

## THERAPIEEMPFEHLUNG BEI FH

Bei Familiärer Hypercholesterinämie (FH) ist ein frühzeitiger Therapiebeginn mit einem interdisziplinären, kombiniertem Vorgehen essenziell, dies umfasst:

- **Beratung bzw. Schulung der Kinder und Familien** zur Verbesserung der Lebensgewohnheiten, mit den Zielen regelmäßiger körperlicher Aktivität, gezielter Ernährungsmodifikation, sowie ggf. Reduktion von Übergewicht und Elimination von Zigarettenrauch-Exposition. Zur erfolgreichen Umsetzung der Lebensstiländerungen sollte immer die ganze Familie einbezogen werden.
- **Medikamentöse Therapie**, primär mit Statinen, zur effektiven Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C). Das Therapieziel nach ESC/EAS-Leitlinie ist eine **LDL-C Senkung um mindestens 50% des Ausgangswertes** bzw. in jedem Fall auf Werte unter 135 mg/dl. In Hinblick auf das Lebenszeitexpositionsmodell ist ein früher Beginn der medikamentösen Therapie empfohlen, ganz besonders wenn noch weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von Atherosklerose – wie Familienanamnese für KHK, Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus – vorliegen.<sup>(1)</sup> Bei unzureichender LDL-C-Senkung unter Statinen sollte Ezetimib ab dem 10. Lebensjahr ergänzt werden.

Bei Kindern mit FH ist eine medikamentöse Therapie klar indiziert, um das Risiko langfristiger Folgeschäden zu reduzieren!

*Literatur (1-3)*

Lebensstilmodifikationen – z. B. diätische Maßnahmen – reichen zur Senkung erhöhter LDL-Cholesterinwerte nicht aus!

*Literatur (1-3)*

### STATINTHERAPIE

Für die langfristige Statintherapie von Kindern liegen über 20 Jahre Therapieerfahrung vor und es kann bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie dadurch das kardiovaskuläre Risiko signifikant gesenkt werden. (3-9) **Statine gelten als gut verträglich, sicher in Hinblick auf Nebenwirkungen und haben keinen Einfluss auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung.** Bei Statinen kann die gesamte Tagesdosis einmal täglich eingenommen werden, am besten abends, da die Cholesterin-Eigensynthese nachts am höchsten ist.

### PRAKTISCHES VORGEHEN

**Bei Kindern ab 6 Jahren sollte mit Rosuvastatin 5 mg abends begonnen werden**, da unter Rosuvastatin bei annähernd gleicher Wirksamkeit mit weniger Nebenwirkungen zu rechnen ist. Wir bitten die aktuelle Medikation der Studienleitung zu melden.

Die erste Laborkontrolle sollte ein Monat nach Therapiebeginn erfolgen und die Dosis jeden Monat in 5 mg Schritten auftitriert werden bis der LDL-C-Zielwert erreicht ist oder die maximal



Tageshöchstdosis (10 mg für 6-9 Jahre und 20 mg für 10-17 Jahre) erreicht ist. Bei unzureichender LDL-C-Senkung wird bei Kindern ab 10 Jahren die Kombination mit Ezetimib 10 mg empfohlen.

Sollte ein **Anstieg der Transaminasen und/oder CK auf mehr als das 3-fache des oberen Grenzwerts (ULN)** auftreten, ist die Statindosis auf die zuletzt vertragene Dosis zurückzusetzen und nach einem Monat eine erneute Laborkontrolle durchzuführen. **Bitte auch in diesem Fall Kontakt mit dem Studienbüro aufnehmen, um die Therapiemöglichkeiten zu diskutieren.**

---

#### Nebenwirkungen Statine:

Statine werden in der Regel gut vertragen. Selten treten Bauchschmerzen, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Juckreiz (ca. 1%) auf. Zu den seltenen (<1:100) Nebenwirkungen der Statine zählen zudem 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.

Das Risiko von Nebenwirkungen wird bei der Verwendung von höheren Dosen und interagierenden Medikamenten erhöht, Letzteres insbesondere bei durch das Cytochrom P-450-System metabolisierten Statinen wie z. B. Simvastatin und Atorvastatin. Besondere Vorsicht ist daher bei Komedikation mit anderen Medikamenten, die über das Cytochrom P-450 System metabolisiert werden. Dazu zählen unter anderem Fibrate, Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Antiarrhythmika und Protease-Inhibitoren. **Rosuvastatin** und Fluvastatin dagegen werden über CYP-2C9 metabolisiert und interagieren nicht mit den oben genannten Medikamenten.(10)

#### Auszüge der Fachinformation für Kinder/Jugendliche mit heterozygoter FH:

**Rosuvastatin (ab 6 Jahren):** Bei Kindern im Alter von 6-9 Jahren liegt die Anfangsdosis bei 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 bei 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.

**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.

#### Ezetimib:

Ezetimib hemmt den Sterintransport am Bürstensaum der Darmmukozelle 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). Dosierung: einmal täglich 10 mg.(11, 12) Nebenwirkungen sind Kopf- oder Bauchschmerzen und Diarrhoe mit einer Häufigkeit <1:1000.

#### Anionenaustauscherharze:

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

#### Literaturangaben:

1. (DGKJ) DGfK-uJeV. Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, Diagnostik und Therapie <https://www.wawmf.org/leitlinien/detail/II/027-068.html>. 2015.
2. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, 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):272-80.
3. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, 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 on Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115(14):1948-67.
4. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(8):1803-10.
5. O'Gorman CS, Higgins MF, O'Neill MB. Systematic review and metaanalysis of statins for heterozygous familial hypercholesterolemia in children: evaluation of cholesterol changes and side effects. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(4):482-9.
6. Shafiq N, Bhasin B, Pattanaik S, Pandhi P, Venkateshan SP, Singh M, et al. A meta-analysis to evaluate the efficacy of statins in children with familial hypercholesterolemia. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45(10):548-55.
7. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7(7).
8. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, 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):645-55.
9. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(16):1547-56.
10. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal*. 2015;36(36):2425-37.
11. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atherosclerosis Supplements*. 2011;12(2):221-63.
12. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis: executive summary. *Endocr Pract*. 2012;18(2):269-93.