THERAPIEEMPFEHLUNGEN

„Hyperlipidämien sollen bereits im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert und behandelt werden, um das Risiko langfristiger Schäden zu reduzieren.“ [1]

Die Behandlung einer Hyperlipidämie im Kindes- und Jugendalter beginnt mit einer gezielten Beratung und Schulung zur Verbesserung der Lebensgewohnheiten, mit den Zielen einer regelmäßigen körperlichen Aktivität, gezielter Ernährungsmodifikation, sowie ggf. Reduktion von Übergewicht und Elimination von Zigarettenrauch-Exposition. In eine erfolgreiche Umsetzung der Lebensstil-Änderungen sollte die ganze Familie einbezogen werden.

ERNÄHRUNG UND LEBENSSTILMODIFIKATION

„Bei Kindern und Jugendlichen mit LDL-Cholesterin oberhalb des altersgemäßen Referenzbereiches sollte ab dem Alter von 2 Jahren eine altersgemäße Ernährungsmodifikation durchgeführt werden.“ [1]

Die Ernährungs- und Lebensstilmodifikation entfaltet ihre größte Wirksamkeit, wenn sie früh im Leben begonnen wird, während die Verhaltensgewohnheiten eines Individuums geprägt werden. [2]

Im Kleinkindalter bildet die Ernährungsmodifikation die Grundlage der Therapie. Eine diätetische Behandlung einer Hypercholesterinämie kann etwa ab dem 3. Lebensjahr begonnen werden.

Regelmäßige körperliche/sportliche Aktivität zur Unterstützung der diätetischen Therapie sollte regelhaft empfohlen werden, insbesondere bei Übergewicht und Adipositas.

„Bei Hypercholesterinämie ist eine begrenzte Zufuhr gesättigter sowie trans-isomerer Fettsäuren (zusammen bis ca. 8-12 % der Energiezufuhr) mit Ersatz durch einfach ungesättigte Fette (> 10 % der Energie) und mäßiger Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren (ca. 7-10 % der Energie) sowie begrenzter Cholesterinzufuhr (bis ca. 200 mg/T im Kindesalter bzw. 250 mg/T bei Adoleszenten) ratsam.“ [1]

Entsprechende individuelle Diätpläne können sich Betroffene unter Zuhilfenahme von im Internet frei verfügbaren Informationen/Infobroschüren, z. B. auf lipid-liga.de oder cholco.de, leicht selbst zusammenstellen.

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

„Eine Lebensstilmodifikation allein ist nur selten ausreichend, um ein stark erhöhtes LDL-Cholesterin genügend zu senken, so dass eine medikamentöse Therapie bei fast allen Personen mit familiärer Hypercholesterinämie erforderlich ist.“ [1, basierend auf [3, 4]

Bei Kindern > 10 Jahren ist das Ziel den LDL-Cholesterinspiegel auf Werte < 135 mg/dl zu verringern. Bei jüngeren Kindern sollte eine Reduktion um ≥ 50 % vom Ausgangs-LDL angestrebt werden. [„ESC/EAS-Guideline“]

Für die Entscheidung bezüglich Therapieumfang und Therapiebeginn (ggf. ab 6 Jahren) sollten weitere Risikofaktoren für eine frühe Atheroskleroseentwicklung berücksichtigt werden (u. a. Familienanamnese für KHK, Nierenerkrankungen, Diabetes mell. Typ 1 / 2). [1]

PARTNER

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern Klinik an der Technischen Universität München

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.

DigiMed Bayern

Lehrstuhl für Sozialpädiatrie Technische Universität München

gefördert durch Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege

STATINE

Für die Behandlung von Kindern mit Statinen liegen über 20 Jahre Therapieerfahrung vor. [5] Eine langfristige Therapie kann bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie das kardiovaskuläre Risiko signifikant senken. [4-10] Statine gelten als gut verträglich, sicher in Hinblick auf Neben-wirkungen und haben keinen Einfluss auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung.

Bei Statinen kann die gesamte Tagesdosis einmal täglich eingenommen werden. Hierbei ist die abendliche Einnahme zu empfehlen, da die Cholesterin-Eigensynthese nachts am höchsten ist.

Sollte sich trotz austitrierter Statintherapie auf der maximal tolerierten Dosis keine suffiziente Absenkung des LDL-Cholesterins ergeben, sollte die Medikation um Ezetimib ergänzt werden.

Aus der Fachinformation für Kinder/Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie:

Rosuvastatin: (ab 6 Jahren) Bei Kindern im Alter von 6-9 Jahren liegt die Anfangsdosis zwischen 5-10 mg täglich. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Dosis von mehr als 10 mg wurden bei dieser Altersgruppe bisher noch nicht untersucht. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren liegt die Anfangsdosis zwischen 5-20 mg täglich. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Dosis von mehr als 20 mg wurden bei dieser Altersgruppe bisher noch nicht untersucht.

Atorvastatin: (ab 10 Jahren) Bei Patienten ab 10 Jahren beträgt die empfohlene Initialdosis 10 mg Atorvastatin pro Tag. Die Dosis kann je nach Ansprechen und Verträglichkeit auf 80 mg pro Tag erhöht werden. Dosisanpassungen sollten im Intervall von 4 Wochen erfolgen

Pravastatin: (ab 8 Jahren) Für Kinder im Alter zwischen 8-13 Jahren werden einmal täglich 10-20 mg empfohlen. Höhere Dosierung bislang nicht untersucht. Für Jugendliche 14-18 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung 10-40 mg pro Tag.

Fluvastatin: (ab 9 Jahren) Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die empfohlene Anfangsdosis 20 mg. Dosisanpassungen sollten in Abständen von 6 Wochen durchgeführt werden. Die Maximaldosis beträgt 80 mg entweder als Fluvastatin 40 mg Kps zweimal täglich oder als eine Fluvastatin 80 mg Tablette einmal täglich.

Simvastatin: (ab 10 Jahren) Die übliche Dosis bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren beträgt zu Beginn der Behandlung 10 mg Einzeldosis am Abend. Dosierungsbereich liegt zwischen 10-40 mg pro Tag. Dosisanpassungen sollten im Abstand von 4 Wochen erfolgen.

Nebenwirkungen Statine:

Statine werden in der Regel gut vertragen. Zu den seltenen (< 1:100) Nebenwirkungen der Statine zählen Myopathien mit Muskelschmerzen und Muskelschwäche, Erhöhungen der Creatin-Kinase (CK) in Einzelfällen bis auf das Zehnfache der oberen Referenzwerte und in sehr seltenen Fällen schwere Rhabdomyolysen. Weiterhin können Erhöhungen der Transaminasen und in sehr seltenen Fällen schwerwiegende Leberschädigungen auftreten. Initiale geringe Enzymanstiege können auftreten und normalisieren sich in Regel im Laufe der weiteren Behandlung. Deshalb wird empfohlen die CK sowie die Transaminasen (GOT, GPT) etwa sechs Wochen nach Beginn einer Statintherapie zu bestimmen und im Anschluss viertel- bis halbjährliche laborchemische und klinische Verlaufskontrollen durchzuführen. Bei einem Anstieg auf das Dreifache der oberen Norm sollte die Statindosis reduziert und/oder die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. [1] Selten auch Bauchschmerzen, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Juckreiz (ca. 1 %)

PARTNER

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern Klinik an der Technischen Universität München

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.

DigiMed Bayern

Lehrstuhl für Sozialpädiatrie Technische Universität München

gefördert durch Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege

„Das Risiko von Nebenwirkungen wird bei der Verwendung von höheren Dosen und interagierenden Medikamenten erhöht, das letzte besonders bei Statinen wie Simvastatin und Atorvastatin, die durch das Cytochrom P-450-System metabolisiert werden." [1]

Vorsicht ist geboten im Falle einer Komedikation mit anderen Medikamenten, die über das Cytochrom P-450 System metabolisiert werden. Dazu zählen u. a. Fibrate, Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Antiarrhythmika und Protease-Inhibitoren. Eine Antikonzeption bei weiblichen Adoleszenten wird empfohlen.

Rosuvastatin und Fluvastatin dagegen werden über CYP 2C9 metabolisiert und interagieren nicht mit den oben genannten Medikamenten. [11]

Ezetimib

Ezetimib hemmt dem Sterintransport am Bürstensaum der Darmmukosazelle und führt zu einer geringeren Cholesterinaufnahme. Ezetimib ist zur lipidsenkenden Therapie ab dem 10. Lebensjahr als Monotherapie oder in Kombination mit einem Statin zugelassen (FDA und EMA) und wird einmal täglich in einer Dosierung von 10 mg/T verabreicht. Nebenwirkungen sind Kopf- oder Bauchschmerzen und Diarrhoe mit einer Häufigkeit < 1:1000. [12, 13]

Anionenaustauscherharze

Anionenaustauscherharze sind als zweite Wahl für eine Monotherapie oder als Zusatz zu für die Cholesterinsenkung zugelassen und sehr sicher. Aufgrund der häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen (z. B. Verdauungsstörungen, Übelkeit, Völlegefühl, Sodbrennen, Blähungen und Durchfälle) ist die Akzeptanz und Compliance seitens der Patienten gering.

PRAKTISCHES VORGEHEN BEI VRONI

Es sollte immer eine Lebensstilmodifikation und Optimierung der Ernährung durchgeführt werden. Ab einem Alter von 6 Jahren sollte auch eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Mittel der Wahl ist **Rosuvastatin**, da bei annähernd gleicher Wirksamkeit mit weniger Nebenwirkungen zu rechnen ist:
• Im Alter von 6-9 Jahren liegt die Anfangsdosis für Rosuvastatin bei 5-10 mg täglich am Abend.
• Im Alter von 10-17 Jahren liegt die Anfangsdosis für Rosuvastatin bei 5-20 mg täglich am Abend.

Laborkontrollen sollten nach 4 Wochen erfolgen und die Dosis in 5-10 mg Schritten im Abstand von 4 Wochen bis zur maximal zulässigen Dosis auftitriert werden. Ziel ist eine Reduktion um mindestens 50 % vom Ausgangswert, wobei auf jeden Fall ein LDL-C kleiner 130 mg/dl erreicht werden soll.

Falls damit das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte die Medikation ab dem 10. Lebensjahr um 10 mg Ezetimib erweitert werden. Lässt sich auch darunter keine befriedigende Einstellung erzielen, so kann gerne mit dem Vroni-Studienbüro Kontakt aufgenommen werden.

Sollten Transaminasenanstiege und/oder CPK-Anstiege über dem 3-fachen des Ausgangswertes auftreten, ist die Statindosis auf die letzte Dosierung zurückzusetzen und nach 4 Wochen eine erneute Laborkontrolle durchzuführen. Wir bitten in diesem Fall um Meldung an das Vroni-Studienbüro. Zudem ist die aktuelle Medikation bitte dem Vroni-Studienbüro mitzuteilen.

PARTNER
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern Klinik an der Technischen Universität München
bvkj. Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.
DigiMed Bayern
Lehrstuhl für Sozialpädiatrie Technische Universität München
gefördert durch Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege

Literaturverzeichnis:

1. (DGKJ), D.G.f.K.-u.J.e.V., *Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, Diagnostik und Therapie* https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-068.html, 2015.
2. Deckelbaum, R.J., *Preventive nutrition in childhood: a rationale.* Public Health Rev, 1996. 24(2): p. 105-11.
3. Descamps, O.S., et al., *Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization.* Atherosclerosis, 2011. 218(2): p. 272-80.
4. McCrindle, B.W., et al., *Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing.* Circulation, 2007. 115(14): p. 1948-67.
5. Luirink, I.K., et al., *20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia.* New England Journal of Medicine, 2019. 381(16): p. 1547-1556.
6. Avis, H.J., et al., *A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. 27(8): p. 1803-10.
7. O'Gorman, C.S., M.F. Higgins, and M.B. O'Neill, *Systematic review and metaanalysis of statins for heterozygous familial hypercholesterolemia in children: evaluation of cholesterol changes and side effects.* Pediatr Cardiol, 2009. 30(4): p. 482-9.
8. Shafiq, N., et al., *A meta-analysis to evaluate the efficacy of statins in children with familial hypercholesterolemia.* Int J Clin Pharmacol Ther, 2007. 45(10): p. 548-55.
9. Vuorio, A., et al., *Statins for children with familial hypercholesterolemia.* Cochrane Database Syst Rev, 2010. 7(7).
10. Lozano, P., et al., *Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force.* JAMA, 2016. 316(6): p. 645-655.
11. Wiegman, A., et al., *Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment.* Eur Heart J, 2015. 36(36): p. 2425-37.
12. Watts, G.F., et al., *Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia.* Atheroscler Suppl, 2011. 12(2): p. 221-63.
13. Jellinger, P.S., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis: executive summary.* Endocr Pract, 2012. 18(2): p. 269-93.

PARTNER

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern Klinik an der Technischen Universität München

bvkj. Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.

DigiMed Bayern

Lehrstuhl für Sozialpädiatrie Technische Universität München

gefördert durch Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege