

THERAPIEEMPFEHLUNG BEI ERHÖHTEM LDL-C

Bei erhöhtem LDL-Cholesterin (LDL-C) ohne Nachweis einer bekannt pathogenen FH-Mutation können bislang **unbekannte Varianten oder polygene bzw. alimentäre Ursachen vorliegen**.

Zunächst sollten sekundäre Ursachen für eine Hypercholesterinämie ausgeschlossen werden. Häufig ist die Hypercholesterinämie nutritiv bedingt (Adipositas), aber auch das TSH sollte zum Ausschluss einer Hypothyreose regelhaft bestimmt werden (z.B. via Vroni-Studie).

Anschließend sind **(I) Familienanamnese** – positiv bei vorzeitigem Herzinfarkt oder Schlaganfall (d.h. ♂ <55 Jahre, ♀ <60 Jahre) – **(II) Lipidprofil inkl. Lipoprotein a** (z.B. via Vroni-Studie) und **(III) BMI-Perzentile** zu prüfen. Eine allgemeine Empfehlung bietet folgende Tabelle:

	LDL-C 130-159 mg/dl	LDL-C ≥160 mg/dl
KEINE Risikofaktoren	LIFESTYLE Jährliche Kontrollen	LIFESTYLE erste Kontrolle nach 6 Monaten STATINTHERAPIE evaluieren bei anhaltend erhöhtem LDL-C Jährliche Kontrollen
positive FA Lp(a) >3xULN (upper limit of normal)	LIFESTYLE erste Kontrolle nach 6 Monaten STATINTHERAPIE evaluieren bei anhaltend erhöhtem LDL-C Jährliche Kontrollen	LIFESTYLE STATINTHERAPIE Jährliche Kontrollen
BMI >95sten Perzentile	Ernährungsberatung bzw. Adipositasambulanz und Lifestyle Jährliche Kontrollen	

WICHTIG: Bei wenigen Einzelfällen mit auffälliger laborchemischer, klinischer und/oder genetischer Konstellation, kann eine zusätzliche Diagnostik sinnvoll sein. Hierfür werden Sie vom Studienteam direkt kontaktiert.

ANGEBOT: Für Grenzfälle, die aufgrund anderer Faktoren nicht einfach in das obere Schema passen, stehen wir Ihnen immer mit unserem Expertenteam zur Verfügung. Wir treten gerne mit Ihnen in Austausch, sei es zur Therapie oder auch generell dem weiteren Vorgehen.



STATINTHERAPIE BEI ALIMENTÄR-/POLYGEN-BEDINGTER HYPERCHOLESTERINÄMIE

Für die langfristige Statintherapie von Kindern liegen über 20 Jahre Therapieerfahrung vor. Bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie kann dadurch das kardiovaskuläre Risiko signifikant gesenkt werden. (1-7) **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.

Bei Kindern ab 6 Jahren kann mit Rosuvastatin 2,5 mg täglich begonnen werden. Unter Rosuvastatin ist bei annähernd gleicher Wirksamkeit mit weniger Nebenwirkungen zu rechnen. Eine **Antikonzeption** wird für weibliche Adoleszente unter Statintherapie klar empfohlen.

Wir empfehlen eine **Orientierung an dem Therapieziel für FH.** Dieses ist laut ESC/EAS-Leitlinie eine LDL-C Senkung um mindestens 50% des Ausgangswertes bzw. in jedem Fall auf Werte unter 135 mg/dl. Bis das Ziel-LDL-C erreicht ist sollte die Dosis jeden Monat sukzessive auftitriert werden (Höchstdosis Rosuvastatin: 10 mg für 6-9 Jahre und 20 mg für 10-17 Jahre). Falls erforderlich kann ab 10 Jahren noch Ezetimib 10 mg (als Kombipräparat) ergänzt werden.

Einen Monat nach Therapiebeginn bzw. Dosisänderung sollte eine Laborkontrolle (LDL-C, CK und Transaminasen) erfolgen. Bei stabilem Verlauf ist ein halbjährliches Kontrollintervall ausreichend. Sollte ein **Anstieg der Transaminasen und/oder CK auf mehr als das 3-fache** des oberen Grenzwertes (ULN) auftreten, ist die Statindosis auf die zuletzt vertragene Dosis zu reduzieren 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. 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.

Initial 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.

Selten auch Bauchschmerzen, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Juckreiz (ca. 1%). Eine Antikonzeption bei weiblichen Adoleszenten wird klar empfohlen.

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.(8)

PARTNER

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.

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. (9, 10) Nebenwirkungen sind Kopf- oder Bauchschmerzen und Diarrhoe mit einer Häufigkeit <1:1000.

Literaturangaben:

1. 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 of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115(14):1948-67.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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).
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.