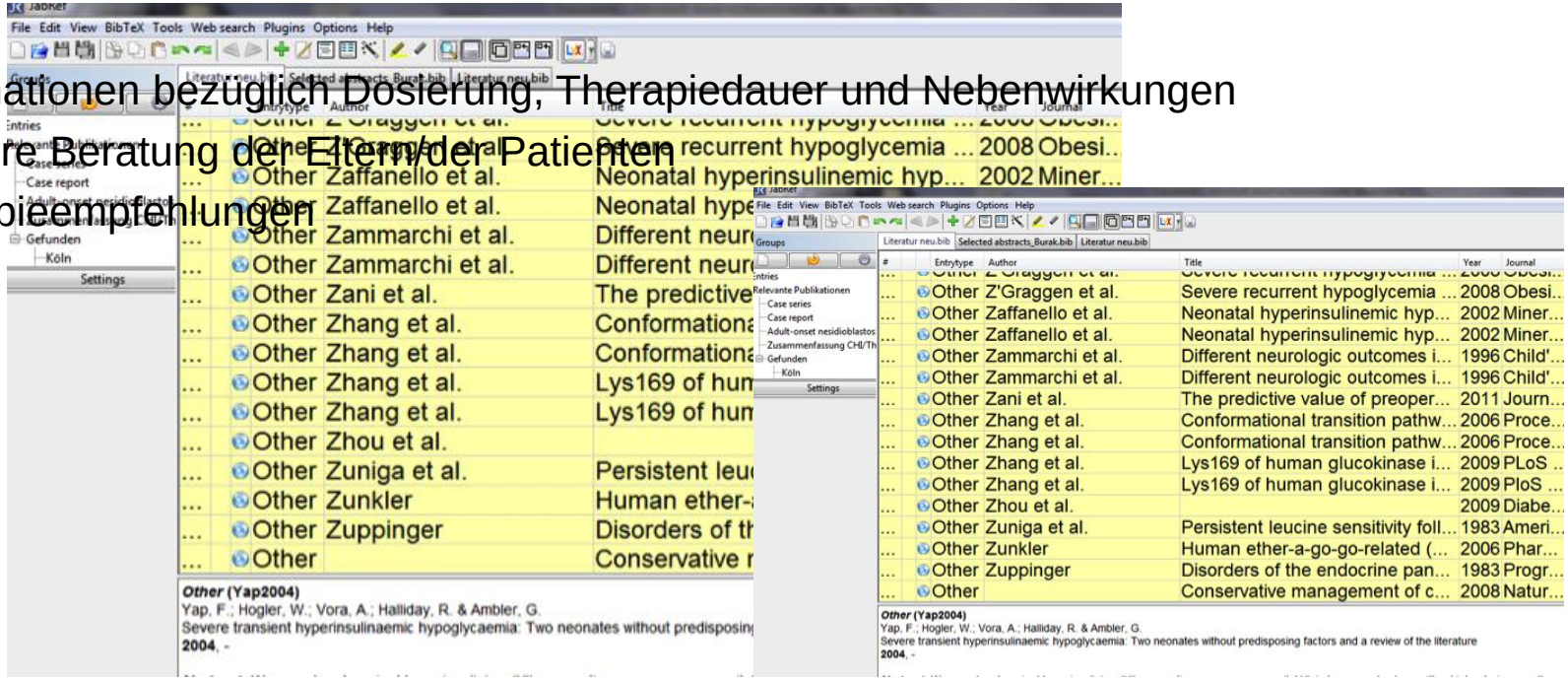
→ Nebenwirkungsprofil für 1039 “medikamentöse Anwendungen”

Ziel

- Informationen bezüglich Dosierung, Therapiedauer und Nebenwirkungen

→ Bessere Beratung der Eltern/der Patienten

→ Therapieempfehlungen



Schlussfolgerungen

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

➔ Remission immer bei Ashkenazi Jews in Isreal

➔ Vergleich Manchester zu Düsseldorf: Unsere Patient kommen später in Remission. Mehr transiente CHI-Fälle in der Manchestergruppe?

➔ Ermutigende Daten für eine medikamentöse Dauertherapie

➔ Bei den Düsseldorfer Patienten Remission häufiger unter Octreotid (oder Analoga)

➔ Wahscheinlichkeit der Remission noch schwer vorherzusagen (Wann, mit welcher Chance?). Dies sollte Ziel weiterer Studien sein.

Danke!

PD Dr. Thomas Meissner
Deputy Director
Department of General Paediatrics, Neonatology and Paediatric Cardiology
University Children's Hospital Düsseldorf
thomas.meissner@med.uni-duesseldorf.de