

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS)  
in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie  
(in Diskussion: *und der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin?*)

**Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien**  
**bei Kindern und Jugendlichen**

verfasst von

Berthold Koletzko<sup>1</sup>, Ilse Broekaert<sup>1</sup>, Joachim Kreuder<sup>2</sup>, Peter Cremer<sup>3</sup>, O. Schwab<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München,

<sup>2</sup>Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Universitäts-Klinikum Giessen und Marburg,

<sup>3</sup>Institut für Klinische Chemie, Klinikum der Universität München und

<sup>4</sup>Universitäts-Kinderklinik Freiburg

## **Gliederung**

1. Einleitung
  - a. Methodik und Konsensusprozess
  - b. Störungen des Lipidstoffwechsels im Kindes- und Jugendalter und kardio-  
vaskuläre Morbidität
2. Grundlagen
  - a. Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels
  - b. Primär genetische Hyperlipidämien
    - i. Familiäre Hypercholesterinämie-LDL-Rezeptor-Defizienz
    - ii. Familiärer Hypercholesterinämie-Apolipoprotein B-Defekt
    - iii. Polygene Formen der Hypercholesterinämie
    - iv. Familiäre Hypertriglyceridämie und familiäre kombinierte Hyperlipi-  
dämie
    - v. Familiäre Dys-Beta-Lipoproteinämie
    - vi. Hyperchylomikronämie
    - vii. Phytosterinämie
  - c. Sekundäre Hyperlipidämien
3. Diagnostik
  - a. Individuelle Strategie/selektives Screening
  - b. Generelles Screening auf Hyperlipidämien
  - c. Kardiovaskuläre Diagnostik
4. Therapie
  - a. Indikation zur Therapie
  - b. Diätetische Maßnahmen
  - c. Vitamine
  - d. Körperliche Aktivität
  - e. Medikamentöse Therapie
    - i. Anionenaustauscherharze
    - ii. Ezetimib
    - iii. Cholesterinsynthesehemmer
    - iv. Fibrate
    - v. Lipidapherese, Plasmapherese
5. Zusammenfassende Empfehlungen

## **1. Einleitung**

### **a. Konsensusprozess**

Die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) hat im Jahre 1995 Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter erstellt (Koletzko et al 1995). Hier sollen aktualisierte Empfehlungen und die ihnen zugrundeliegende Evidenz dargestellt werden. Die Erstellung der Leitlinie erfolgte in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) *(in Diskussion: der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen un der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin?)*, um diese Empfehlungen im Hinblick auf ein Gesamtkonzept zur primären Prävention der kardiovaskulären Morbidität zu erstellen (Kavey et al 2003, Williams et al 2002).

Zur Erstellung der Empfehlungen wurde von den Autoren eine elektronische Literatursuche in PubMed und Embase für den Zeitraum 1998-2006 durchgeführt, die durch eine Auswertung von in diesen Arbeiten zitierten sowie von der Autorengruppe bekannten Literaturstellen ergänzt wurde. Die Aussagekraft der Literatur wurde von jeweils mindestens zwei Autoren bewertet. Die Klassifikation der Evidenz (Evidenzgarde I-IV) und der Empfehlungen (Empfehlungsklassen A-C) folgt den Empfehlungen des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>) und der Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (<http://www.aezq.de/>) (Tabelle 1). Zur formalen Konsensfindung dieser Empfehlungen wurden der 1. Entwurf (2005) und der 2. revidierte Entwurf (2006) den Mitgliedern der APS und der AG „Prävention in der Kinderkardiologie“ der DGPK mit der Bitte um Kommentierung und Änderungsvorschläge zugänglich gemacht. Die eingegangenen Kommentare würden bei der Revision berücksichtigt. Die Endfassung wurde von der Vorständen der APS, DGPK (DGFF und DGEM?) im *(April?)* 2006 angenommen.

### **b. Störungen des Lipidstoffwechsels im Kindes- und Jugendalter und kardiovaskuläre Morbidität**

Primär genetische Hyperlipidämien gehören zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen. Schwere Formen der primär genetischen und der sekundären Hypercholesterinämien sind ein wichtiger Risikofaktor für die frühzeitige Entwicklung der Arteriosklerose (McCrinkle, 2000). Schwere Formen von Hyperlipidämien sollten bereits im Kindes- und Jugendalter evaluiert und behandelt werden, da schon im Kindesalter Gefäßläsionen entstehen, deren

Ausmaß mit der Höhe des LDL-Cholesterins bzw. des LDL-/HDL-Cholesterin-Quotienten assoziiert sind (Stary 1990, Strong 1991, Koletzko et al 1995, Zieske et al 2002, Li et al 2003, Raitakari et al 2003).

Die Entwicklung arteriosklerotischer Gefäßschäden beginnt bereits in der Kindheit, wobei ihr Schweregrad mit dem Ausmaß veränderter Lipoproteine assoziiert ist (III). Eine Evaluation von Risikofaktoren und die Prävention von Arteriosklerose sollte bereits im Kindesalter beginnen (IV).

## **2. Grundlagen**

### **a. Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels**

Lipoproteine unterschiedlicher Dichteklassen (Tabelle 2) transportieren wasserunlösliche Lipide im Plasma. An der Oberfläche lokalisierte Apoproteine tragen gemeinsam mit polaren Lipiden zur Hydrophilität bei und ermöglichen die rezeptorvermittelte Gewebeaufnahme.

Nahrungsfette werden nach der intestinalen Hydrolyse und Absorption im Darmepithel reestert und vorwiegend als triglyzeridreiche Chylomikronen, welche Apoprotein B-48 tragen, in die Lymphe und konsekutiv in den Blutstrom abgegeben. Die Triglyzeride der Chylomikronen werden durch die an Kapillarendothelien gebundene Lipoproteinlipase gespalten und die freigesetzten Lipolyseprodukte in die Gewebe aufgenommen. Lipoproteinlipase baut auch die Triglyzeride der in Darm und Leber synthetisierten VLDL ab. VLDL-Partikel enthalten im Gegensatz zu Chylomikronen das hepatisch gebildete Apoprotein B-100. Beim VLDL-Katabolismus entstehen in der Zirkulation Intermediate-density-Lipoproteine (IDL) und daraus weiter LDL. Die Überreste der VLDL (VLDL-Remnants) werden mittels Apoprotein-E an Rezeptoren von Leberzellen gebunden und dort abgebaut. Eine Genotypisierung erlaubt die Unterscheidung der überwiegend (72-79 %) vorliegenden Allele Apo E3 von Apo E2 bzw. E4. Apo E2 (bei 7-10 %, der Population assoziiert mit Dysbetalipoproteinämie) ist mit um 10-20 % geringeren Cholesterinkonzentrationen assoziiert, während Apo E4 (in 13-16 %, assoziiert mit M. Alzheimer) mit um 5-10 % erhöhten Cholesterinkonzentrationen und niedrigeren Triglyzeridwerten einhergehen (Taimela et al 1996, Tammi et al 2001) (IIa). Die Apoprotein-E Phänotypen sind Prädiktoren der individuellen Abhängigkeit des Plasmacholesterins von der Ernährungsweise und damit auch auf das Ansprechen einer cholesterinsenkenden Diät. Besonders stark auf die Cholesterinzufuhr mit der Nahrung reagieren Individuen mit dem Apoprotein E4-Phänotyp, während Personen mit dem Apoprotein E2-Phänotyp nur ein

geringes Ansprechen auf die Cholesterinaufnahme zeigen (Tammi 2001, Rask-Nissila et al 2002a, Rask-Nissila et al 2002b, De Franca et al 2004).

LDL sind reich an Cholesterin und Apoprotein B 100, binden an Apoproteinrezeptoren von Hepatozyten und peripheren Zellen und transportieren Cholesterin zu den Geweben. Hohe Plasmakonzentrationen an LDL-Cholesterin sind mit gehäuftem Auftreten atherosklerotischer Gefäßschäden und frühzeitiger koronarer Herzkrankheit assoziiert. LDL-Cholesterin kann direkt nach Ultrazentrifugation bestimmt werden, wird im klinischen Alltag beim nüchternen Patienten (und Triglyzeridkonzentrationen <400 mg/dL) aber einfacher und preiswerter nach der *Friedewald-Formel* berechnet

LDL-Cholesterin (mg/dL)

= Gesamtcholesterin (mg/dL) - HDL-Cholesterin (mg/dL) - (Triglyzeride (mg/dL) x 0,2).

Lipoprotein(Lp) (a), ein LDL-Partikel mit zusätzlich angelagertem Apoprotein (a), ist bei erhöhten Plasmakonzentrationen ein eigenständiger, aber nachgeordneter Risikoindikator für Koronarerkrankungen sowie für thrombotische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Heller et al 2003, Kurnik et al 2003, Marcucci et al 2003). Eine erhöhte Lp(a)-Konzentration hat dementsprechend Auswirkungen auf Indikation und Intensität einer lipidsenkenden Therapie.

Leber und Darm sezernieren cholesterinarmes HDL ("nascent HDL"), welches Cholesterin aus den Geweben (und aus VLDL und LDL) aufnimmt und der Leber zuführt. Cholesterin aus Apoprotein A-1 haltigen HDL wird durch Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT) mit Fettsäuren aus Lecithin verestert. Im Gegensatz zu LDL wirkt ein hoher HDL-Spiegel im Plasma protektiv gegen die Atherosklerose.

Die Plasmakonzentrationen der Plasmalipide und Lipoproteine steigen bei gesunden Kindern bis zum 18. Lebensjahr an, insbesondere in den ersten 3 Lebensjahren und gegen Ende der Pubertät; präpubertär und während des pubertären Wachstumsschubs finden sich hingegen fallende Lipidkonzentrationen (Berenson et al. 2001) (IIa). Zur Bewertung müssen deshalb altersbezogene Referenzwerte herangezogen werden (III). Altersbezogene Referenzwerte aus repräsentativen Kollektiven gesunder Kinder und Jugendliche in Deutschland sind bisher nicht publiziert. Im Rahmen des derzeit in Deutschland durchgeführten Kinder- und Jugend-Gesundheitssurveys ist mit der Erstellung aktueller Referenzwerte zu rechnen.

Die auf der Grundlage von Referenzwerten verschiedener Populationen und nicht-

systematischer Beobachtungen von Messwerten bei deutschen Kindern ohne erkennbare Lipidstoffwechselstörungen erstellten Referenzbereiche in Tabelle 3 können als Richtwerte zur Beurteilung dienen (III).

Bei fieberhaften Infektionen und andere katabolen Zustände können die Plasmakonzentrationen von Lipiden und Lipoproteinen um 10 % und mehr vermindert werden (IV).

## **b. Primär genetische Hyperlipidämien**

### **i. Familiäre Hypercholesterinämie - LDL-Rezeptor-Defizienz (FH)**

Die **heterozygote** Form ist eine der häufigsten kongenitalen Stoffwechselstörungen, die in der kaukasischen Bevölkerung mit einer Frequenz von ungefähr 1:500 vorkommt. Die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie führt zu einer etwa 50prozentigen Reduktion funktionsfähiger LDL-Rezeptoren auf Zelloberflächen. Bereits in der frühen Kindheit kommt es zu einer starken Erhöhung des Cholesterins (meist >300 mg/dl) und des LDL-Cholesterins (meist >200 mg/dl) (Koletzko et al 2004). Unbehandelt führt diese Stoffwechselstörung zu frühzeitigen Gefäßschäden und stark erhöhtem Risiko für vorzeitige Herzinfarkte.

Die seltene **homozygote** Form der familiären Hypercholesterinämie (1:250.000 bis 1:1.000.000 kaukasischer Neugeborener) ist charakterisiert durch eine exzessiv erhöhte Hypercholesterinämie (meist >600 mg/dl) aufgrund eines weitgehenden Ausfalls der LDL-Rezeptorfunktion. Xanthome und Arcus corneae sowie hämodynamisch wirksame Gefäßläsionen können sich bereits in der ersten Lebensdekade manifestieren. Unbehandelt tritt bei betroffenen Kindern oft schon vor dem 20. Lebensjahr ein Myokardinfarkt auf. Die Diagnose kann durch die Bestimmung der LDL-Rezeptorfunktion an Fibroblasten oder Leukozyten oder die Bestätigung der heterozygoten oder homozygoten LDL-Rezeptor-Mutationen gesichert werden (Austin et al 2004).

Kinder mit familiärer Hypercholesterinämie zeigen ab dem Alter von 12 Jahren in der hochauflösenden Sonographie (linearer Schallkopf, 5 – 10 Hz) eine erhöhte Intima-Media-Dicke (IMT) der A. carotis und ihrer Äste (Järvisalo 2001, Wiegman et al 2004, de Groot 2004) und der abdominalen Aorta (Järvisalo 2001) und eine raschere Zunahme der IMT mit dem Lebensalter (Wiegman et al 2004). Eine Störung der flussbedingten postischämischen Gefäßdilatation der A. brachialis kann als Ausdruck einer endothelialen Dysfunktion bereits bei Patienten < 10 Jahre mit familiärer Hypercholesterinämie nachgewiesen werden (de Jongh 2002) (IIa).

Therapeutisch werden vor allem diätetische und medikamentöse Interventionen eingesetzt (s. unten).

## **ii. - Familiäre Hypercholesterinämie - Familiärer Apolipoprotein B-Defekt (FDB)**

Die Inzidenz dieses Defektes ist bei Kaukasiern ähnlich häufig wie die der familiären Hypercholesterinämie. Eine Apo B 3500 Mutation hat in Mitteleuropa eine Prävalenz von 1:200-1:700 und führt zu eingeschränkter Rezeptoraffinität, welches wiederum einen Cholesterin- bzw. LDL-Cholesterinanstieg von 75-90 mg/dl verursacht (Brugger et al 1996, Loggen et al 2003) (III). Die Diagnose wird molekulargenetisch gesichert. Die strukturelle Anomalie des Apolipoprotein B führt zu einer ineffizienten Bindung an den LDL-Rezeptor. Phänotyp und kardiovaskuläre Risiken sind vergleichbar der familiären Hypercholesterinämie.

## **iii. Polygene Formen der Hypercholesterinämie**

Polygen vererbte Formen der Hypercholesterinämie liegen einem Grossteil der mäßig starken Hyperlipidämien im Kindesalter zugrunde. In Abhängigkeit von Ernährung und Lebensstil (körperliche Inaktivität, Übergewicht) nimmt die Häufigkeit manifester Hypercholesterinämien auf polygener Basis mit dem Lebensalter zu.

## **iv. Familiäre Hypertriglyzeridämie und familiäre kombinierte Hyperlipidämie**

Sowohl dominant als auch polygen vererbte Formen führen zu einer deutlichen Hyperlipidämie, die sich oft erst in Adoleszenz oder jungem Erwachsenenalter manifestiert. Jedoch auch schon bei einigen Kindern aus betroffenen Familien sind die Plasmalipidkonzentrationen deutlich erhöht. Bei Erwachsenen liegt häufig ein metabolisches Syndrom vor (Adipositas, Glukoseintoleranz mit Hyperinsulinämie, Hyperurikämie, erniedrigtem HDL-Cholesterin und arterieller Hypertonie). Bei der **familiären Hypertriglyzeridämie** (Triglyzeride 200-500 mg/dl, erhöhtes VLDL) ist das Risiko von Myokardinfarkten erhöht, aber in deutlich geringem Ausmaß als bei der familiären Hypercholesterinämie. Patienten mit **familiärer kombinierter Hyperlipidämie** (FCHL) zeigen erhöhte VLDL- und LDL-Werte mit gesteigerten Serumcholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen, die sich im jugendlichen oder frühen Erwachsenenalter manifestieren. Das Atheroskleroserisiko ist v.a. durch die Hypercholesterinämie deutlich erhöht. Therapeutisch kann einer Cholesterinreduktion durch Diät und Medikamente, eine Reduktion der Hypertriglyzeridämie durch Ernährungsumstellung, Medikamente

und eine Gewichtsabnahme adipöser Patienten erreicht werden.

#### **v. Familiäre Dysbetalipoproteinämie**

Diese seltene Erkrankung wird durch eine Strukturanomalie des Apolipoproteins E verursacht, welches zu einer Akkumulation der „VLDL-remnants“ führt. Pathognomonisch sind Xanthome an den Palmarlinien und an anderen Körperregionen. Das Risiko für Atherosklerose ist deutlich erhöht. Die Behandlung entspricht weitgehend derjenigen bei familiär kombinierter Hyperlipidämie.

#### **vi. Hyperchylomikronämie durch Defekte der Lipoproteinlipase oder des Apolipoprotein CII**

Patienten mit dem seltenen Defekt der Lipoproteinlipase oder dem phänotypisch identischen Defekt des Apolipoproteins CII, welches als Cofaktor die Enzymfunktion aktiviert, können Chylomikronen nicht effektiv abbauen. Dies führt bereits im frühen Kindesalter zu exzessiven Hypertriglyzeridämien (Triglyzeride >1000 mg/dl), welche eruptive Xanthome im Gesicht und am Körper sowie eine Hepatomegalie verursachen. Bei Triglyzeridkonzentrationen >1000 mg/dl Plasma besteht ein erhöhtes Pankreatitisrisiko. Pankretitiden können sich sowohl in akuten, lebensbedrohlichen Ereignissen als auch durch wiederkehrende Episoden rezidivierender Bauchschmerzen manifestieren. Das Atheroskleroserisiko ist nach bisheriger Kenntnis nicht deutlich erhöht. Nicht selten fällt bei einer Blutentnahme die ausgeprägte Lipämie zufällig auf, wenn die Blutprobe einige Zeit liegt und sich nach Sedimentation der Erythrozyten das lipämische Serum zeigt, auf dem die Chylomikronen als sichtbar abgrenzbare Fettschicht schwimmen. Die diätetische Therapie beruht auf der strengen Begrenzung der Zufuhr natürlicher langkettiger Fette auf etwa 12-25 g/Tag. Die Diät kann durch mäßigen Gehalt an mittelkettigen Triglyzeriden, welche überwiegend ohne Bildung von Chylomikronen über den Portalkreislauf zur Leber transportiert werden, akzeptabler gestaltet werden. Ein Monitoring der essentiellen Fettsäuren sowie der lipidlöslichen Vitamine und gegebenenfalls eine Supplementierung ist ratsam. (IV)

### **vii. Phytosterinämie (Sitosterinämie)**

Bei dieser seltenen, rezessiv erblichen Erkrankung werden pflanzliche Sterine (Sitosterin, Campesterin, u.a.) vermehrt absorbiert bzw. vermindert biliär ausgeschieden. Zugrunde können Mutationen in jedem der beiden ATP-binding cassette (ABC) half-transporters ABCG5 oder ABCG8 liegen, deren Expression nahezu ausschließlich in Leber und Dünndarm erfolgt (Berge 2003). Ab dem Vorschulalter treten Xanthome und eine schwere, frühzeitig manifeste Atherosklerose mit extrem erhöhtem Myokardinfarkttrisiko schon im Kindes- und Jugendalter auf. Einige Patienten zeigen eine milde Hämolyse, Thrombopenien und eine Splenomegalie, auch Arthralgien und Arthritis können auftreten. Die Diagnose kann durch massenspektrometrischen Nachweis der im Plasma erhöhten Phytosterine sowie durch den Nachweis der zugrundeliegenden Mutation gesichert werden.

Durch eine an Phytosterinen arme Diät in Kombination mit Anionenaustauscherharzen (Salen et al 2002) kann die Phytosterinkonzentration im Serum gesenkt werden (IV). Hinsichtlich der Wirkung besser dokumentiert und leichter durchführbar ist anstelle der Gabe von Anionenaustauscherharze die Gabe von Ezetimib in einer Dosierung von 1 x täglich 10 mg, wodurch die Plasma-Sitosterine im Mittel um etwa 20 % reduziert werden (Salen et al 2004) (Ib), bei unzureichendem Effekt ggf. ergänzt durch die zusätzliche Gabe von Anionenaustauscherharzen (IV).

### **c. Sekundäre Hyperlipidämien**

Sekundäre Hyperlipidämien kommen bei Kindern relativ häufig vor (Tabelle 4). Das Vorliegen einer sekundären Hyperlipidämie muss bei der diagnostischen Evaluierung einer Hyperlipidämie ausgeschlossen werden (Koletzko 2004) (IV). Oftmals können sekundäre Hyperlipidämien durch die Behandlung der Grunderkrankung oder durch Weglassen der auslösenden Substanz beeinflusst werden. Bei schwerer und langfristig bestehender sekundärer Hyperlipidämie ist eine lipidsenkende Therapie wie bei primär genetischen Hyperlipidämien einzusetzen (IV). Bei sekundären Hyperlipidämien, die primär und unabhängig von der Hyperlipidämie mit einem erhöhten Risiko einer generalisierten Atherosklerose (z.B. Diabetes mellitus) oder einer Koronarsklerose (z.B. Vaskulopathie nach Herztransplantation) einhergehen, ist eine lipidsenkende Therapie frühzeitig zu beginnen (IV) (American Diabetes Association 2003, Steinberger 2003).

### **3. Diagnostisches Vorgehen**

#### **a. Individuelle Diagnostik/selektives Screening**

Eine positive Familienanamnese (Verwandte 1. und 2. Grades) (Williams 2002) für Hypercholesterinämien oder frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, angiographisch gesicherte koronare Herzkrankheit, stabile oder instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, Apoplexie, periphere arterielle Verschlusskrankheit) vor dem Alter von 60 Jahren (Männer) bzw. 65 Jahren (Frauen) (Wang et al 2003) begründet den Verdacht auf das mögliche Vorliegen einer primär genetischen Hypercholesterinämie beim Kind und sollte Anlass zur Durchführung einer gezielten Diagnostik geben (IV). Im Kindesalter treten sichtbare Zeichen einer Hyperlipidämie, wie palmare und plantare Xanthome, Xanthelasma und ein Arcus lipoides, nur sehr selten auf bei extrem hohen Lipidwerten (z. B. homozygote familiäre Hypercholesterinämie) und bei Sonderformen der Hyperlipidämien (z. B. Xanthome bei Phytosterinämie; gelbliche Ablagerungen an den palmaren Hautfurchen bei Familiärer Dys- $\beta$ -Lipoproteinämie).

Die Konzentration der Plasma-Triglyzeride schwankt in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr sehr stark. Eine Triglyzeridmessung mit dem Ziel der Diagnose einer Hypertriglyzeridämie sollte in der Postabsorptionsphase (nüchtern) erfolgen. Dagegen zeigt das Gesamtcholesterin nur geringe zirkadiane Veränderungen und kann zu jeder Zeit als Suchtest für eine Hypercholesterinämie bestimmt werden (Miida et al 2002) (III). Diese gezielte Diagnostik sollte in der Regel frühestens im 3. Lebensjahr erfolgen, weil zuvor keine therapeutischen Konsequenzen gezogen werden (s.u.).

Allein aufgrund eines erhöhten Gesamtcholesterinwertes sollte die Indikation zu einer cholesterinsenkenden Therapie nicht gestellt werden, da Kinder besonders häufig einen hohen Anteil des protektiv wirksamen HDL-Cholesterins aufweisen. Eine diagnostische Bewertung einer Hypercholesterinämie setzt deshalb mindestens eine, bei nicht völlig eindeutigen Befunden besser zwei im Abstand von einigen Wochen durchgeführten Nüchternblutentnahmen voraus. Es sollten mindestens Triglyzeride, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin bestimmt sowie LDL-Cholesterin berechnet werden (IV).

Bei einem deutlich über 30 mg/dL erhöhtem Lipoprotein(a) [Lp(a)] und damit dem Vorliegen eines wichtigen zusätzlichen Risikoindikator wird man eher zu einem früheren Beginn und einer konsequenteren Durchführung einer cholesterinsenkenden Therapie tendieren, so dass eine einmalige Lp(a)-Bestimmung wünschenswert erscheint (Heller et al 2003, Kurnik et al 2003, Marcucci et al 2003) (IV). Wiederholte Bestimmungen sind in der Regel nicht erforder-

lich, da die Lp(a)-Konzentration durch diätetische und medikamentöse Interventionen nicht wesentlich beeinflusst wird.

Ein weiterer Indikator für ein vermehrtes kardiovaskuläres Risiko ist eine mäßig erhöhte Plasmakonzentration an Homozystein ( $>10\text{-}12\ \mu\text{mol/dL}$ ) (Stanger et al 2003, Assmann 2004). Eine Meta-Analyse von 38 zwischen 1988 und 1994 durchgeführten epidemiologischen Studien führte etwa 10 % des Bevölkerungsrisikos für kardiovaskuläre Erkrankungen auf einen erhöhten Homozysteinspiegel zurück (Boushey et al 1995): Eine Erhöhung des Homozysteinspiegels um  $5\ \mu\text{mol/l}$  ging mit einer Risikosteigerung um 60 % bei Männern und um 80 % bei Frauen einher, vergleichbar mit der risikosteigernden Wirkung einer um  $20\ \text{mg/dl}$  erhöhten Cholesterinkonzentration.

Bei der Diagnose einer Hyperlipidämie bei einem Kind oder Jugendlichen, welche nicht als sekundäre Folge einer zugrundeliegenden Grunderkrankung erklärbar ist (Tabelle 4), sollte nach dem Vorliegen einer primär genetischen Hyperlipidämie auch bei Verwandten 1. Grades gefahndet werden (gezielte Anamnese und Nüchternblutentnahme bei Eltern und Geschwistern).

Die Bestimmung von Apolipoprotein B 100 (Apo B) und Apolipoprotein A-1 (Apo A) wird bei Erwachsenen in Beobachtungs- und Interventionsgruppen als geeigneterer Parameter als die LDL-Konzentration zur Prädiktion vaskulärer Ereignisse und der Intima-Media-Dicke der A. carotis beschrieben; ähnliches gilt für die Ratio Apo B/Apo A im Vergleich zu den Quotienten Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin bzw. Non-HDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin (Ia) (Sniderman 2003; Walldius et al 2004; Barter et al 2006). Diese Parameter sind für die primäre Prävention der Atherosklerose, insbesondere im Kindes- und Jugendalter, unzureichend evaluiert, so dass die routinemäßige Bestimmung von Apo A und Apo B zum jetzigen Zeitpunkt nicht generell empfohlen werden kann (IV). Allerdings ist ein erhöhtes Apo B ein typisches Merkmal einer familiären kombinierten Hyperlipidämie (FCHL), so dass bei entsprechender familiärer Belastung aufgrund des im Kindesalter oft nicht eindeutigen Lipidprofils die Messung von Apo B in der Bestätigungsdiagnostik sinnvoll ist (Ayyobi 2003; Sveger 2004).

Inflammatorische Marker (z.B. hoch-sensitives CRP) sind im Gegensatz zu Adults zur Zeit in der klinischen Beurteilung der Hyperlipoproteinämien im Kindes- und Jugendalter weder als nachgeordneter Risikofaktor (emerging risk factor) noch als Risikoindikator oder Surrogatparameter unter Pharmakotherapie von gesicherter Bedeutung (Pearson 2003, Ridker 2004)

Die molekulargenetische Sicherung der zugrunde liegender Defekte (v.a. LDL-Rezeptor und Apoprotein-B bei Hypercholesterinämie, Lipoproteinlipase und Apoprotein CII bei Hyperchylomikronämie) ist als Basis für die Beratung von Patient und Familienberatung grundsätzlich erwünscht, stellt aber keine notwendige Voraussetzung für die Durchführung einer gezielten Therapie dar.

### **b. Nicht-selektives Screening auf Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter**

Bei anamnestischen Hinweisen auf eine familiäre Hyperlipidämie (frühe kardiovaskuläre Erkrankungen vor dem 60. (m) bzw. 65. (wbl.) Lebensjahr oder ausgeprägter Hyperlipidämie bei Verwandten 1. und 2. Grades) sollte bereits ab dem 3. Lebensjahr die Durchführung einer Lipidbestimmung angeboten werden (s.o.) (IV). Da jedoch viele Eltern noch jung sind und (noch) keine Manifestation einer Hyperlipidämie aufweisen oder ihre Cholesterinspiegel selbst nicht kennen, wird durch ein solches, an der Familienvorgeschichte orientiertes diagnostisches Vorgehen die Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen mit behandlungswürdiger Hypercholesterinämie nicht erkannt (Bao et al 1995; Berenson 2003, O'Loughin 2004) (III). Zur Diagnosestellung bei der Mehrzahl der Kinder mit schwerer Hypercholesterinämie mit der Möglichkeit einer frühen therapeutischen Intervention ist eine einmalige Bestimmung des Gesamtcholesterins bei allen Kindern erforderlich (IV). Eine solches generelles Cholesterinscreening kann in Deutschland mit vergleichsweise geringem Mehraufwand im Rahmen einer der etablierten Kindervorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden. Die Durchführung einer einmaligen Cholesterinmessung bei allen Kindern erscheint unter Berücksichtigung der Akzeptanz und diätetischen Therapieoptionen im Vorschulalter, d.h. zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchung U9 am ehesten geeignet. Alternativ erscheint eine einmalige Cholesterinmessung bei allen Jugendlichen im Rahmen der U10-Untersuchung im 10.-13. Lebensjahr gut praktikabel, da in diesem Alter sowohl eine diätetische als auch medikamentöse Therapie möglich ist (IV).

### **c. Kardiovaskuläre Diagnostik**

Im Falle sehr stark erhöhter Cholesterinwerte, insbesondere bei V.a. auf homozygote familiäre Hypercholesterinämie, oder gleichzeitig vorliegenden zusätzlichen Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes, Adipositas, deutlich erhöhtes Lp(a) ) sollten in regelmäßigen Abständen (alle 12-24 Monate) eine Echokardiographie sowie ein Belastungs-EKG durchgeführt werden. Eine hochauflösende Ultraschalluntersuchungen der Aa. carotidae und der Aorta abdominalis zur

frühzeitigen Detektion einer vermehrten und/oder pathologisch zunehmende Intima-media-Dicke sollte bei einer familiären Belastung hinsichtlich vorzeitiger Atherosklerose bzw. vor Einleitung einer medikamentösen Therapie erwogen werden (IV) (Slyper 2004).

## **Therapie**

### **Indikation zur Therapie**

Die Entscheidung über den Einsatz und die Auswahl cholesterinsenkender Therapiemaßnahmen im Kindes- und Jugendalter kann nicht auf kontrollierte Studien mit Nachweis einer Senkung kardiovaskulärer Morbidität oder Mortalität gestützt werden. Die Entscheidung zur Therapie beruht auf Ermessensentscheidungen, der nachgewiesenen Assoziation zwischen ausgeprägter Erhöhung des LDL-Cholesterins bzw. der LDL/HDL-Cholesterin-Ratio und dem Auftreten von Gefäßläsionen bereits im Kindesalter (Stary 1990, Strong, 1991, Koletzko et al 1995, Zieske et al 2002, Li et al 2003) sowie Analogieschlüssen aus der Evidenz durch randomisierte Doppelblindstudien bei Erwachsenen mit Hypercholesterinämie, welche eine deutliche Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität nachgewiesen haben.

Auf der Grundlage der vorliegenden Informationen werden die hier gegebenen Grundsätze zur Therapie bei Kindern und Jugendlichen unterstützt:

- Therapieentscheidungen sollten das gesamte kardiovaskuläre Risikoprofil unter Berücksichtigung anamnestischer, klinischer und laborchemischer Parameter berücksichtigen.
- Bei Kindern und Jugendlichen mit normalem HDL-Cholesterin und mit LDL-Cholesterin oberhalb des Referenzbereiches sollte der erste Schritt in der Behandlung der Hyperlipoproteinämien stets eine gezielte Beratung und Schulung zur Veränderung der Lebensgewohnheiten sein, mit den Zielen einer regelmäßigen hohen körperlichen Aktivität, gezielter Ernährungsmodifikation und ggf. Reduktion von Übergewicht.
- Ab dem Alter von 7-8 Jahren sollte eine medikamentöse Therapie erwogen werden, wenn bei über mehrere Monate adäquat durchgeführter Diättherapie entweder
  - A) das LDL-Cholesterin 190 mg/dl überschreitet und das Verhältnis von Gesamt-Cholesterin/HDL-Cholesterin  $>5$  beträgt (Genest et al 2005, de Backer et al 2003),  
oder
  - B) das LDL-Cholesterin 160 mg/dl überschreitet, das Verhältnis von Gesamt-

Cholesterin/HDL-Cholesterin >5 beträgt (Genest et al 2005, de Backer et al 2003) und zusätzlich eines der folgenden 4 Kriterien erfüllt ist:

- a) positive Familienanamnese (mind. 2 betroffene Verwandte 1. und 2. Grades < 60 (ml.) bzw. 65 (wbl.) Jahre) für vorzeitige koronare Herzerkrankung, oder
- b) 2 anderweitige epidemiologisch etablierte Risikofaktoren (arterielle Hypertonie oder antihypertensive Medikation, Rauchen, HDL < Referenzbereich), oder
- c) 1 etablierter Risikofaktor und 2 Risikoindikatoren (Triglyceride > 200 mg/dl, Lp (a)  $\geq$  30 mg/dl, Homocystein  $\geq$  12  $\mu$ mol/l, metabolisches Syndrom, deutlich erhöhte Intima-Media-Dicke der A. carotis), oder
- d) 3 Risikofaktoren oder Risikoindikatoren

Ein hohes HDL-Cholesterin >60 mg/dl gleicht hierbei einen etablierten Risikofaktor aus. Übergewicht ohne metabolisches Syndrom wird nicht als eigenständiger Risikofaktor in der medikamentösen Therapie gewertet, weil dabei die Änderung der Lebensgewohnheiten übertragende Bedeutung in der Therapie der Adipositas-assoziierten, in der Regel erworbenen Hyperlipoproteinämie besitzt. Bei Patienten mit Diabetes mellitus wird eine lipidsenkende medikamentöse Therapie generell bei einem Grenzwert von LDL-C >160 mg/dl empfohlen (American Diabetes Association (2003)).

Die Indikationen für die lipidsenkende, nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie im Kindes- und Jugendalter sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

### **Diätetische Maßnahmen**

Longitudinale Untersuchungen berichten durch diätetische Therapie eine mittelfristige Senkung erhöhter LDL-Cholesterinwerte um etwa 7-15 % (Becker et al 1992, Koletzko et al 1992, Hennermann et al 1998, Sanchez-Bayle et al 2003) (IIa). Allerdings liegen keine ausreichenden Daten aus randomisiert kontrollierten Studien zur Diättherapie bei Kindern und Erwachsenen mit familiärer Hypercholesterinämie vor, um zweifelsfreie Schlussfolgerungen zur Effektivität einer Diättherapie erzielen zu können (Poustie & Rutherford 2001). Bei Hypertriglyceridämien führt eine Diättherapie zu deutlicher Triglyceridsenkung, die bis zu 80 % erreichen kann (Kris-Etherton et al 2000, Carson 2003) (IIa).

Eine adäquat durchgeführte fettmodifizierte Diät deckt den Nährstoffbedarf von Klein- und Schulkindern, erlaubt eine normale Längen- und Gewichtsentwicklung und kann generell als

sicher angesehen werden (Koletzko et al 1992, Kwiterovich 2001, Clauss & Kwiterovich 2002) (IIa).

Bei Kindern und Jugendlichen mit Hyperlipidämien sollte etwa ab dem Alter von 3 Jahren als erste und grundlegende Behandlungsmaßnahme eine diätetische Therapie mit qualitätsgesicherter Ernährungsberatung und Schulung durchgeführt werden (B).

Im Kindesalter bildet die Ernährungsmodifikation die Grundlage der Therapie. Die diätetische Behandlung kann etwa ab dem 3. Lebensjahr begonnen werden. Der Verzehr gesättigter Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 12 bis 16 Kohlenstoffatomen (tierische und einige tropische pflanzliche Fette wie z. B. Kokosfett) sowie trans-isomerer Fettsäuren (partiell gehärtete Fette sowie Milch- und Körperfette von Wiederkäuern) sollte etwa 8-12 % der Energiezufuhr nicht überschreiten. Die Fettzufuhr erfolgt bevorzugt mit einfach ungesättigten Fetten (>10 % der Energie; Rapsöl, Olivenöl), welche sowohl LDL- als auch HDL-Cholesterin günstig beeinflussen, und in mäßigen Mengen auch durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren (7-10 % der Energie; besonders in Keimölen). Eine Begrenzung der Fettzufuhr auf etwa 30 -35 % der Gesamtkalorien kann zur erwünschten Begrenzung der Aufnahme gesättigter und trans-ungesättigter Fettsäuren beitragen. Die Cholesterinzufuhr mit der Nahrung soll im Kindesalter 150 mg/Tag, bei Heranwachsenden und Erwachsenen 250 mg/Tag nicht überschreiten.

Der bevorzugte Verzehr komplexer und langsam resorbierbarer Kohlenhydrate hat im Vergleich zu rasch resorbierbaren Mono- und Disacchariden einen mäßig starken, günstigen Effekt. Ebenfalls können lösliche Ballaststoffe (z. B. Teile der Haferkleie, Pysllium) zu einer Cholesterinsenkung beitragen, nicht aber unlösliche Ballaststoffe (z. B. Weizenkleie). Für viele Kinder ist aber eine zuckerarme und ballaststoffreiche Ernährungsweise unattraktiv und schwer durchzuhalten, so dass entsprechende Empfehlungen zu gehäufte Non-Konkordanz führen könnten. Deshalb erscheint bei Kindern mit Hypercholesterinämie eine strikte Begrenzung des Zuckerverzehrs und eine hohe Ballaststoffzufuhr nicht sinnvoll.

Mäßig erhöhte Plasma-Homozysteinkonzentrationen > 12 µmol/L scheinen bei Hypercholesterinämie zu einer Erhöhung des Morbiditätsrisikos zu führen, so dass eine reichliche Zufuhr an Folsäure um 0,5 mg/Tag und ggf. auch Vitamin B<sub>12</sub> mit dem Ziel einer Minderung des Plasma-Homozysteins angestrebt werden.

Der regelmäßige Verzehr von mit Sitostanol angereicherter Margarine mit einer täglichen Sitstanolzufuhr um 1-3 g kann bei Erwachsenen und Kindern mit Hypercholesterinämie das LDL-Cholesterin um 10-15 % senken (Becker et al 1993, Gylling et al 1995, Hallikainen et al 2000, Amundsen et al 2002) (Ib). Dabei kommt es zu einem leichten Anstieg der Phytosterin-

konzentrationen im Plasma. Bei Patienten mit Phytosterinämie der Verzehr von mit Sitostanol angereicherter Margarine kontraindiziert.

Bei einer Hypertriglyzeridämie wird die Aufnahme rasch resorbierbarer Kohlenhydrate (Mono- und Disaccharide) und gesättigter Fettsäuren reduziert und bei adipösen Patienten eine Gewichtsabnahme angestrebt (Kris-Etherton et al 2000). Bei Hyperchylomikronämie (z. B. bei Lipoproteinlipasemangel) ist eine streng fettarmer Ernährung indiziert; in begrenzten Mengen können hier mittelkettige Triglyzeride (MCT-Fette) eingesetzt werden, die nicht zu Vermehrung der Chylomikronen führen.

Die Supplementierung der langkettigen omega-3 Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPS) und Docosahexaensäure (DHA) (aus Fischöl; um 40 mg langkettige omega-3 Fettsäuren/kg Körpergewicht) kann die Triglyzeride bei Hypertriglyzeridämie um bis zu 20-30 % reduzieren (Silva et al 1996, Carson 2003, Chan et al 2003, Montori et al 2003, Kris-Etherton et al 2003) (Ib). Der Verzehr von 1 – 2 Fischmahlzeiten/Woche, darunter auch fettreicher Fisch, kann zu einer aus präventiven Gründen generell erwünschten höheren Nahrungszufuhr an langkettigen omega-3 Fettsäuren beitragen.

## **Vitamine**

Obwohl bei Kindern mit ausgeprägter Hypercholesterinämie keine biochemischen Anhaltspunkte für vermehrten oxidativen Stress gefunden wurden (Wittenstein et al 2002), zeigte die hochdosierte Gabe von Vitamin C und Vitamin E bei kindlicher familiärer Hypercholesterinämie und kombinierter familiärer Hyperlipidämie eine Verbesserung der Endothel-abhängigen flussgesteuerten Gefäßdilatation der A. brachialis (Engler et al., 2003 Ib).

Die tägliche Einnahme von hochdosiertem Vitamin C (500 mg/d) und Vitamin E (270 mg/d) über 6 Wochen führte bei kindlicher Hyperlipidämie zu einer vermehrten flussgesteuerten Gefäßdilatation (Ib) (Engler et al., 2003). Allerdings zeigen Meta-Analysen keinen Nutzen einer antioxidativen Vitamin-Supplementierung für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Vivekananthan et al 2003).

Deshalb wird mehrheitlich keine allgemeine Empfehlung zur Supplementierung von Vitamin C und Vitamin E bei kindlicher Hyperlipidämie ausgesprochen.

Bei mäßiger Hyperhomozysteinämie zeigt eine Meta-Analyse von 12 randomisierten kontrollierten Studien durch die Gabe von 0,5–5 mg Folsäure/Tag eine mittlere Reduktion des Homocysteinspiegels um 25 % (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration 1998, Ia).

Durch die zusätzliche Gabe von durchschnittlich 0,5 mg Vitamin B<sub>12</sub> wurde der Effekt um 7 % verstärkt, während Vitamin B<sub>6</sub> keinen erkennbaren Einfluss hatte. Bei höheren Ausgangskonzentrationen des Homozysteins bewirkten Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> eine stärkere Reduktion (Ia). Eine bevölkerungsweite Verbesserung der Folsäurezufuhr durch Anreicherung von Mehl und Getreideprodukten führte in Kanada und den USA zu signifikant reduzierter Sterblichkeit an Schlaganfällen (Yang et al 2006, IIb).

Eine Meta-Analyse von 12 vergleichenden Studien zeigte eine signifikant stärkere Senkung des Plasma-Cholesterins (mittlerer Vorteil etwa 10 mg/dl) nach Beratung durch eine Ernährungsfachkraft als nach ärztlicher Diätberatung (Thompson et al 2001) (Ia). Patienten und ihre Familienangehörige benötigen eine eingehende Beratung und Schulung zur Ernährungstherapie durch Arzt und Ernährungsfachkraft (A).

Die Wirkung der diätetischen Therapie kann durch wiederholte Bestimmungen der Plasmalipide in Abständen von etwa 3-6 Monaten überprüft werden (C).

### **Körperliche Aktivität**

Vermehrte körperliche Aktivität hat einen direkten Einfluss auf das Lipoproteinprofil und führt zur Reduktion der VLDL-Fraktion, Erhöhung von HDL-Cholesterin und bei manchen Personen auch zur Reduktion von LDL-Cholesterin. Zudem führt vermehrte sportliche Aktivität zu einer Minderung des systolischen Blutdrucks, verbesserter Energiebilanz bei Übergewicht und Abnahme der Insulin-Resistenz. Empfohlen werden unter präventiven Gesichtspunkten täglich mindestens 1 Std. körperliche Aktivität sowie im Grundschulalter pro Woche mind. 150 Minuten und im Sekundarschulalter pro Woche mind. 225 Minuten einer moderaten bis intensiven sportlichen Aktivität (Hayman 2004, IV) (C).

### **Medikamentöse Therapie**

Wenn diätetische Maßnahmen allein keine befriedigende Senkung der Plasmalipide erzielen und die Gesamtbewertung der Patientenbefunde für ein erhebliches Risiko spricht, sollte ab dem Alter von etwa 8 Jahren eine medikamentöse Therapie zusätzlich zur Diätbehandlung erwogen werden. Zur Cholesterinsenkung werden Anionenaustauscherharze, Ezetimib und Statine eingesetzt, zur Triglyzeridsenkung Fibrate.

### **Cholesterinsynthesehemmer** (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Statine)

Cholesterinsynthesehemmer (z. B. Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin und Atorvastatin) hemmen effektiv die HMG-CoA-Reduktase, das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese. Die verminderte intrazelluläre Cholesterinsynthese vor allem in Leberzellen führt zu einer Hochregulation der LDL-Rezeptoren und damit zu einer vermehrten LDL-Aufnahme aus dem Plasma. Dadurch können Cholesterinsynthesehemmer je nach Substanz und Dosis das LDL-Cholesterin um etwa 20 bis 60 % senken und bei Erwachsenen die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen deutlich reduzieren (Baigent et al 2005, Ia). Triglyzeride werden leicht erniedrigt, HDL-Cholesterine leicht erhöht. Statine sind bei fehlender LDL-Rezeptoraktivität (homozygote familiäre Hypercholesterinämie) ineffektiv.

Bei Schulkindern und Jugendlichen mit primär genetischer (Stein et al 1999, Kwiterovich 2001, Athyros et al 2002, de Jongh et al 2002, de Jongh 2003, Dirisamer et al 2003, McCrindle et al 2003, Wiegman 2004; Clauss et al 2005, Hedman et al 2005) und sekundärer (Argent et al 2003, Penson et al 2001) Hypercholesterinämie senkt eine medikamentöse Therapie mit Statinen (Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin) die mittlere LDL-Cholesterinkonzentration um 20-60 %, bei insgesamt sehr geringer Rate an beobachteten Nebenwirkungen (Ib). Nach einer 2jährigen Therapiedauer wurde eine verminderte Zunahme der Intima-media-Dicke der A. carotis beobachtet (Wiegman 2004, Ib)

Zu den Nebenwirkungen der Statine zählen Erhöhungen der Transaminasen und Myopathien mit Muskelschmerzen und –schwäche, Erhöhung der CK bis zum Zehnfachen der oberen Referenzwerte und in sehr seltenen Fällen schwere Rhabdomyolysen. Deshalb sollen die Transaminasen (GOT, GPT) und die Creatin-Kinase (CPK) sechs Wochen nach Beginn einer Statinbehandlung und danach erneut nach drei und je sechs weiteren Monaten bestimmt werden, bei Anstieg auf das Dreifache der oberen Norm sollte die Behandlung abgebrochen werden (C). Die lipidlöslichen Statine (Atorvastatin, Lovastatin) können in der Retina und Cornea akkumulieren, so dass in etwa jährlichen Abständen augenärztliche Kontrollen sinnvoll erscheinen (C).

Die klassischen Statine werden über Cytochrom P450A metabolisiert und stehen damit in Interaktion mit anderen über diesen Stoffwechselweg katabolisierten Medikamenten (z. B. Makrolidantibiotika, Antimykotika). Die gleichzeitige Therapie kann daher das Nebenwirkungsrisiko erhöhen. Nicht über Cytochrom P450A metabolisiert wird Pravastatin. Pravastatin ist in Deutschland derzeit als einziges Statin für die Therapie im Kindesalter ab dem Alter

von 8 Jahren zugelassen.

Bei Erwachsenen ist die cholesterinsenkende Wirkung/mg Statin ist am stärksten bei Atorvastatin, gefolgt von Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Fluvastatin (Jones et al., 1998, Grundy et al 2004) (Ib).

Statine können in einer Dosis pro Tag eingenommen werden. Bei Pravastatin beträgt die Anfangsdosis 1 x 10 mg, die je nach Wirkung in Schritten à 10 mg auf bis zu 1 x 40 mg/Tag gesteigert werden kann.

Da Hinweise auf eine mögliche Feto-/Embryotoxizität von Statinen vorliegen, ist bei adolescenten Frauen auf eine konsequente Antikonception zu achten. Möglicherweise ist pharmakologisch bedingt diese Embryotoxizität bei Pravastatin geringer als bei Atorvastatin, Lovastatin oder Simvastatin (Edison 2004). Alternativ ist bei fehlender Antikonception eine lipidsenkende Therapie mit Ezetimib zu bevorzugen (C).

### **Ezetimib**

Ezetimib hemmt die Cholesterinaufnahme im Darm durch Inhibierung des Sterintransporters an der Bürstensaummembran. Dadurch wirkt es spezifisch auf die Sterinabsorption und beeinflusst im Gegensatz zu Anionenaustauscherharzen nicht die Resorption von fettlöslichen Vitaminen (Meyer zu Schwabedissen und Kroemer 2004, IV). Ezetimib ist in Deutschland zur lipidsenkenden Therapie ab dem 10. Lebensjahr zugelassen und wird einmal täglich in einer Dosierung von 10 mg/d verabreicht. Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Bauchschmerzen oder Diarrhö) sind sehr selten.

Ezetimib hemmt die intestinale Resorption von Cholesterin und pflanzlichen Sterinen und senkt LDL-Cholesterin um 15-20 % bei guter Verträglichkeit (Bays et al 2001, Ezzet et al 2001, Dujovne et al 2003, Harris et al 2003, Knopp et al 2003) (Ib). Umfangreichere Erfahrungen zur Therapie mit Ezetimib im Kindes- und Jugendalter liegen bisher nicht vor.

Triglyzeride können um 10 –15 % gesenkt werden, während HDL-Cholesterin zu einem geringen Anstieg tendiert

Die Kombinationstherapie von Ezetimib mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) hat eine deutlich stärkere cholesterinsenkende Wirkung als eine Statin-Monotherapie (Gagne et al 2002; Ballantyne et al, 2003) (Ib).

## Anionenaustauscherharze

Nicht-resorbierbare Anionenaustauscherharze (Cholestyramin und Colestipol in Form von Kautabletten oder Granulat) wirken im Intestinaltrakt durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes. Sie hemmen die Resorption von Gallensäuren und Cholesterin und steigern die Gallensäuresynthese aus Cholesterin in der Leber. Die resultierende Senkung der hepatischen Cholesterinkonzentration führt zu einer Vermehrung der LDL-Rezeptoren. Unter der Behandlung kommt es häufig zu einem leichten Anstieg der Triglyzeride und des HDL-Cholesterins.

Anionenaustauscherharze können LDL-Cholesterin bei konsequenter Einnahme um etwa 10-15 % reduzieren, jedoch ist die Compliance im Kindes- und Jugendalter vielfach nicht zufriedenstellend (Koletzko et al 1992, McCrindle et al 1997, McPherson 2003; Tonstad et al., 1998; McCrindle et al 2003 (IIa). Triglyzeride können transient und HDL-Cholesterin um 4-5 % ansteigen (Brunton et al 2005) (IV).

Aufgrund des Wirkungsmechanismus ist bei fehlender LDL-Rezeptoraktivität (homozygote familiäre Hypercholesterinämie) keine lipidsenkende Wirkung zu erwarten. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden wie Völlegefühl und Obstipation, die durch eine langsam einschleichende Behandlung vermindert werden können. Anionenaustauscherharze werden zu den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Die langfristige Einnahme ist belastend und erfordert eine hohe Motivation und Disziplin. Die Therapie sollte zur Verminderung von Nebenwirkungen mit einer Dosis pro Tag beginnen und schrittweise erhöht werden bis zu einer wie folgt abzuschätzenden Enddosis ( C):

(Körpergewicht (kg) x Erwachsenenendosis)

/70 g Colestyramin pro Tag (bzw. 5-20 g Colestipol pro Tag).

Mit zunehmender Dosis tritt keine lineare Wirkungssteigerung ein. Anionenaustauscherharze können die Resorption fettlöslicher Vitamine (vor allem Vitamin D) und von Folsäure (Tonstad 1996) sowie die Resorption anderer Medikamente wie Digitalis, Schilddrüsenhormone und Phenprocoumon beeinträchtigen. Deshalb wird empfohlen, die Einnahme anderer Medikamente mindestens zwei Stunden zeitversetzt zur Einnahme der Ionenaustauscher vorzunehmen (C).

Die insgesamt nicht befriedigende Compliance mit der belastenden Therapie durch Anionenaustauscherharze ist bei Kindern unter der Gabe von Tabletten im Mittel besser als bei Verwendung von Granulat (McCrindle et al 1997) (IIa).

## **Fibrate**

Fibrate (z. B. Bezafibrat, Etofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil) binden an die nukleären Rezeptoren PPAR- $\alpha$ , steigern die Aktivität der Lipoproteinlipase und vermindern die Serumkonzentration von Apolipoprotein C-III. Durch die resultierende gesteigerte Lipolyse wird die Hydrolyse triglyzeridreicher Lipoproteine und die VLDL-Elimination aus dem Plasma gefördert. Bei zudem gesteigerter Synthese von Apolipoprotein A-I und A-II steigt die HDL-Cholesterin-Konzentration.

Bei Kindern mit schwerer Hypercholesterinämie senken Fibrate die Plasmatriglyzeride und erhöhen das HDL-Cholesterin, das LDL-Cholesterin wird um 5 - 25 % vermindert (Becker et al 1992). Eine Kombination von Bezafibrat und Sitosterin erzielte eine Verminderung des LDL-Cholesterins um 40 % (Becker et al 1992). Die Verabreichung von 200 mg Fenofibrat und 10 mg Ezetimib führt zu einer Reduktion von LDL-Cholesterin um 36 % verglichen mit Plazebo (10 %), Fenofibrat (22 %) oder Ezetimib (13.5 %) (Kosoglou et al 2001).

Fenofibrate und Bezafibrate können erhöhtes LDL-Cholesterin um 15-20 % vermindern. Die cholesterinsenkende Effizienz der Fibrate wird in der Kombination mit pflanzlichen Sterinen (Becker et al 1992) oder mit Ezetimib (Kosoglou et al 2001) deutlich verbessert (IV).

Bei mäßiger Hypertriglyzeridämie (<400 mg/dl) senken Fibrate die Triglyzeride im Plasma um bis zu 50 % und erhöhen HDL-Cholesterin bis zu 15 %. Bei schwerer Hypertriglyzeridämie (>400 mg/dl) kommt es zu einem Anstieg von LDL-Cholesterin um 10-30 % (Brunton et al 2005) (IV).

Im Kindes- und Jugendalter werden Fibrate wie Bezafibrat vor allem bei schwerer Hypertriglyzeridämie und bei schwerer kombinierter Hyperlipidämie eingesetzt. Wegen möglicher Nebenwirkungen wie Transaminasenerhöhung, Myopathie, gastrointestinalen Beschwerden und Cholecystolithiasis sind entsprechende Kontrollen unter der Fibrattherapie erforderlich (C).

## **Lipidapherese, Plasmapherese**

Bei schweren, mit Medikamenten nicht effektiv therapierbaren Formen der Hyperlipidämie (homozygote familiäre Hypercholesterinämien; seltene Formen schwerer sekundärer Hyperli-

pidämien) kann durch regelmäßige Apherese- oder Plasmapherese-Therapie eine effektive Lipidsenkung erreicht werden (Thiery und Seidel 1993, Al-Shaikh et al 2002, Kropshofer et al 2003 (III).

Bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie kann die Kombination von Lipidapherese mit einer Statintherapie das LDL-Cholesterin stärker senken und die Intervalle zwischen den Apheresebehandlungen verlängern (Goldammer et al 2002) (III).

Bei einzelnen Patienten mit schwersten Hyperlipidämien konnte durch Anlage einer portokavalen Anastomose oder eine Lebertransplantation eine effektive Lipidsenkung erreicht werden (IV).

Die Wahl der Therapie bei schwersten Formen der Hyperlipidämie bleibt eine Ermessensentscheidung, die im Einzelfall in enger Kooperation mit hier erfahrenen Stoffwechsellzentren getroffen werden sollte (C).

## 5. Zusammenfassende Empfehlungen

1. Schwere Formen kindlicher Hyperlipidämien sollten bereits im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert und behandelt werden, um das Risiko langfristiger Schäden zu reduzieren (Empfehlungsgrad C, vgl. Tabelle 1).
2. Bei anamnestischen Hinweisen auf eine möglicherweise in der Familie vorliegende, erbliche Form der Hyperlipidämie (frühe kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten 1. und 2. Grades vor dem 60. (Männer) bzw. 65. (Frauen) Lebensjahr oder ausgeprägte Hyperlipidämie bei Verwandten 1. Grades) sollte in jedem Lebensalter, in der Regel frühestens ab dem 3. Lebensjahr, eine Lipidbestimmung angeboten werden (C).
3. Unabhängig von der Familienanamnese sollte bei jedem Kind oder Jugendlichen einmalig eine Cholesterinbestimmung (Gesamtcholesterin, auch postprandial möglich) im Rahmen einer Kindervorsorgeuntersuchung (vorzugsweise bei der U9 oder U10) angeboten werden, da durch eine allein an der Familienanamnese orientierte Diagnostik die Mehrzahl der Kinder mit ausgeprägter Hypercholesterinämie nicht erkannt wird (B).
4. Bei über die Norm erhöhten Plasmalipiden sollte mindestens eine Untersuchung des nüchtern entnommenen Blutes mit Bestimmung von Triglyzeriden, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin erfolgen. Wünschenswert ist die zusätzliche Bestimmung von Lp(a) und Homozystein (C).
5. Bei Kindern und Jugendlichen mit LDL-Cholesterin oberhalb des altersgemäßen Referenzbereiches und normalem HDL-Cholesterin sollte ab dem Alter von 3 Jahre eine altersgemäße Ernährungsmodifikation zur Senkung des LDL-Cholesterins durchgeführt werden (C).
6. Bei Hypercholesterinämie ist eine begrenzte Zufuhr gesättigter sowie trans-isomerer Fettsäuren (zusammen bis ca. 8-12 % der Energiezufuhr) mit Ersatz durch einfach ungesättigten Fette (>10 % der Energie) und mäßiger Zufuhr mehrfach ungesättigte Fettsäuren (ca. 7-10 % der Energie) sowie begrenzter Cholesterinzufuhr (bis ca. 150 mg/Tag im Kindesalter bzw. 250 mg/Tag bei Adoleszenten) ratsam (C).
7. Bei Kindern und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie wird der regelmäßige Verzehr von mit Sitostanol angereicherter Margarine mit einer mittleren Sitostanolzufuhr um 1-3 g/Tag empfohlen (A). Bei Phytosterinämie ist der Verzehr von mit Sitostanol angereicherter Margarine kontraindiziert (B).
8. Bei Hypertriglyzeridämie ist eine Diät mit begrenzter Zufuhr an Mono- und Disacchariden

sowie gesättigten Fettsäuren ratsam, die durch Supplementierung von omega-3 Fettsäuren aus Fischöl ergänzt werden kann. Bei adipösen Patienten ist unbedingt eine Gewichtsabnahme anzustreben (A).

9. Bei zusätzlich vorliegender mäßiger Hyperhomozysteinämie sollte zur Homozystein-Senkung täglich 0,5–5 mg Folsäure supplementiert werden, ggf. mit Zusatz von Vitamin B<sub>12</sub> (A).
10. Die Durchführung einer diätetischen Therapie erfordert eine qualitätsgesicherte Beratung und Schulung unter Mitwirkung einer Ernährungsfachkraft (A).
11. Regelmäßige körperliche/sportliche Aktivität zur Unterstützung der diätetischen Therapie ist dringend anzuraten. Dies gilt insbesondere auch bei Übergewicht und Adipositas (A).
12. Ab dem Alter von 7-8 Jahren sollte eine medikamentöse Therapie erwogen werden, wenn bei über mehrere Monate adäquat durchgeführter Diättherapie entweder
  - A) das LDL-Cholesterin 190 mg/dl überschreitet und das Verhältnis von Gesamt-Cholesterin/HDL-Cholesterin >5 beträgt, oder
  - B) das LDL-Cholesterin 160 mg/dl überschreitet, das Verhältnis von Gesamt-Cholesterin/HDL-Cholesterin >5 beträgt und zusätzlich eines der folgenden 4 Kriterien vorliegt:
    - a) positive Familienanamnese (mind. 2 betroffene Verwandte 1. und 2. Grades <60 (ml.) bzw. 65 (wbl.) Jahre) für vorzeitige koronare Herzerkrankung, oder
    - b) 2 anderweitige epidemiologisch etablierte Risikofaktoren (arterielle Hypertonie oder antihypertensive Medikation, Rauchen, HDL < Referenzbereich), oder
    - c) 1 etablierter Risikofaktor und 2 Risikoindikatoren (Triglyceride > 200 mg/dl, Lp (a) ≥ 30 mg/dl, Homocystein ≥12 µmol/l, metabolisches Syndrom, deutlich erhöhte Intima-Media-Dicke der A. carotis), oder
    - d) 3 Risikofaktoren oder Risikoindikatoren
13. Für die ergänzend zur Diättherapie einzusetzende medikamentösen Cholesterinsenkung wird vorzugsweise empfohlen
  - ab dem Alter von 10 Jahren die Gabe von 1 x täglich 10 mg Ezetimib (A), oder

- ab dem Alter von 8 Jahren Pravastatin mit einer Anfangsdosis von 1 x 10 mg, welche je nach Wirkung schrittweise auf 1 x 40 mg/Tag gesteigert werden kann (A), oder
- bei ungenügender Wirkung einer Monotherapie eine kombinierte Gabe von täglich 1 x 10–40 mg Pravastatin und 1 x 10 mg Ezetimib (B).

14. Die weniger gut wirksamen und für das Kind stärker belastenden Anionenaustauscherharze (Colestyramin, Colestipol) werden als cholesterinsenkende Medikamente der zweiten Wahl angesehen. Anstelle von Ezetimib können Anionenaustauscherharze zur Kombinationstherapie mit Pravastatin zur Verstärkung der cholesterinsenkenden Wirkung eingesetzt werden (B).

15. Bei schwerer Hypertriglyceridämie und bei schwerer kombinierter Hyperlipidämie wird in der Regel ab dem Alter von etwa 10 Jahren die Therapie mit Fibraten (z. B. Bezafibrat, Fenofibrat) angeraten, die zur Wirkungsverstärkung mit pflanzlichen Sterinen oder Ezetimib kombiniert werden kann (B).

16. Patienten mit schwersten Formen der Hyperlipidämie und mit Medikamenten nicht effektiv therapierbare Patienten (z. B. homozygote familiäre Hypercholesterinämien; seltene Formen schwerer sekundärer Hyperlipidämien) sollten in enger Kooperation mit hier erfahrenen Stoffwechsellzentren betreut werden (C).

## Literatur

Al-Shaikh AM, Abdullah MH, Barclay A, Cullen-Dean G, McCrindle BW. Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiol Young*. 2002 Mar;12(2):105-12.

American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2194-2197

Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 2002 Aug;76(2):338-44.

Argent E, Kainer G, Aitken M, Rosenberg AR, Mackie FE. Atorvastatin treatment for hyperlipidemia in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2003 Feb;7(1):38-42.

Assmann G, Cullen P, Fruchart JC, Greten H, Naruszewicz M, Olsson A, Paoletti R, Riesen W, Stoll M, Tikkanen M, von Eckardstein A. (2004) Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. For the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. <http://www.chd-taskforce.de>

Athyros VG, Papageorgiou AA, Kontopoulos AG. Long-term treatment with atorvastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2002 Jul;163(1):205-6.

Formatiert: Deutsch  
(Deutschland)

Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia. A HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1407-420

Ayyobi AF, McGladdery SH, McNeely MJ, Austin MA, Motulsky AG, Brunzell JD. Small, dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1289-94

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78. Epub 2005 Sep 27. Erratum in: *Lancet*. 2005 Oct 15-21;366(9494):1358.

Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2003;107:2409-2415

Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. The relation of parental cardiovascular disease to risk factors in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1995 Jan 15;91(2):365-71.

Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, de Graaf J, Durrington PN, Faergeman O, Frohlich J, Furberg CD, Gagne C, Haffner SM, Humphries SE, Jungner I, Krauss RM, Kwiterovich P, Marcovina S, Packard CJ, Pearson TA, Reddy KS, Rosenson R, Sarrafzadegan N, Sniderman AD, Stalenhoef AF, Stein E, Talmud PJ, Tonkin AM, Walldius G, Williams KM. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med*. 2006 Mar;259(3):247-58.

Becker M, Staab D, Von Bergmann K. Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol. *J Pediatr*. 1993 Feb;122(2):292-6.

Berge KE. Sitosterolemia: a gateway to new knowledge about cholesterol metabolism. *Ann Med*. 2003;35(7):502-11.

Berenson GS, Srinivasan S. Cholesterol as a risk factor for early atherosclerosis: the Bogalusa heart study. *Progress Pediatr Cardiol* 2003;17:113-122

Brugger D, Schuster H, Zollner N. Familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B-100: comparison of the phenotypic expression in 116 cases. *Eur J Med Res*. 1996 May 24;1(8):383-6.

Brunton L, Lazo J, Parker K (eds.). Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York, McGraw Hill, 11<sup>th</sup> ed 2005

Carson JA. Nutrition therapy for dyslipidemia. *Curr Diab Rep*. 2003 Oct;3(5):397-403.

Chan DC, Watts GF, Mori TA, Barrett PHR, Redgrave TG, Beilin LJ. Randomized controlled trial of the effect of n-3 fatty acid supplementation on the metabolism of apolipoprotein B-100 and chylomicron remnants in men with visceral obesity. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:300-7

Clauss SB, Kwiterovich PO. Long-term safety and efficacy of low-fat diets in children and adolescents. *Minerva Pediatr*. 2002 Aug;54(4):305-13.

Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, Johnson-Levonas AO, Kwiterovich PO. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):682-8.

Cremer P. Altersadaptierte Referenzwerte. *Klinische Chemie Großhadern, LMU München (Persönliche Mitteilung 2004)*

De Backer G ; Ambrosioni E ; Borch-Johnsen K ; Brotons C ; Cifkova R ; Dallongeville J ; Ebrahim S ; Faergeman O ; Graham I ; Mancia G ; Cats VM ; Orth-Gomer K ; Perk J ; Pyorala K ; Rodicio JL ; Sans S ; Sansoy V ; Sechtem U ; Silber S ; Thomsen T ; Wood D; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) *Eur Heart J* 2003;24:1601-10

De Franca E, Alves JG, Hutz MH. Apolipoprotein E polymorphism and its association with serum lipid levels in Brazilian children. *Hum Biol.* 2004 Apr;76(2):267-75.

De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109 (suppl III): 33-38

De Jongh S, Lilien MR, Bakker HD, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Family history of cardiovascular events an endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;163:193-197

de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Dec 18;40(12):2117-21.

de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, Perron P, Dobbelaere D, Saborio M, Tuohy MB, Stepanavage M, Sapre A, Gumbiner B, Mercuri M, van Trotsenburg AS, Bakker HD, Kastelein JJ; Simvastatin in Children Study Group. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation.* 2002 Oct 22;106(17):2231-7.

de Jongh S, Kerckhoffs MC, Grootenhuys MA, Bakker HD, Heymans HS, Last BF. Quality of life, anxiety and concerns among statin-treated children with familial hypercholesterolaemia and their parents. *Acta Paediatr.* 2003 Sep;92(9):1096-101.

Dirisamer A, Hachemian N, Bucek RA, Wolf F, Reiter M, Widhalm K. The effect of low-dose simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia: a 1-year observation. *Eur J Pediatr.* 2003 Jun;162(6):421-5.

Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004;350:1579-82

Engler ME, Engler MB, Malloy MJ, Chiu EY, Schloetter MC, Paul SM, Stuehlinger M, Lin KY, Cooke JP, Morrow JD, Ridker PM, Rifai N, Miller E, Witztum JL, Mietus-Snyder M. Antioxidant Vitamins C and E Improve Endothelial Function in Children With Hyperlipidemia. *Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial.* *Circulation.* 2003;108:1059-1063

Gagne C, Gaudet D, Bruckert E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2002 May 28;105(21):2469-75.

Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R; Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ.* 2003 Oct 28;169(9):921-4.

Goldammer A, Wiltchnig S, Heinz G, Jansen M, Stulnig T, Horl WH, Derfler K. Atorvastatin in low-density lipoprotein apheresis-treated patients with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism.* 2002 Aug;51(8):976-80.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39

Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 1995 Aug;36(8):1807-12.

Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MI. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr.* 2000 Apr;130(4):767-76.

Harris M, Davis W, Brown WV. Ezetimibe. *Drugs Today (Barc.).* 2003 Apr;39(4):229-47

- Hayman LL, Williams CL, Daniels SR, Steinberger J, Paridon S, Dennison BA, McCrindle BW; Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association Scientific Statement: Cardiovascular health promotion in the schools. *Circulation* 2004;110:2266-2275
- Hedman M, Matikainen T, Fohr A, Lappi M, Piippo S, Nuutinen M, Antikainen M. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr;90(4):1942-52
- Heller C, Heinecke A, Junker R, Knofler R, Kosch A, Kurnik K, Schobess R, von Eckardstein A, Strater R, Zieger B, Nowak-Gottl U; Childhood Stroke Study Group. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation*. 2003 Sep 16;108(11):1362-7.
- Helou A, Kostovic-Cilic L, Ollenschläger G. Nutzermanual zur Checkliste "Methodische Qualität von Leitlinien. 1998, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, <http://www.aeqz.de>
- Hennermann JB, Herwig J, Marz W, Askali F, Bohles HJ. Lipid and lipoprotein profiles in children with familial hypercholesterolemia: effects of therapy. *Eur J Pediatr*. 1998 Nov;157(11):912-8.
- Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration: Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 316, 894-898, 1998
- Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, Celermajer DS, Raitakari OT. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001, 104:2943-2947
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7
- Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K; American Heart Association. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003;107:1562-66
- Koletzko B, Kupke I, Wendel U. Treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Acta Paediatr* 1992;81:682-685
- Koletzko B, Ullrich K, Becker M, Beisiegel U, Schwandt P. Diagnostik und Therapie der Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143:1041-1042
- Koletzko B. Störungen des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels. In: Reinhardt D (Hrsg.): Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Berlin, Springer Verlag, 7. Auflage, 2004:177-189
- Kosoglou T, Fruchart JC, Guillaume M, Pember LJC, Sun S, Picard G, Affrime MB, Veltri EP. Coadministration of ezetimibe and fenofibrate leads to favourable effects on Apo CIII and LDL subfractions. *Atheroscler Suppl*. 2001;2:89.
- Kris-Etherton PM, Taylor DS, Zhao G. Is there an optimal diet for the hypertriglyceridemic patient? *J Cardiovasc Risk* 2000 Oct;7(5):333-7.
- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:151-152
- Kropshofer G, Wehl G, Hogler W, Meister B, Heitger A, Nussbaumer W. Plasmapheresis as treatment for transient iatrogenic severe hyperlipidemia in a child with leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Aug;41(2):177.
- Kurnik K, Kosch A, Strater R, Schobess R, Heller C, Nowak-Gottl U; Childhood Stroke Study Group. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke*. 2003 Dec;34(12):2887-92.
- Kwiterovich PO Jr. Safety and efficacy of treatment of children and adolescents with elevated low density lipoprotein levels with a step two diet or with lovastatin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001 Oct;11 Suppl 5:30-4.
- Loggen U, Boden A, Baron H, Schuster H, Tolle R, Netwich U, Dupon C, Muller-Myhsok B, Baron H, Luft FC. Apolipoprotein B-100 gene mutations and cholesterol control in German patients. *Atherosclerosis*. 2003 Feb;166(2):411-2.
- Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, Berenson GS. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003 Nov 5;290(17):2271-6.

- Marcucci R, Liotta AA, Cellai AP, Rogolino A, Gori AM, Giusti B, Poli D, Fedi S, Abbate R, Prisco D. Increased plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism. *Am J Med.* 2003 Dec 1;115(8):601-5.
- McCordle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, Helden E. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. *J Pediatr* 1997 Feb;130(2):266-73.
- McCordle BW, Helden E, Cullen-Dean G, Conner WT. A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatr Res* 2002; 51:715-21
- McCordle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003, Jul,143(1).74-80
- McPherson R. Comparative effects of simvastatin and cholestyramine on plasma lipoproteins and CETP in humans. *Can J Clin Pharmacol.* 1999 Summer;6(2):85-90.
- Meyer zu Schwabedissen H, Kroemer HK. Ezetimib. *DMW* 2004;129:2038-40
- Miida T, Nakamura Y, Mezaki T, Hanyu O, Maruyama S, Horikawa Y, Izawa S, Yamada Y, Matsui H, Okada M. LDL-cholesterol and HDL-cholesterol concentrations decrease during the day. *Ann Clin Biochem.* 2002 May;39(Pt 3):241-9.
- Mohler B, Ackermann-Liebrich U, Steffen T, Staehelin HB. Cholesterol screening in childhood: results of a 9-year follow-up study in Swiss and Italian children in Switzerland. *Soz Präventivmed.* 1996;41(6):333-40.
- Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care.* 2000 Sep;23(9):1407-15.
- O'Loughlin J; Lauzon B; Paradis G; Hanley J; Levy E; Delvin E; Lambert M. Usefulness of the American Academy of Pediatrics recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia. *Pediatrics / 113 (1723-7) /2004/*
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511
- Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc.* 2005 May;80(5):587-95
- Penson MG, Fricker FJ, Thompson JR, Harker K, Williams BJ, Kahler DA, Schowengerdt KO. Safety and efficacy of pravastatin therapy for the prevention of hyperlipidemia in pediatric and adolescent cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2001 Jun;20(6):611-8.
- Poustie VJ, Rutherford P. Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane atabase Syst Rev.* 2001;(2):CD001918.
- Raitakari OT et al: Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. *JAMA* 2003, 290:2277-83).
- Rask-Nissila L, Jokinen E, Terho P, Tammi A, Hakanen M, Ronnema T, Viikari, J, Seppanen R, Valimaki I, Helenius H, Simell O. Effects of diet on the neurologic development of children at 5 years of age: the STRIP project. *J Pediatr.* 2002 (a ) Mar;140(3):328-33.
- Rask-Nissila L, Jokinen E, Viikari J, Tammi A, Ronnema T, Marniemi J, Salo P, Routi T, Helenius H, Valimaki I, Simell O. Impact of dietary intervention, sex, and apolipoprotein E phenotype on tracking of serum lipids and apolipoproteins in 1- to 5-year-old children: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 (b)Mar 1;22(3):492-8.
- Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818-25
- Sanchez-Bayle M, Soriano-Guillen L. Influence of dietary intervention on growth in children with hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr.* 2003 Sep;92(9):1043-6.

- Salen G, Patel S, Batta AK. Sitosterolemia. *Cardiovasc Drug Rev.* 2002;20:255-70
- Salen G, von Bergmann K, Lutjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB, Musliner T, Stein P, Musser B; Multicenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation.* 2004 Mar 2;109(8):966-71.
- Silva JM, Souza I, Silva R, Tavares P, Teixeira F, Silva PS. The triglyceride lowering effect of fish oils is affected by fish consumption. *Int J Cardiol* 1996 Nov 15;57(1):75-80.
- Slyper AH. Clinical review 168: What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3089-95.
- Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361:777-80
- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M für die D.A.CH.-Liga Homocystein: Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein und Folsäure bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen - Richtlinien und Empfehlungen. *J Kardiologie* 10, 190-199, 2003
- Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J.* 1990 Aug;11 Suppl E:3-19.
- Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO Jr, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, Brewster TG, Hopkins P, Davidson M, Graham K, Arensman F, Knopp RH, DuJovne C, Williams CL, Isaacsohn JL, Jacobsen CA, Laskarzewski PM, Ames S, Gormley GJ. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999 Jan 13;281(2):137-44.
- Steinberger J, Daniels SR. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young); American Heart Association Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003;107:1448-1453
- Strong JP. The natural history of atherosclerosis in childhood. *Ann NY Acad Sci* 1991; 623:9-15
- Sveger T, Nordborg K. Apolipoprotein B as a marker of familial hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11(5):286-92
- Taimela S, Lehtimäki T, Porkka KV, Rasanen L, Viikari JS. The effect of physical activity on serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations varies with apolipoprotein E phenotype in male children and young adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Metabolism* 1996 Jul;45(7):797-803.
- Tammi A, Ronnema T, Rask-Nissila L, Miettinen TA, Gylling H, Valsta L, Viikari J, Valimäki I, Simell O; STRIP project (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for children). Apolipoprotein E phenotype regulates cholesterol absorption in healthy 13-month-old children--The STRIP Study. *Pediatr Res.* 2001 Dec;50(6):688-91.
- The National Academy of Sciences. Diet and Health. Implications for Reducing Chronic Disease Risk. I: Committee on Diet and Health, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences, National Research Council. Washington, D.C., National Academy Press, 1989, 224
- Thiery J, Seidel D. LDL-apheresis: clinical experience and indications in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Transfus Sci.* 1993 Jul;14(3):249-59.
- Thompson RL, Summerbell CD, Hooper L, Higgins JP, Little PS, Talbot D, Ebrahim S. Dietary advice given by a dietitian versus other health professional or self-help resources to reduce blood cholesterol. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001366.
- Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 1996; 129: 42-49
- Tonstad S, Refsum H, Ose L, Ueland PM. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene predisposes to hyperhomocysteinemia in children with familial hypercholesterolemia treated with cholestyramine. *J Pediatr.* 1998 Feb;132(2):36 5-8
- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2003 Jun 14;361(9374):2017-23.
- Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins

and to predict coronary risk. Clin Chem Lab Med. 2004;42(12):1355-63

Wang TJ, Nam BH, D'Agostino RB, Wolf PA, Lloyd-Jones DM, MacRae CA, Wilson PW, Polak JF, O'Donnell CJ. Carotid intima-media thickness is associated with premature parental coronary heart disease: the Framingham Heart Study. Circulation. 2003 Aug 5;108(5):572-6. Epub 2003 Jul 21.

Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ, Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. Lancet 2004, 363: 369-70:

Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Jul 21;292(3):331-7.

Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, Bazzarre T. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2002;106:143-160

Wittenstein B, Klein M, Finckh B, Ullrich K, Kohlschutter A. Plasma antioxidants in pediatric patients with glycogen storage disease, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia. Free Radic Biol Med. 2002 Jul 1;33(1):103-10.

Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. Circulation. 2006 Mar 14;113(10):1335-43.

Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. Pediatr Pathol Mol Med. 2002 Mar-Apr;21(2):213-37.

## **Tabelle 1: Einteilung der Evidenz-Stärke**

(nach Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (Helou 1998) [ÄZQ, <http://www.aezq.de/>])

### **Klassifikation der Evidenz**

- Ia Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter, kontrollierter Studien
- Ib Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
- IIa Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
- IIb Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
- III Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontrollstudien)
- IV Evidenz aufgrund von Berichten / Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und / oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten.

### **Einteilung der Leitlinienempfehlungen in Empfehlungsklassen**

- A (Evidenzgrade Ia, Ib) Ist belegt durch schlüssige Literatur guter Qualität, die mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie enthält.

*Empfehlungsklasse A kann auch bei fehlender objektiver Evidenz aufgrund einer klinischen Bewertung vergeben werden (z.B. dort, wo Studien gegen Placebo aus ethischen Gründen nicht vertretbar scheinen).*

- B (Evidenzgrade IIa, IIb, III) Ist belegt durch gut durchgeführte, nicht randomisierte, klinische Studien.
- C (Evidenzgrad IV) Ist belegt durch Berichte/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenz und/ oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten, weist auf das Fehlen direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität hin.

**Tabelle 2 neu:** Charakteristik wichtiger Plasma-Lipoproteine  
(modifiziert nach Koletzko 2004)

	Chylomikronen	VLDL (Very low density Lipoproteine)	LDL (Low density Lipoproteine)	HDL (High density Lipoproteine)
Elektrophoresefraktion	Start	Pre- $\beta$	$\beta$	$\alpha$
Lipidanteil	98%	90%	75%	50%
Hauptlipidkomponente	Triglyzeride	Triglyzeride	Cholesterin	Cholesterin, Phospholipide
Wichtigste Apoproteine	A, B48, C, E	B100, C, E	B100	A, E
Bildungsort	Darm	Leber	VLDL-Abbau	Leber, Darm*
Funktion	Transport exogener Triglyzeride	Transport endogener Triglyzeride von der Leber zu extrahepatischen Geweben	Cholesterintransport zu extrahepatischen Geweben	Cholesterinrücktransport aus Geweben zur Leber

\* in Form von Präkursoren

**Tabelle 3:** Richtwerte zur orientierenden Beurteilung von Lipid- und Lipoproteinbefunden bei Kindern und Jugendlichen bis 19 Jahre. Die Richtwerte sind zurückgerechnet aus akzeptierten Richtwerten für Erwachsene (Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001) [siehe letzte Zeile der Tabellen] und der mittleren Veränderung der einzelnen Lipid- und Lipoproteinkonzentrationen mit dem Lebensalter (Havel und Kane 2001; Mayo Medical Laboratories 2003, Cremer 2004)

Werte außerhalb der hier angegebenen, wünschenswerten Bereiche sollten in ihrer weiteren Entwicklung mit zunehmenden Lebensalter des Patienten langfristig beobachtet werden, soweit nicht bereits die in Tabelle 6 genannten Interventionsgrenzen überschritten sind.

Alter	Cholesterin mg/dl §	Triglyzeride mg/dl §	LDL-Chol. mg/dl §	HDL-Chol. mg/dl §	Lp(a) mg/dl **	Apo A1 mg/dl	Apo B mg/dl
1 – 3	< 140	< 100	< 90	≥ 35	< 30	70-150	30-95
4 – 7	< 150	< 110	< 100	≥ 40	< 30	85-160	40-110
8 – 15	< 160	< 110	< 110	≥ 40	< 30	85-160	50-120
16 -19	< 170	< 120	< 110	≥ 40	< 30	85-180	65-135
<b>Erwachsene (Bezugswert)</b>	< 200 *	< 150 *	< 130 *	≥ 40*	< 30	100-180	75-150

\*, \*\*, \*\*\*, §: Erläuterung der Fußnoten und Bewertungsbeispiele siehe Tabelle 3 b

\* Expert Panel on Detection , Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001 (Grundy 2004)

\*\* Die Lp(a) Konzentration weist nach dem 6. Lebensmonat keinen nennenswerten Altersgang mehr auf, daher können Richtwerte für Erwachsene auch für Kinder und Jugendliche übernommen werden.

\*\*\* Im Säuglingsalter werden häufig über dem angegebenen Referenzbereich liegende Triglyzeride gemessen, da in diesem Alter eine Blutentnahme im Postabsorptionszustand kaum realisiert werden kann und die Fettzufuhr pro kg Körpergewicht oft sehr hoch ist.

§ Umrechnung: Cholesterin in mg/dL \* 0,0259 = mmol/L; Triglyzeride in mg/dL \* 0,01 = mmol/L.

**Tabelle 4:** Wichtige Ursachen sekundärer Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen  
(modifiziert nach Koletzko 2004)

<b>Erkrankungen</b>	<b>Auswirkungen LDL/TG/HDL</b>
Anorexia nervosa	LDL↑↑
Cholestase	HDL↓, LpX
M. Cushing	LDL↑-↑↑, TG↑
Diabetes mellitus	LDL↑-↑↑, TG↑-↑↑, HDL↓
Glykogenose Typ I	TG↑↑
Hyperthyreoidismus	HDL↓
Hypothyreoidismus	LDL↑-↑↑, TG↑-↑↑, HDL↓
Nephrotisches Syndrom	LDL↑-↑↑, TG↑-↑↑, HDL↓
Adipositas	(LDL↑-↑↑, TG↑), TG↑-↑↑
Pankreatitis	TG↑-↑↑
Nierenversagen	TG↑-↑↑, HDL↓
Systemischer Lupus erythematodes	TG↑↑
<b>Substanzen</b>	<b>Auswirkungen LDL/TG/HDL</b>
Alkohol	TG↑-↑↑
Betablocker	TG↑, HDL↓
Cyclosporin	LDL↑-↑↑
Kortikosteroide	LDL↑, TG↑-↑↑
Östrogene	TG↑-↑↑
Gestagene	LDL↑-↑↑, TG↑
Thiazid-Diuretika	LDL↑-↑↑, TG↑
Isotretinoin	LDL↑, TG↑, HDL↓
Tacrolimus	LDL↑-↑↑

**Tabelle 5** Diagnostisches Vorgehen bei V. a. Hyperlipidämie im Kindesalter

**A. (selektives Screening)**

1. **Familienanamnese:**

- Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bei Verwandten 1. und 2. Grades vor dem 60. (ml.) bzw. 65. (wbl.) Lebensjahr: Myokardinfarkt, angiographisch gesicherte koronare Herzkrankheit, stabile oder instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, Apoplexie, periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Ausgeprägte Hyperlipidämie bei Verwandten 1. und 2. Grades: Cholesterin >240 mg/dl, LDL Cholesterin >160 mg/dl, Triglyzeride >200 mg/dl

2. **ggf.** als Suchtest auf Hypercholesterinämie Bestimmung des **Gesamtcholesterin postprandial** (z. B. bei der Vorsorgeuntersuchung ab U7 (Grenzwert 200 mg/dl; (Sensitivität nur 75 %)

3. **Nüchternblutentnahme (bevorzugt) :**

- Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, ggf. Lp(a)

4. Bei pathologischen Werten:

- **Kontrolle** nach 4 Wochen: Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin
- zusätzlich: Apo B, Apo A, Lp(a) (falls noch nicht bestimmt) , ggf. Homocystein
- Suche nach Hyperlipidämien bei **Eltern** und Geschwistern (Nüchternblutentnahme)

**B. Nicht-selektives Screening**

1. Als Suchtest auf Hypercholesterinämie Bestimmung des **Gesamtcholesterin postprandial** (z. B. bei der Vorsorgeuntersuchung U9 oder U10/J1) (Grenzwert 200 mg/dl; )

2. **Nüchternblutentnahme (bei erhöhtem Gesamtcholesterin) :**

- Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, ggf. Lp(a)

3. Bei pathologischen Werten:

- **Kontrolle** nach 4 Wochen: Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin
- zusätzlich: Apo B, Apo A, Lp(a) (falls noch nicht bestimmt) , ggf. Homocystein
- Suche nach Hyperlipidämien bei **Eltern** und Geschwistern (Nüchternblutentnahme)

**Tabelle 6:** Interventionsgrenzen für LDL-Cholesterin und Triglyzeride, bei deren Überschreiten je nach Alter des Patienten, Schweregrad der Abweichung und kardiovaskulärem Gesamtrisiko therapeutische Maßnahmen erwogen werden sollten (vgl. Text „Indikation zur Therapie“).

Lebensjahr	LDL-Cholesterin mg/dl §			Triglyzeride (mg/dl)
	Beratung/ Schulung zu Diät und Lebens- gewohnheiten	Medikation		
			Kein zusätzli- ches Risiko	Pos. Familien- anamnese oder >1 Risikofaktor
<b>1 – 3</b>	<b>120</b>	-	-	<b>150</b>
<b>4 – 7</b>	<b>130</b>	-	-	<b>160</b>
<b>8 – 15</b>	<b>140</b>	<b>190</b>	<b>160</b>	<b>160</b>
<b>16 -19</b>	<b>140</b>	<b>190</b>	<b>160</b>	<b>170</b>
<b>Erwachsene (nach NCEP- ATP III, 2004)</b>	<b>160</b>	<b>190</b>	<b>160/130/100 (nach Risikoka- tegorie)</b>	<b>200</b>

**Bewertungsbeispiele**

Beispiel 1: bei einem LDL-Cholesterin von unter 70 mg/dl im Alter von 3 Jahren ist bei normalem weiterem Altersgang ein LDL-Cholesterin von > 130 mg/dl im Erwachsenenalter nicht zu erwarten. Keine Maßnahmen erforderlich.

Beispiel 2: bei einem LDL-Cholesterin von 150 mg/dl im Alter von 10 Jahren muß bei üblichem weiterem Altersgang ohne Intervention im Erwachsenenalter mit einem LDL-Cholesterin von über 160 mg/dl gerechnet werden. Ernährungsumstellung empfohlen.