

# **S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen**

Zustimmung durch den Vorstand der APS

15. April 2015

verfasst von:

Michael Chourdakis<sup>1</sup>, Stephan Buderus<sup>2</sup>, Kathi Dokoupil<sup>1</sup>, Renate Oberhoffer<sup>3</sup>, Karl Otfried Schwab<sup>4</sup>,  
Michaela Wolf<sup>5</sup>, Klaus-Peter Zimmer<sup>6</sup>, Berthold Koletzko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> St.-Marien-Hospital-Bonn

<sup>3</sup> Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie TU München

<sup>4</sup> Universitätsklinik Freiburg. Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie

<sup>5</sup> CholCo e.V.

<sup>6</sup> Abt. Allgemeine Pädiatrie & Neonatologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin,  
Justus-Liebig-Universität, Gießen

## **Korrespondenz und Garant:**

Berthold Koletzko, Univ. Prof. Dr. Dr. h.c., Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Lindwurmstr. 4, 80337 München, [office.koletzko@med.lmu.de](mailto:office.koletzko@med.lmu.de)

## Inhalt

An der Erstellung der Leitlinie beteiligte Mitarbeiter .....	4
<b>ZUSAMMENFASSUNG DER EMPFHELUNGEN .....</b>	<b>9</b>
e.1 Screening und Diagnostik.....	9
e.2 Lebensstil- und Ernährungsmodifikationen .....	9
e.3 Medikamentöse Therapie .....	10
e.3.1 Statine.....	10
e.3.3 Anionenaustauscherharze .....	10
e.4 LDL - Apherese .....	10
e.5 Hypertriglyzeridämie .....	11
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>12</b>
1.1 Methode und Konsensus Prozess .....	12
1.2 Störungen des Lipidstoffwechsels im Kindes- und Jugendalter und kardiovaskuläre Morbidität.....	12
<b>2. GRUNDLAGEN .....</b>	<b>13</b>
2.1 Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels .....	13
2.2.1 Familiäre Hypercholesterinämie - LDL-Rezeptor-Defizienz (FH).....	15
2.2.2 Familiäre Hypercholesterinämie - Familiärer Apolipoprotein B-Defekt (FDB).....	15
2.2.3 Polygene Formen der Hypercholesterinämie.....	15
2.2.4 Familiäre Hypertriglyzeridämie und familiäre kombinierte Hyperlipidämie.....	15
2.2.5 Familiäre Dysbetalipoproteinämie .....	16
2.2.6 Hyperchylomikronämie durch Defekte der Lipoproteinlipase oder des Apolipoprotein C-II .....	16
2.2.7 Phytosterinämie (Sitosterinämie) .....	16
<b>3. DIAGNOSTISCHES VORGEHEN .....</b>	<b>20</b>
3.1 Individuelle Diagnostik/selektives Screening .....	20
3.1.1 Cholesterin.....	21
3.1.2 Lipoprotein(a) .....	21
3.1.3 HDL.....	21
3.1.4 Homozystein .....	21
3.1.5 Apolipoproteine .....	22
3.1.6 CRP .....	22
3.1.7. Blutdruck .....	22
3.1.8. Molekulargenetische Untersuchung.....	22
3.2. Nicht-selektives Screening auf Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter .....	23
3.3 Kardiovaskuläre Diagnostik .....	23
<b>4. THERAPIE .....</b>	<b>25</b>
4.1 Indikation zur Therapie.....	25
4.2 Diätetische Maßnahmen.....	26
4.2.1 Fett.....	26
4.2.2. Kohlenhydrate und Ballaststoffe.....	27
4.2.3. Pflanzliche Sterine und Stanole .....	28
4.2.4 Grüntee - Katechine .....	28
4.2.5 Kaffee .....	28
4.3 Vitamine .....	28
4.4 Körperliche Aktivität .....	29
4.5 Zigarettenrauchen .....	29
<b>5. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE .....</b>	<b>30</b>
5.1 Cholesterinsynthesehemmer (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Statine) .....	31
5.2 Ezetimib .....	33

5.3 Anionenaustauscherharze.....	33
5.4 Fibrate .....	34
5.5 Omega-3 Fettsäuren.....	35
5.6 Niacin.....	35
5.7 Lipidapherese, Plasmapherese, Lebertransplantation.....	35
5.8 In der Diskussion befindliche medikamentösen Therapiemaßnahmen .....	36
<b>Literatur .....</b>	<b>39</b>

### **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakteristik wichtiger Plasma-Lipoproteine.....	13
Tabelle 2: Richtwerte zur Einschätzung von Plasmalipid-, Lipoprotein-und Apolipoprotein-Konzentrationen (mg/dL) von Kindern und Jugendlichen (K+J) .....	14
Tabelle 3: Zusammenfassung der wichtigsten Lipidstörungen bei Kindern und Jugendlichen .....	17
Tabelle 4: Sekundäre Dyslipidämien.....	18
Tabelle 5: Risikofaktoren und Risikokonditionen .....	35
Tabelle 6: Evidenzbasierte Empfehlungen für die pharmakologische Behandlung von Dyslipidämie .....	37

### **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Algorithmus für die Behandlung bei erhöhtem LDL-Cholesterin.....	38
---	----

## An der Erstellung der Leitlinie beteiligte Mitarbeiter

Name	Im Auftrag von
<p><b>Stephan Buderus</b>  <i>Abt. Pädiatrie, St.-Marien-Hospital-Bonn</i>  <a href="mailto:stephan.buderus@marien-hospital-bonn.de">stephan.buderus@marien-hospital-bonn.de</a></p>	<p>Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)</p>
<p><b>Michael Chourdakis</b>  <i>Abteilung Stoffwechsel- und Ernährungsmedizin, Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München</i>  <a href="mailto:mchourda@med.uni-muenchen.de">mchourda@med.uni-muenchen.de</a></p>	<p>Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V.</p>
<p><b>Kathi Dokupil</b>  <i>Abteilung Stoffwechsel- und Ernährungsmedizin, Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München</i>  <a href="mailto:Kathi.Dokupil@med.uni-muenchen.de">Kathi.Dokupil@med.uni-muenchen.de</a></p>	<p>Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD)</p>
<p><b>Berthold Koletzko</b>  <i>Abteilung Stoffwechsel- und Ernährungsmedizin, Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München</i>  <a href="mailto:Berthold.Koletzko@med.uni-muenchen.de">Berthold.Koletzko@med.uni-muenchen.de</a></p>	<p>Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V.</p>
<p><b>Renate Oberhoffer</b>  <i>Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie Technische Universität München</i>  <a href="mailto:renate.oberhoffer@tum.de">renate.oberhoffer@tum.de</a></p>	<p>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK)</p>
<p><b>Karl Otfried Schwab</b>  <i>Abt. Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg</i>  <a href="mailto:karl.otfried.schwab@uniklinik-freiburg.de">karl.otfried.schwab@uniklinik-freiburg.de</a></p>	<p>Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF e.V.(Lipid-Liga)</p>
<p><b>Michaela Wolf</b>  <i>Hoherodskopfstr.30 60435 Frankfurt</i>  <a href="mailto:michaela.wolf@cholco.de">michaela.wolf@cholco.de</a></p>	<p>Cholesterin &amp; Co: Patientenorganisation e.V.(CholCo)</p>
<p><b>Klaus-Peter Zimmer</b>  <i>Abt. Allgemeine Pädiatrie &amp; Neonatologie Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Justus-Liebig-Universität, Gießen</i>  <a href="mailto:klaus-peter.zimmer@paediat.med.uni-giessen.de">klaus-peter.zimmer@paediat.med.uni-giessen.de</a></p>	<p>DGKJ-Ernährungskommission</p>

### **Federführung und Koordination**

Michael Chourdakis und Berthold Koletzko im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V.

### **Mitarbeit**

- Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik e.V. (APD)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.(DGPK)
- Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen e. V. (DGFF, Lipid-Liga)
- Patientenorganisation Cholesterin & Co e.V. (CholCo e. V.)
- Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

### **Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit potentiellen Interessenskonflikten**

Die Leitlinie wurde finanziert von der APS-DGKJ. Vertreter der pharmazeutischen Industrie wurden nicht am Prozess der Leitlinienentwicklung beteiligt, um Neutralität und Unabhängigkeit zu wahren. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Bedeutung von Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Erkrankungen werden potentielle Interessenskonflikte der an der Leitlinie mitarbeitenden Personen immer wichtiger. Interessenskonflikte sind als Situationen definiert, die das Risiko beinhalten, dass das professionelle Urteilsvermögen, welches sich auf ein primäres Interesse bezieht, durch sekundäre Interessen unangemessen beeinflusst wird. Sekundäre Interessen, die mit dem primären Interesse der evidenzbasierten Leitlinienerstellung in Konflikt geraten können, sind zum Beispiel materielle Interessen wie das Interesse an der Aufrechterhaltung einer Beziehung zu einem pharmazeutischen Unternehmen. Zu den immateriellen Interessen gehören ggf. die mandatierende Organisation (z.B. Fachgesellschaft), der Arbeitgeber und der wissenschaftliche Schwerpunkt der betroffenen Person. Ebenso können soziale oder intellektuelle Interessen als sekundäre Interessen zu einem Interessenkonflikt führen. Bezüglich potentieller Interessenskonflikte bei den Teilnehmern der S2k-Leitlinien Hyperlipidämie sei an dieser Stelle kurz zusammengefasst, dass vor Beginn der Leitlinien-Konferenz alle Teilnehmer ihre potentiellen Interessenskonflikte offen gelegt haben.

Hierfür wurden Interessenkonflikte schriftlich mit Hilfe eines Formblattes der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), das materielle und immaterielle Interessen umfasst, offen gelegt. Diese Interessenskonflikte wurden auf den Leitlinientreffen offen diskutiert und es wurde einstimmig beschlossen, dass Personen mit potentiellen Interessenskonflikten bei Abstimmungen über Empfehlungen, die von diesen Interessenskonflikten berührt werden könnten, sich ihrer Stimme enthalten.



6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	Ja, DGKJ, GPGE, ESPGHAN	nein	Ja, DGPK, DGKJ Europ.Kinderka rdiologen	Ja, APS, DGFF	nein	Ja, DGKJ	Ja, DGKJ, ESPGHAN
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Ludwig- Maximilian Universität München	GFO-Kliniken Bonn, St. Marien Hospital	Ludwig- Maximilian Universität München	Freistaat, Bayern	Universitäts- klinikum Freiburg	Krabbelstube Kunterbunt 3 ße.V. Friedbergerstr. 191, 61113 Bad Vilbel	Justus Liebig Universität Giessen	Ludwig- Maximilian Universität München

### **Konsensusstärke**

Starker Konsensus	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von weniger als 50% der Teilnehmer

### **Empfehlungsstärken**

Empfehlungsstärke Formulierung	
Starke Empfehlung	„soll“
Empfehlung	„sollte“
Empfehlung offen	„kann“
Negative Empfehlungen werden entsprechend formuliert	

### **Externe Begutachtung und Verabschiedung**

Die Leitlinie wurde allen beteiligten Fachgesellschaften zur Stellungnahme vorgelegt und von diesen verabschiedet. Die endgültige Verabschiedung erfolgte durch die APS.

### **Verbreitung und Implementierung**

Die Leitlinie wird auf der Homepage der APS ([www.aps-med.de](http://www.aps-med.de)) und der AWMF ([www.awmf.de](http://www.awmf.de)) zum freien Download zur Verfügung gestellt. Die Langversion der Leitlinie soll in einer Fachzeitschrift in deutscher Sprache publiziert werden. Zusätzlich soll eine Kompaktversion der Fachzeitschrift in deutscher und englischer Sprache publiziert werden.

### **Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

Die Gültigkeit der Leitlinie beträgt 5 Jahre. Eine Aktualisierung sollte in Oktober 2019 über den APS-Vorstand initiiert koordiniert werden. Eine Überarbeitung der Leitlinie bei veränderter Datenlage erfolgt gegebenenfalls auch früher.

## ZUSAMMENFASSUNG DER EMPFHELUNGEN

### Therapie bei Kindern und Jugendlichen

- Hyperlipidämien sollen bereits im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert und behandelt werden, um das Risiko langfristiger Schäden zu reduzieren. *(St. Konsens)*

### e.1 Screening und Diagnostik

- 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 55. oder 65. Lebensjahr bzw. bei Männern und Frauen, oder ausgeprägte Hyperlipidämie bei Eltern oder anderen Verwandten 1. Grades) sollte in jedem Lebensalter, in der Regel ab dem 2. Lebensjahr, eine Lipidbestimmung angeboten werden. *(St. Konsens)*
- Unabhängig von der Familienanamnese sollte bei jedem Kind oder Jugendlichen einmalig eine Cholesterinbestimmung (Gesamtcholesterin, auch postprandial möglich) im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung (vorzugsweise im Vorschulalter bei der U9) angeboten werden, da durch eine allein an der Familienanamnese orientierte Diagnostik die Mehrzahl der Kinder mit ausgeprägter Hypercholesterinämie nicht erkannt wird. *(St. Konsens)*
- Die Möglichkeit einer sekundären Hyperlipidämie sollte diagnostisch abgeklärt werden *(St. Konsens)*
- Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapie sollte auf den Ergebnissen von mindestens zwei Messungen der Lipidwerte (nüchtern) beruhen, die mindestens 2 Wochen, aber nicht mehr als 3 Monate auseinander liegen. *(St. Konsens)*
- Bei über die Norm erhöhten Plasmalipiden sollte mindestens eine Untersuchung des nüchtern entnommenen Blutes mit Bestimmung von Triglyzeriden, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin und möglichst auch Lipoprotein(a) erfolgen. Wünschenswert ist die zusätzliche Bestimmung von Homozystein. *(St. Konsens)*

### e.2 Lebensstil- und Ernährungsmodifikationen

- Bei Kindern und Jugendlichen mit LDL-Cholesterin oberhalb des altersgemäßen Referenzbereiches und normalem HDL-Cholesterin sollte ab dem Alter von 2 Jahren eine altersgemäße Ernährungsmodifikation zur Senkung des LDL-Cholesterins durchgeführt werden. *(Konsens)*
- Bei einer diätetischen Therapie ist eine qualitätsgesicherte Beratung und Schulung unter Mitwirkung einer pädiatrisch erfahrenen Ernährungsfachkraft wünschenswert. *(St. Konsens)*
- 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 ungesättigter Fettsäuren (ca. 7-10% der Energie) sowie begrenzter Cholesterinzufuhr (bis ca. 200 mg/Tag im Kindesalter bzw. 250 mg/Tag bei Adoleszenten) ratsam. *(St. Konsens)*
- Bei Hypertriglyzeridämie ist eine Diät mit begrenzter Zufuhr an Mono- und Disacchariden und gesättigten Fettsäuren indiziert, die ggf. durch Supplementierung von omega-3 Fettsäuren aus Fischöl (ca. 40 mg/kg täglich) ergänzt werden kann. Bei adipösen Patienten führt eine Gewichtsabnahme häufig zur Normolipidämie und ist anzustreben. *(St. Konsens)*
- Bei Kindern ab dem Alter von 5 Jahren und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie wird der regelmäßige Verzehr von mit Sitostanol bzw.  $\beta$ -sterol angereicherter Margarine oder anderen Produkten, mit einer mittleren Sitostanol/-sterolzufuhr um 1-3 g/Tag empfohlen. *(St. Konsens)*
- Bei Phytosterinämie ist der Verzehr von mit Sitostanol/-sterol angereicherten Lebensmitteln (z. B. Margarine) kontraindiziert. *(St. Konsens)*

- Regelmäßige körperliche/sportliche Aktivität zur Unterstützung der diätetischen Therapie ist unbedingt erforderlich, insbesondere auch bei Übergewicht und Adipositas. (St. Konsens)

### e.3 Medikamentöse Therapie

- Eine medikamentöse lipidsenkende Therapie sollte bei Kindern  $\geq 8$  Jahren unter einer konsequent durchgeführten 3-6 monatigen Lebensstil- und Ernährungsmodifikation in folgenden genannten Bedingungen erwogen werden:
  - LDL-Cholesterin  $>190$  mg/dl ohne eine positive Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades und keine hoch- oder mäßiggradige Risikofaktoren oder Risikokonditionen (Tabelle 5). (St. Konsens)
  - LDL-Cholesterin  $\geq 160$  mg/dl und positive Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades oder zumindest ein hochgradiger Risikofaktor oder eine Risikokondition oder mindestens 2 mäßiggradige Risikofaktoren oder Risikokondition (Tabelle 5). (St. Konsens)
- Bei der Entscheidung zur Wahl der Therapie und zum Therapiebeginn (ggf. auch vor dem Alter von 8 Jahren) sollten besondere Risikofaktoren für ein hohes Risiko für eine frühe Atheroskleroseentwicklung berücksichtigt werden (z.B. chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ 1, Kawasaki-Syndrom mit koronaren Aneurysmen, Zustand nach Herztransplantation). (St. Konsens)
- Das Ziel einer LDL-senkenden Therapie in Kindheit und im Jugendalter ist es, den LDL-Cholesterinspiegel unter die  $<95.$  Perzentile ( $\leq 130$  mg/dl) zu verringern. (St. Konsens)

#### e.3.1 Statine

- Statine werden bei Kindern und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie als Medikamente der ersten Wahl empfohlen und sind behördlich zugelassen ab einem Alter von 8 (Pravastatin) oder ab 10 Jahren (einige andere Statine, s.5.1). (St. Konsens)
- Eine routinemäßige Kontrolle der CK und der ALAT/GPT und eine klinische Bewertung einer Muskelschädigung soll bei Kindern und Jugendlichen mit Statin-Therapie vorgenommen werden. Das Risiko von Nebenwirkungen wird bei der Verwendung von höheren Dosen und interagierenden Medikamenten erhöht, das letzte besonders bei Statinen, die durch das Cytochrom P-450-System metabolisiert werden. (St. Konsens)

#### e.3.2 Ezetimib

- Ezetimib ist ab dem Alter von 10 Jahren zugelassen und kann als Monotherapie (10 mg/d) oder in Kombination mit Statinen oder Anionenaustauscherharzen eingesetzt werden. Ezetimib ist auch bei der Therapie der Sitosterolämie indiziert. (St. Konsens)

#### e.3.3 Anionenaustauscherharze

- Anionenaustauscherharze sind als Medikamente zweiter Wahl zur Monotherapie oder in Kombination mit Statinen zur Cholesterinsenkung wirksam und sehr sicher. (St. Konsens)

### e.4 LDL - Apherese

- Bei Kindern mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und bei Patienten mit aus anderen Gründen extrem erhöhtem LDL-Cholesterin ( $>500$  mg/dl) sollte eine LDL-senkende Therapie mit regelmäßiger LDL-Apherese durchgeführt werden. (St. Konsens)

### **e.5 Hypertriglyzeridämie**

- Bei Kindern mit erhöhten Triglyzeriden soll eine Normalisierung eines erhöhten Körpergewichts sowie Lebensstil- und Ernährungsmodifikationen umgesetzt werden. *(St. Konsens)*
- Bei Triglyzeriden über 1000 mg/dl tragen die Patienten ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis, so dass eine konsequente Triglyzeridsenkung vorgenommen werden soll. *(St. Konsens)*
- Eine medikamentöse Therapie wird nur selten für stark übergewichtige Kinder mit erhöhten Triglyzeriden benötigt, sofern eine wirksame Gewichts- und Lebensstilmodifikation nicht erreicht werden können. *(St. Konsens)*
- Fibrate sollten bei Kindern zurückhaltend und nur in Absprache mit einem pädiatrischen Lipid-Spezialisten eingesetzt werden, da die Daten über Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt sind.. *(St. Konsens)*

### **e.6. Endotheliale Dysfunktion**

- Die Bestimmung der Karotis Intima-Media-Dicke (Ultraschall) kann für eine Bewertung des kardiovaskulären Risikos verwendet werden, Der Referenzbereich ist in erheblichem Masse methodenabhängig. Dies sollte nur in Zentren mit speziellen Fachkenntnissen durchgeführt werden. *(Konsens)*

### **e.7 Kind- und familiengerechte Betreuung**

- Kinder und Jugendliche mit Hyperlipidämien und ihre Eltern sollen eine kompetente und einfühlsame, altersgemäße Aufklärung und sachgerechte Informationen erhalten. Bei Bedarf sollte zusätzlich eine psychosoziale Unterstützung angeboten werden. Erforderlich ist eine altersgerechte, professionelle Ernährungsberatung und wiederholte Schulung durch eine pädiatrische Ernährungsfachkraft. Die Betreuung betroffener Patienten sollte in enger Kooperation zwischen hausärztlich tätigem Kinder- und Jugendärztin/arzt bzw. Hausärztin/arzt und einem erfahrenen Stoffwechszentrum/-spezialisten erfolgen. *(St. Konsens)*

## 1. EINLEITUNG

### 1.1 Methode und Konsensus Prozess

Die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) hat im Jahre 1995 Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter erstellt,[1] die im Jahre 2007 aktualisiert wurden.[2] Hier sollen die überarbeiteten aktualisierten Empfehlungen und die ihnen zugrundeliegende Evidenz dargestellt werden.

Zur Erstellung der Empfehlungen erfolgte eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE, PUBMED und Cochrane Library für den Zeitraum 2005 bis 2013 mit den Suchbegriffen „dyslipidemia“ or „familial hypercholesterinemia“, „drug therapy“, „diet therapy“ für „child“ und „adolescent“. Die Suche wurde durch eine Auswertung von in diesen Arbeiten zitierten, sowie von der Autorengruppe bekannten Literaturstellen ergänzt. Die Aussagekraft der Literatur wurde von jeweils mindestens zwei Autoren bewertet.

Zur formalen Konsensfindung dieser Empfehlungen wurden der 1. Entwurf (Januar 2014) und der 2. revidierte Entwurf (März 2014) den Mitgliedern der APS und den Repräsentanten von der verschiedenen Gesellschaften mit der Bitte um Kommentierung und Änderungsvorschläge zugänglich gemacht. Die eingegangenen Kommentare wurden bei der Revision berücksichtigt und ein Konsensus Konferenz hat in München (Juli 2014) stattgefunden. Aufgrund einer einvernehmlichen Entscheidung der Leitliniengruppe wurde die Sitzung zur Konsensfindung durch Prof. Berthold Koletzko moderiert, der sich neutral verhalten und nicht mit abgestimmt hat. Die Endfassung wurde vom Vorstand der APS, sowie von den folgenden Gesellschaften angenommen:

- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendliche (DGKJ), Ernährungskommission
- Cholesterin & Co: Patientenorganisation (CholCo)
- Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.

### 1.2 Störungen des Lipidstoffwechsels im Kindes- und Jugendalter und kardiovaskuläre Morbidität

Primär genetische Hyperlipidämien gehören zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen. Mehrere Studien demonstrieren eine frühzeitige Entwicklung der Atherosklerose [5-8] und die Entstehung von Gefäßläsionen im Kindesalter, deren Ausmaß mit der Höhe des LDL-Cholesterins, non-HDL-Cholesterins bzw. des LDL-/HDL-Cholesterin-Quotienten assoziiert sind.[7, 9-15] Dementsprechend, sollten schwere Formen von Hyperlipidämien bereits im Kindes- und Jugendalter evaluiert und behandelt werden.

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Entwicklung arteriosklerotischer Gefäßschäden beginnt bereits in der Kindheit, wobei ihr Schweregrad mit der Lipoprotein-Konzentration im Blut assoziiert ist.</li><li>• Eine Evaluation von kardiovaskulären Risikofaktoren und die Prävention der Atherosklerose sollten bereits im Kindesalter beginnen.</li></ul> |
|---|

## 2. GRUNDLAGEN

### 2.1 Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels

Lipoproteine unterschiedlicher Dichteklassen transportieren wasserunlösliche Lipide im Plasma (Tabelle 1). An der Oberfläche lokalisierte Apoproteine tragen gemeinsam mit polaren Lipiden zur Hydrophilität bei und ermöglichen die rezeptorvermittelte Gewebeaufnahme.

Exogener Lipidmetabolismus: Nahrungsfette werden nach intestinaler Hydrolyse und Absorption im Darmepithel erneut verestert und vorwiegend als triglyzeridreiche Chylomikronen, 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. Die resultierenden Chylomikronen- oder VLDL-Remnants werden mittels Apoprotein-E an entsprechende Rezeptoren der Leberzellen gebunden, wieder in der Leber aufgenommen und dort abgebaut.

Endogener Lipidmetabolismus: Die Leber synthetisiert u.a. VLDL Partikel. Die Lipoproteinlipase baut auch die Triglyzeride der in der Leber synthetisierten VLDL-Partikel ab. Beim VLDL-Katabolismus entstehen in der Zirkulation Intermediate-Density-Lipoproteine (IDL) und daraus weiter LDL- und HDL-Cholesterinpartikel.

**Tabelle 1: Charakteristik wichtiger Plasma-Lipoproteine**  
(modifiziert nach [16])

	Elektrophoresefraktion	Lipidanteil	Hauptlipidkomponente	Wichtigste Apoproteine	Bildungs-ort	Funktion
<b>Chylomikronen</b>	Start	98%	Triglyzeride	A, B-48, C, E	Darm	Transport exogener Triglyzeride
<b>VLDL</b> Very Low Density Lipoproteine	Pre- $\beta$	90%	Triglyzeride	B-100, C, E	Leber/ Darm	Transport endogener Triglyzeride von der Leber zu extra-hepatischen Geweben
<b>LDL</b> Low Density Lipoproteine	$\beta$	75%	Cholesterin	B-100	VLDL-Abbau	Cholesterintransport zu extra-hepatischen Geweben
<b>HDL</b> High Density Lipoproteine	$\alpha$	50%	Cholesterin, Phospholipide	A, E	Leber, Darm*	Cholesterinrücktransport aus Geweben zur Leber

\* in Form von Präkursoren

Apoprotein E Phänotypen sind Prädiktoren der individuellen Abhängigkeit des Plasmacholesterins von der Ernährungsweise und damit auch für das Ansprechen auf eine cholesterinsenkende 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.[17-20]

Hohe Plasmakonzentrationen an LDL-Cholesterin sind mit gehäuftem Auftreten atherosklerotischer Gefäßschäden und frühzeitiger koronarer Herzkrankheit assoziiert.[21] Leber und Darm synthetisieren cholesterinarmes HDL („nascent HDL“), welches Cholesterin aus den Geweben (und aus VLDL und LDL) aufnimmt und der Leber zuführt. Im Gegensatz zu LDL wirkt ein hoher HDL-Spiegel im Plasma in der Regel protektiv gegen die Atherosklerose. Non-HDL-Cholesterin (Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin) umfasst auch VLDL-Remnants und zeigte in einigen Studien eine bessere Prädiktion des kardiovaskulären Risikos als LDL-Cholesterin. Lipoprotein-a [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.[22-24] Eine erhöhte Lp(a)-Konzentration hat dementsprechend Auswirkungen auf Indikation und Intensität einer lipidsenkenden Therapie.

Einige wichtige Aspekte müssen bei der Interpretation von Lipidwerten bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden. Lipidwerte schwanken im Kindes- und Jugendalter mehr als im Erwachsenenalter[25] und variieren je nach Geschlecht (höhere Plasma-Cholesterinkonzentrationen bei Mädchen).[26] 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. Während der Plasma-Cholesterinspiegel in der Regel vor der Pubertät (8-11 Jahre) den Höhepunkt erreicht, sinkt er oft in der Pubertät, zusammen mit den HDL-C-Werten. [27]

Zur Bewertung müssen deshalb altersbezogene Referenzwerte herangezogen werden. Die auf der Grundlage von Referenzwerten verschiedener Populationen und nicht-systematischer Beobachtungen von Messwerten bei deutschen Kindern ohne erkennbare Lipidstoffwechselstörungen erstellten Referenzbereiche in Tabelle 2 können als Richtwerte zur Beurteilung dienen.

- Bei fieberhaften Infektionen und anderen katabolen Zuständen können die Plasmakonzentrationen von Lipiden und Lipoproteinen um 10% und mehr sinken.

**Tabelle 2: Richtwerte zur Einschätzung von Plasmalipid-, Lipoprotein- und Apolipoprotein-Konzentrationen (mg/dL) von Kindern und Jugendlichen (K+J)**  
(modifiziert nach[21, 28, 29])

Kategorie	Niedrig (mg/dl)	Akzeptabel (mg/dl)	Grenzwertig erhöht/erniedrigt <sup>#</sup> (mg/dl)	Erhöht (mg/dl)
	K+J	K+J	K+J	K+J
TC	—	<170	170–199	≥200
LDL-Cholesterin	—	<110	110–129	≥130
non-HDL-Cholesterin*	—	<123	120–144	≥145
Triglyzeride				
0** –9 y	—	<75	75–99	≥100
10–19 y	—	<90	90–129	≥130
HDL-Cholesterin	<35	>45	35–45 <sup>#</sup>	—
Apolipoprotein A-1	<115	>120	115–120	—
Apolipoprotein B	—	<90	90–109	≥110
Lipoprotein-a***		<30		>30

Die Richtwerte für Plasma Lipide und Lipoproteine nach der „NCEP Expert Panel on Cholesterin Levels in Kinder“ [30]. Nicht-HDL-Cholesterin-Werte aus der „Bogalusa Heart Study“ [31] sind equivalent zu „NCEP Pediatric Panel cut points for LDL-Cholesterin. Werte für Plasma-Apolipoprotein B und Apolipoprotein A-1 nach der „National Health and Nutrition Examination Survey III“. Die Grenzwerte (cut-off) für „Erhöht“ und „Grenzwertig-Erhöht“ stellen etwa die 95. und 75. Perzentile dar. Die „niedrigen“ Grenzwerte (cut-off) für HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A-1 repräsentieren etwa die 5. Perzentile.

\* non-HDL-Cholesterin (Gesamtes Cholesterin – HDL Cholesterin): Der non-HDL-Spiegel sollte das LDL-Cholesterin um nicht mehr als 30 mg/dl übersteigen. In Erwachsenenstudien wurde das non-HDL Cholesterin im Vergleich zum LDL Cholesterin als ein besserer Prädiktor mit dem Risiko für zukünftiges ernsthaftes kardiovaskuläres Ereignis assoziiert. [32]

\*\* 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.

\*\*\* Die Lp(a) Konzentration weist nach dem 6. Lebensmonat keine nennenswerte Altersabhängigkeit mehr auf. Daher können Richtwerte für Erwachsene auch für Kinder und Jugendliche übernommen werden.

**Umrechnung: Cholesterin in mg/dl \* 0,0259 = mmol/l; Triglyzeride in mg/dl \* 0,01 = mmol/l**

## **2.2 Primär genetische Hyperlipidämien**

### **2.2.1 Familiäre Hypercholesterinämie - LDL-Rezeptor-Defizienz (FH)**

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist bedingt durch Mutationen im Gen für den LDL-Rezeptor. Mehr als 1000 verschiedene Mutationen können die Struktur und Funktion von LDL-Rezeptoren beeinflussen.[33] FH wird autosomal-dominant vererbt; bei der überwiegenden Mehrheit der Kinder mit FH kann eine ursächliche Mutation identifiziert werden.[34]

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 50%igen Reduktion funktionstüchtiger LDL-Rezeptoren auf Leberzellen. 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).[16] Unbehandelt führt diese Stoffwechselstörung zu frühzeitigen Gefäßschäden und einem stark erhöhten 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 stark ausgeprägte 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 ein Myokardinfarkt oft schon vor dem 20. Lebensjahr auf (es wird sogar von Kindern im 8. Lebensjahr berichtet [35]).

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

Die Inzidenz dieses Defektes ist bei Kaukasiern ähnlich häufig wie die der familiären Hypercholesterinämie. Eine zugrundeliegende Apo-B Mutation hat in Mitteleuropa eine Prävalenz von 1:200-1:700 und führt zu eingeschränkter Rezeptoraffinität, welche wiederum einen Cholesterin- bzw. LDL-Cholesterinanstieg um etwa 75-90 mg/dl verursacht.[36, 37] 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 mit der familiären Hypercholesterinämie.

### **2.2.3 Polygene Formen der Hypercholesterinämie**

Polygen vererbte Formen der Hypercholesterinämie liegen einem Großteil der mäßig ausgeprägten Hyperlipidämien im Kindesalter zugrunde. In Abhängigkeit von Ernährung und Lebensstil (körperliche Inaktivität, Übergewicht) nimmt die Häufigkeit einer manifesten Hypercholesterinämie auf polygener Basis mit dem Lebensalter zu.[38]

### **2.2.4 Familiäre Hypertriglyzeridämie und familiäre kombinierte Hyperlipidämie**

Sowohl dominant als auch polygen vererbte Formen führen zu einer deutlichen Hyperlipidämie, die sich oft erst in der Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter manifestiert. Jedoch zeigen sich auch schon bei jüngeren Kindern aus betroffenen Familien deutlich erhöhte Plasmalipidkonzentrationen. Bei Erwachsenen liegt häufig ein metabolisches Syndrom vor. Bei der familiären Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride 200-500 mg/dl, erhöhtes VLDL) ist das Risiko von Myokardinfarkten erhöht, bei Triglyzeridwerten über etwa 1000-2000 mg/dl auch das Pankreatitisrisiko.[39]

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 und die erniedrigten HDL-Cholesterinwerte deutlich erhöht.

### 2.2.5 Familiäre Dysbetalipoproteinämie

Diese seltene Erkrankung wird durch eine Strukturanomalie des Apolipoprotein E verursacht, welches zu einer Akkumulation von „VLDL-Remnants“ führt. Pathognomonisch sind gelbliche Ablagerungen im Bereich der Palmarlinien und anderen Körperregionen. Das Risiko für Atherosklerose ist deutlich erhöht. Die Behandlung entspricht weitgehend derjenigen bei familiär kombinierter Hyperlipidämie.

### 2.2.6 Hyperchylomikronämie durch Defekte der Lipoproteinlipase oder des Apolipoprotein C-II

Patienten mit dem seltenen Defekt der Lipoproteinlipase oder dem phänotypisch identischen Defekt des Apolipoproteins C-II, 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 oder auch Leberverfettung verursachen. Bei Triglyzeridkonzentrationen >1000 mg/dl Plasma besteht ein erhöhtes Pankreatitisrisiko. Pankreatitiden können sich sowohl in akuten lebensbedrohlichen Ereignissen als auch durch wiederkehrende Episoden rezidivierender Bauchschmerzen manifestieren. Das Atheroskleroserisiko ist nach bisheriger Kenntnis nur mäßig erhöht, bedingt oft durch erniedrigtes HDL-Cholesterin.

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 möglichst strengen Begrenzung der Zufuhr natürlicher langkettiger Fette auf etwa 12-25 g/Tag. Diese können durch mittelkettige Triglyzeride substituiert werden. Dadurch kann die Diät für den Patienten akzeptabler gestaltet werden, unter der Annahme, dass die Diät durch MCT und nicht durch deren Transport zur Leber erträglicher wird. Mittelkettige Fettsäuren werden überwiegend ohne Bildung von Chylomikronen über den Portalkreislauf zur Leber transportiert. Eine Messung der Konzentrationen essentieller Fettsäuren sowie lipidlöslicher Vitamine im Blut und der Vergleich mit Referenzwerten für Kinder [40] und gegebenenfalls eine Supplementierung sind ratsam. Bei erwachsenen Patienten mit Zustand nach schweren Pankreatitiden kann eine wiederholte Genterapie versucht werden.[41, 42]

### 2.2.7 Phytosterinämie (Sitosterinämie)

Bei dieser sehr seltenen, rezessiv erblichen Erkrankung werden pflanzliche Sterine (Sitosterin, Campesterin, u.a.) vermehrt absorbiert bzw. vermindert biliär ausgeschieden. Zugrunde liegen Mutationen in den beiden ATP-binding cassette (ABC) Transportern (ABCG5 oder ABCG8), deren Expression nahezu ausschließlich in Leber (Hepatozyten) und Dünndarm (apikale Membran der Darmschleimhaut Zellen) erfolgt.[43] Es kommt zu einer Akkumulation von pflanzlichen Sterolen in Plasma und Gewebe.

Ab dem Vorschulalter treten Xanthome und eine schwere, frühzeitig manifeste Atherosklerose mit extrem erhöhtem Myokardinfarktrisiko schon im Kindes- und Jugendalter auf. Einige Patienten zeigen eine milde Hämolyse, Thrombopenien, gelegentlich abnormale Leberfunktionstests, und eine Splenomegalie. Auch Arthralgien und Arthritiden können auftreten.[44] 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 kann die Phytosterinkonzentration im Serum gesenkt werden.[45] Hinsichtlich der Wirkung besser dokumentiert und leichter durchführbar ist die Gabe von Ezetimib in einer Dosierung von 10 mg täglich, wodurch die Plasma-Sitosterine durchschnittlich um etwa 20% reduziert werden.[46] Bei unzureichendem Effekt kann Ezetimib ggf. durch die zusätzliche Gabe von Anionenaustauscherharzen ergänzt werden.

**Tabelle 3: Zusammenfassung der wichtigsten Lipidstörungen bei Kindern und Jugendlichen** (nach [28, 47])

Primäre Stoffwechselstörungen	Defekt	Lipid-, Lipoprotein-abnormalität	Therapie
Familiäre Hyperchylomikronämie, <b>Typ I</b>	↓ LPL oder ApoC-II	↑ Chylomikronen	Diät
Familiäre Hypercholesterinämie <b>Typ IIa</b>			
homozygote Form	↓↓ LDL Rezeptor	↑↑ LDL-Cholesterin	Statine, Apherese, Lebertransplantation
heterozygote Form <sup>a</sup>	↓ LDL Rezeptor	↑ LDL-Cholesterin	Statine, Ezetimib, Anionenaustauscherharze
Familiär defektes Apolipoprotein B		↑ LDL-Cholesterin	
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie <sup>a</sup>			
<b>Typ IV</b> (endogenen)	↑VLDL Produktion und ↓ Elimination	↑ VLDL-Cholesterin, ↑ Triglyzeride	Diät, Statine, Ezetimib
<b>Typ IIb</b>	↓ LDL Rezeptor, ↑Apo-B	↑ LDL-Cholesterin, ↑ VLDL-Cholesterin, ↑ Triglyzeride	Diät, Statine, Fibrate
<b>Typ IIb und IV</b>		↓ HDL-Cholesterin (häufig)	
Polygene Hypercholesterinämie		↑ LDL-Cholesterin	
Familiäre Hypertriglyzeridämie, (200–1000 mg/dl)		↑ VLDL-Cholesterin, ↑ Triglyzeride	
Schwere Hypertriglyzeridämie, (≥1000 mg/dl)		↑ Chylomikronen, ↑ VLDL-Cholesterin, ↑↑ Triglyzeride	
Familiäre Hypoalphalipoproteinämie		↓ HDL-Cholesterin	
Familiäre Dysbetalipoproteinämie, <b>Typ III</b>	Defekt der Apo-E Synthese	↑ IDL	Diät, Fibrate
Familiäre Hypertriglyzeridämie, <b>Typ V</b>	↑VLDL Produktion, ↓LPL	↑ VLDL, ↑ Chylomikronen	Diät, Fibrate
Dysbetalipoproteinämie, (TC: 250–500 mg/dl; TG: 250–600 mg/dl)	Defekt der Apo E Synthese	↑ IDL Cholesterin, ↑ Chylomikronen Reste	Diät, Fibrate

<sup>a</sup> Diese sind die 2 am häufigsten in der Kindheit und Jugend zu sehenden Lipid- und Lipoprotein-erkrankungen. Familiäre kombinierte Hyperlipidämie am häufigsten manifestiert sich mit Adipositas

### 2.3 Sekundäre Hyperlipidämien

Sekundäre Hyperlipidämien kommen bei Kindern häufig vor (Tabelle 4). Das Vorliegen einer sekundären Hyperlipidämie muss bei der diagnostischen Evaluierung einer Hyperlipidämie ausgeschlossen werden.[16, 48-50] 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. Bei sekundären Hyperlipidämien, die mit einem erhöhten Risiko einer generalisierten Atherosklerose (z.B. Diabetes mellitus) oder einer Koronarsklerose (z.B. Vaskulopathie nach Herztransplantation) einhergehen, ist eine lipidsenkende Therapie indiziert.[51, 52] Für eine eingehende Diskussion der jeweiligen Krankheitsbilder und des Vorgehens bei der entsprechenden Hyperlipidämie wird auf die entsprechenden krankheitsbezogenen Leitlinien und Empfehlungen verwiesen.

**Tabelle 4: Sekundäre Dyslipidämien** (nach [16, 28, 29, 53])

		<b>TG-Spiegel</b>	<b>Chol-Spiegel</b>	<b>HDL-Spiegel</b>	<b>LDL-Spiegel</b>
Endokrinologisch - Metabolisch	Hypothyreose - Hypophyseninsuffizienz	TG↑	TChol↑	HDL↓	
	Hyperthyreose		TChol↓		
	T1-DM	TG↑	TChol↑	HDL↑	
	T2-DM	TG↑-↑↑		HDL↓	LDL↑-↑↑
	Schwangerschaft	TG↑	TChol↑		LDL↑
	PCO-Syndrom		TChol↑	HDL↓	
	Akute intermittierende Porphyrie	TG↑	TChol↑		LDL↑
	Pankreatitis	TG↑-↑↑			
	Idiopathische Hyperkalzämie	TG↑	TChol↑		LDL↑
	Metabolisches Syndrom	TG↑		HDL↓	
Nephrologisch	Chronischer Nierenerkrankung	TG↑-↑↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Nephrotisches Syndrom	TG↑-↑↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑-↑↑
	HIV	TG↑	TChol↓		
	Sepsis	TG↑			
Hepatologisch	Hepatitis	TG↑	TChol↑		LDL↑
	Obstruktive Lebererkrankung /cholestatiche Kondition	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Hepatom		TChol↑		
	Alagille-Syndrom	TG↑	TChol↑		LDL↑
Inflammatorische Erkrankungen	Systemischer Lupus erythematodes	TG↑↑			
	rheumatoide Arthritis	TG↑ -		HDL↓	LDL↑-
	Monoklonale Gammopathie / Plasmozytom	TG↑	TChol↓		LDL↑
	Lymphom	TG↑	TChol↑		LDL↑
Speichererkrankungen	Glycogenose Typ I	TG↑↑			
	Glycogenose Typ III und IV	TG↑	TChol↑		LDL↑
	Anorexia nervosa	TG↑	TChol↑		LDL↑↑
	Cushing Syndrom	TG↑	TChol↑		LDL↑-↑↑,
	Adipositas	TG↑-↑↑		HDL↓	LDL↑-↑↑
	Hypertriglyzeridämie			HDL↓	
	Malresorption		TChol↓		
	Unterernährung – Malnutrition			HDL↓	
	Mangel an körperlichen Aktivität			HDL↓	
	Parenterale Ernährung	TG↑-↑↑	TChol↑-↑↑		
Exogen	Alkoholabusus	TG↑-↑↑			
	Nikotinabusus			HDL↓	
	Medikamente (siehe unten)	TG↑	TChol↑		
Medikamente	β-Blocker	TG↑		HDL↓	
	Cyclosporin		TChol↑		LDL↑-↑↑
	Kortikosteroide	TG↑-↑↑			LDL↑
	Östrogene	TG↑-↑↑			
	Gestagene	TG↑			LDL↑-↑↑

	Thiazid-Diuretika	TG↑	TChol↑		LDL↑-↑↑
	Isotretinoin	TG↑		HDL↓	LDL↑
	Tacrolimus			HDL↓	LDL↑-↑↑
	Cholestyramin	TG↑			
	Protease Inhibitoren	TG↑			
	Cholestyramin	TG↑			
	Caramazepin		TChol↑		
	Chlorpromazin	TG↑	TChol↑		LDL↑
	Chlorthalidon	TG↑	TChol↑		LDL↑
	Piretanid	TG↑	TChol↑		LDL↑
	Amiodarone		TChol↑	HDL↓	
	Androgene		TChol↑	HDL↓	
	Valproat			HDL↓	
	Retinolsäure	TG↑			

### 3. DIAGNOSTISCHES VORGEHEN

Die Identifizierung der Kinder mit Dyslipidämie, die ein erhöhtes Risiko für eine frühzeitige Atherosklerose verursacht, erfordert eine eingehende Beurteilung der Serumlipid- und Lipoproteinwerte.[28]

Bei über die Norm erhöhten Plasmalipiden sollte mindestens eine Untersuchung des nüchtern entnommenen Blutes mit Bestimmung von Triglyzeriden, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin und möglichst auch Lipoprotein(a) erfolgen. Wünschenswert ist die zusätzliche Bestimmung von Homozystein. (St. Konsens)

Sekundäre Ursachen der Hypercholesterinämie sollten durch Anamnese, klinische Untersuchung und ggf. gezielte Labordiagnostik (z.B. TSH, Kreatinin, ALAT/GPT,  $\gamma$ GT/Bilirubin, Nüchtern-BZ) abgeklärt werden.[16, 48-50]

Die Möglichkeit einer sekundären Hyperlipidämie sollte diagnostisch abgeklärt werden (St. Konsens)

LDL-Cholesterin kann direkt nach Ultrazentrifugation bestimmt werden, im klinischen Alltag beim nüchternen Patienten (und Triglyzeridkonzentrationen  $<400$  mg/dl), wird aber einfacher und preiswerter nach der *Friedewald-Formel* berechnet.

#### Friedewald-Formel

$\text{LDL-Cholesterin (mg/dl)} = \text{Gesamtcholesterin (mg/dl)} - \text{HDL-Cholesterin (mg/dl)} - (\text{Triglyzeride (mg/dl)} \times 0,2)$

Die Bestimmung von Triglyzeriden sollte immer nüchtern stattfinden.

Bei Triglyzeriden über 1000 mg/dl tragen die Patienten ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis, so dass eine konsequente Triglyzeridsenkung vorgenommen werden soll. (St. Konsens)

#### 3.1 Individuelle Diagnostik/selektives Screening

Eine positive Familienanamnese (Verwandte 1. und 2. Grades) 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 55 Jahren (Männer) bzw. 65 Jahren (Frauen) begründet den Verdacht auf das mögliche Vorliegen einer primär genetischen Hypercholesterinämie beim verwandtem Kind, und sollte Anlass zur Durchführung einer gezielten Diagnostik ab dem Alter von 2 Jahren geben.[28, 54, 55] Im Kindesalter treten sichtbare Zeichen einer Hyperlipidämie, wie palmare und plantare Xanthome, Xanthelasma und ein Arcus lipoides nur sehr selten 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) auf.

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.[56]

Diese gezielte Diagnostik sollte in der Regel frühestens im 2. Lebensjahr erfolgen, weil zuvor keine therapeutischen Konsequenzen gezogen werden.

Bei allen Kindern, die zumindest ein Elternteil mit gesicherter Hypercholesterinämie haben, soll eine Bestimmung der Lipidwerte erfolgen.[50]

Kinder, die eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen haben oder übergewichtig oder adipös sind oder andere Elemente des metabolischen Syndroms haben, sollen ab dem Vorschulalter hinsichtlich der Plasmalipidwerte untersucht werden.[54]

### **3.1.1 Cholesterin**

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 2 Wochen bis 3 Monaten durchgeführte Nüchternblutentnahmen voraus.[28] Es sollten mindestens Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin bestimmt werden.

### **3.1.2 Lipoprotein(a)**

Bei einem über 30 mg/dl erhöhtem Lp(a) und damit dem Vorliegen eines wichtigen zusätzlichen Risikoindikators wird man eher zu einem früheren Beginn und einer konsequenteren Durchführung einer cholesterinsenkenden Therapie tendieren, so dass eine einmalige Lp(a)-Bestimmung wünschenswert erscheint.[22-24] Wiederholte Bestimmungen sind in der Regel nicht erforderlich, da die Lp(a)-Konzentration durch diätetische oder medikamentöse Interventionen nicht wesentlich beeinflusst wird.

### **3.1.3 HDL**

Niedriges HDL-C hat offenbar nicht die gleichen Auswirkungen auf Kinder wie auf Erwachsene. Mehr als 50% der Kinder mit niedrigem HDL-Cholesterin haben als Erwachsene einen normalen HDL-C-Spiegel.[57, 58] Niedriges HDL-Cholesterin ist bei Kindern zudem kein guter Indikator für Insulinresistenz; hierfür sind bei Kindern die besten Prädiktoren Adipositas und Hypertriglyzeridämie.[57, 59]

Es gibt Anzeichen dafür, dass die Anhebung des niedrigen HDL-Cholesterins zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos führen kann. Das ist ein überzeugendes Argument sowohl für die Senkung des LDL- als auch die Anhebung des HDL-Cholesterins bei dyslipidämischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, wenn ein niedriges HDL-Cholesterin vorliegt.[60]

### **3.1.4 Homozystein**

Ein weiterer Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ist eine mäßig erhöhte Plasmakonzentration von Homozystein (>10-12 µmol/dl)[61, 62]. 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.[63] Eine Erhöhung um 5 µmol/l ging mit einer Risikosteigerung um 60% bei Männern und um 80% bei Frauen einher, vergleichbar mit der risikosteigernden Wirkung einer um 20 mg/dl erhöhten Cholesterinkonzentration. Eine Senkung des Homozysteins hat in kontrollierten Studien bei Erwachsenen jedoch nicht zu einer günstigen Veränderung des Risikos für Herzerkrankungen geführt.[64]

### **3.1.5 Apolipoproteine**

Die Bestimmung von Apolipoprotein B-100 (Apo B) und Apolipoprotein A-1 (Apo A) wird bei Erwachsenen in Beobachtungs- und Interventionsgruppen als besser geeigneter Parameter als die LDL-Konzentration und die Intima-Media-Dicke der A. carotis zur Prädiktion vaskulärer Ereignisse 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.[65-67] 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 empfohlen werden kann. 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 sein kann.[68, 69]

### **3.1.6 CRP**

Inflammatorische Marker (z.B. hoch-sensitives CRP) sind im Gegensatz zu Erwachsenen zurzeit 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.[70, 71]

### **3.1.7. Blutdruck**

Es gibt Hinweise dafür, dass der systolische Blutdruck bei Kindern und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie signifikant mit der Intima-Media-Dicke korreliert, nicht dagegen die Höhe der LDL-Spiegel selber. Dieses Phänomen konnte bei gesunden Kontrollen nicht beobachtet werden. Daher sollte bei der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie neben der Höhe der Lipoproteine auch der Blutdruck kontrolliert werden.[72]

Die Bestimmung der Karotis Intima-Media-Dicke (Ultraschall) kann für eine Bewertung des kardiovaskulären Risikos verwendet werden, Der Referenzbereich ist in erheblichem Masse methodenabhängig. Dies sollte nur in Zentren mit speziellen Fachkenntnissen durchgeführt werden. (*Konsens*)

### **3.1.8. Molekulargenetische Untersuchung**

Die molekulargenetische Sicherung zugrunde liegender Defekte (v.a. LDL-Rezeptor und Apoprotein-B bei Hypercholesterinämie, Lipoproteinlipase und Apoprotein C-II bei Hyperchylomikronämie) ist als Basis für die Beratung von Patienten und betroffenen Familien grundsätzlich erwünscht, stellt aber keine notwendige Voraussetzung für die Durchführung einer gezielten Therapie dar. Kinder sollten dann genetisch untersucht werden, wenn schon eine pathogene Variante (Mutation) in einem Elternteil oder Verwandten 1. Grades identifiziert geworden ist (**1a**).[48, 49]

Genetische Tests für die molekulargenetische Sicherung einer FH sollten in einem akkreditierten Labor mit standardisierten Methoden, die nach spezifischen Mutationen und/oder durch Exon-by-Exon-Sequenzierung suchen, durchgeführt werden (**1a**).[48]

Auch wenn die molekulargenetische Untersuchung keine Mutation entdeckt, kann eine FH nicht ausgeschlossen werden, insbesondere wenn der klinische Phänotyp stark hindeutend für eine FH ist, da die übliche Genotypisierung keine 100%ige Sensitivität aufweist. (**1a**).[48]

Die Diagnose von FH kann durch die Bestätigung der heterozygoten oder homozygoten LDL-Rezeptor-Mutationen gesichert werden, ggf. auch durch die Bestimmung der LDL-Rezeptorfunktion an Fibroblasten oder Leukozyten[73].

Nach Diagnose einer Hyperlipidämie bei einem Kind oder Jugendlichen, welche nicht als sekundäre Folge einer zugrundeliegenden Grunderkrankung erklärbar ist (Tabelle 4), sollten auch Verwandte 1. Grades auf das Vorliegen einer primär genetischen Hyperlipidämie untersucht werden (gezielte Anamnese und Nüchternblutentnahme bei Eltern und Geschwistern).

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

Bei anamnestischen Hinweisen auf eine familiäre Hyperlipidämie (siehe 3.1) sollte bereits ab dem 2. Lebensjahr die Durchführung einer Lipidbestimmung angeboten werden.[28, 54] Da jedoch viele Eltern noch jung sind und (noch) keine klinische Manifestation der Folgen 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.[74, 75]

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 55. oder 65. Lebensjahr bzw. bei Männern und Frauen, oder ausgeprägte Hyperlipidämie bei Eltern oder anderen Verwandten 1. Grades) sollte in jedem Lebensalter, in der Regel ab dem 2. Lebensjahr, eine Lipidbestimmung angeboten werden. (*St. Konsens*)

Damit eine Diagnosestellung bei der Mehrzahl der Kinder mit schwerer Hypercholesterinämie frühzeitig stattfinden kann, so dass die Möglichkeit einer frühen therapeutischen Intervention entsteht, ist eine einmalige Bestimmung des Gesamtcholesterins bei allen Kindern sinnvoll. Andere Parameter, z.B. ApoB, non-HDL Cholesterin sollten möglichst gemessen werden, sind aber mit höherem Aufwand verbunden. Ein 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 der diätetischen Therapieoptionen im Vorschulalter besonders gut geeignet, z. B. zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchung U9, ist aber grundsätzlich auch im Grundschulalter möglich. Eine einmalige Cholesterinmessung bei allen Jugendlichen im Rahmen der J1-Untersuchung mit 12-14 Jahren ist auch vertretbar, da in diesem Alter sowohl eine diätetische als auch eine medikamentöse Therapie möglich sind[76]

Unabhängig von der Familienanamnese sollte bei jedem Kind oder Jugendlichen einmalig eine Cholesterinbestimmung (Gesamtcholesterin, auch postprandial möglich) im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung (vorzugsweise im Vorschulalter bei der U9) angeboten werden, da durch eine allein an der Familienanamnese orientierte Diagnostik die Mehrzahl der Kinder mit ausgeprägter Hypercholesterinämie nicht erkannt wird. (*St. Konsens*)

### 3.3 Kardiovaskuläre Diagnostik

Dyslipidämien tragen als Risikofaktor zum Entstehen kardiovaskulärer Erkrankungen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit auf der Basis arteriosklerotischer Veränderungen bei. Dieser Einfluss wird durch das Zusammenspiel weiterer Risikofaktoren verstärkt wie z.B. arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, renale Erkrankungen, Adipositas, Bewegungsmangel, positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Zugehörigkeit zu benachteiligten sozio-ökonomischen Gruppen.[77] Eine Evaluation und ggf. Therapie dieser möglichen zusätzlichen Risikofaktoren ist daher unabdingbar.

Bei Vorliegen einer familiären homozygoten Hypercholesterinämie wird empfohlen, eine komplette kinder-kardiologische Untersuchung (klinische Untersuchung, Ruheblutdruckmessung, EKG in Ruhe und unter Belastung, Echokardiographie) zum Ausschluss bereits vorliegender kardialer Veränderungen durchzuführen.[78]

Eine Hypercholesterinämie und andere Risikofaktoren beeinflussen einen Surrogatmarker der Atherosklerose, die Dicke des Intima-Media-Komplexes der A. carotis (IMT). Diese ist sonographisch messbar und wird im Erwachsenenalter zur Definition des Ausmaßes subklinischer Atherosklerose

und zur kardiovaskulären Risikostratifizierung eingesetzt.[79] In Longitudinalstudien bei Erwachsenen und Kindern konnte der positive Effekt lipidsenkender Therapie auf die IMT nachgewiesen werden.[80, 81] Die IMT Bestimmung ist daher bei Kindern und Jugendlichen mit Dyslipidämie speziell bei Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren zu erwägen, um frühe vaskuläre Veränderungen zu erfassen und die Therapie ggf. mit entsprechendem Nachdruck zu steuern. Die Methode bedarf jedoch großer Erfahrung, eines präzisen Protokolls und der Anwendung gerätespezifischer Referenzwerte.[82]

Die gleiche Einschränkung gilt für die Bestimmung funktioneller vaskulärer Parameter, die insbesondere in der Hypertensiologie und Nephrologie bei Erwachsenen Einzug in die Standarddiagnostik gefunden haben: Arterielle Steifigkeit, Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck/Pulsdruck, Augmentationsindex und flow-mediated dilatation der A. brachialis (FMD) sind vielversprechende Methoden, die in der Pädiatrie noch nicht routinemäßig eingesetzt werden.

In einigen Studien wurde der negative Einfluss durch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. Hyperlipidämie auf funktionelle kardiovaskuläre Parameter schon im Kindesalter nachgewiesen.[82]

## 4. THERAPIE

Therapeutisch kann eine Cholesterinreduktion durch Diät und Medikamente, und eine Reduktion der Hypertriglyzeridämie durch Ernährungsumstellung, Medikamente und eine Gewichtsabnahme adipöser Patienten erreicht werden.

Hyperlipidämien sollen bereits im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert und behandelt werden, um das Risiko langfristiger Schäden zu reduzieren. *(St. Konsens)*

### 4.1 Indikation zur Therapie

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

Kinder und Jugendliche mit Hyperlipidämien und ihre Eltern sollen eine kompetente und einfühlsame, altersgemäße Aufklärung und sachgerechte Informationen erhalten. Bei Bedarf sollte zusätzlich eine psychosoziale Unterstützung angeboten werden. Erforderlich ist eine altersgerechte, professionelle Ernährungsberatung und wiederholte Schulung durch eine pädiatrische Ernährungsfachkraft. Die Betreuung betroffener Patienten sollte in enger Kooperation zwischen hausärztlich tätigem Kinder- und Jugendärztin/arzt bzw. Hausärztin/arzt und einem erfahrenen Stoffwechsellabor/-spezialisten erfolgen. *(St. Konsens)*

Eine Lebensstilmodifikation gilt als die effektivste Therapiemaßnahme, wenn sie früh im Leben begonnen wird, während die Verhaltensgewohnheiten eines Individuums geprägt werden.[83] Im Kindesalter bildet die Ernährungsmodifikation die Grundlage der Therapie. Eine diätetische Behandlung auf einer Hypercholesterinämie kann etwa ab dem 3. Lebensjahr begonnen werden. Ein stark erhöhter Serum-Triglyzeridwert aufgrund eines Lipoproteinlipase-Mangels wird bereits ab dem Säuglingsalter diätetisch eingestellt.

Die Entscheidung über den Einsatz und die Auswahl diätetischer und medikamentöser cholesterinsenkender Therapiemaßnahmen im Kindes- und Jugendalter kann nicht auf kontrollierte Studien mit Nachweis einer Senkung kardiovaskulärer Morbidität oder Mortalität gestützt werden.[2] Nur wenige Studien haben die Anwendung medikamentöser Therapien von Dyslipidämien im Kindesalter untersucht, und dementsprechend sind die möglichen langfristigen Auswirkungen auf Wachstum, Entwicklung und andere biochemische Parameter unklar.[54] Deswegen sind evidenzbasierte Empfehlungen nur begrenzt möglich. Die Entscheidung zur Therapie beruht auf Ermessensentscheidungen, der nachgewiesenen Assoziation zwischen ausgeprägter Erhöhung des LDL-Cholesterins bzw. der LDL/HDL-Cholesterin-Ratio, dem Auftreten von Gefäßläsionen bereits im Kindesalter,[1, 9, 12, 13, 15] sowie Analogieschlüssen aus der Evidenz durch randomisierte Doppelblindstudien bei Erwachsenen mit Hypercholesterinämie, welche eine deutliche Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität nachgewiesen haben.

Die Pharmakotherapie kann daher nur auf empirischen und indirekten Befunden basieren und nach den Bedürfnissen der Patienten verschrieben werden.[26] Die Auswahl einer medikamentösen Therapie in dieser Altersgruppe sollte auf der Basis der Expertenmeinungen und nach ausführlicher Beratung durchgeführt werden.[54] Therapieentscheidungen sollten das gesamte kardiovaskuläre Risikoprofil unter Berücksichtigung anamnestischer, klinischer und laborchemischer Parameter berücksichtigen.

Eine medikamentöse Therapie wird nur selten für stark übergewichtige Kinder mit erhöhten Triglyzeriden benötigt, sofern eine wirksame Gewichts- und Lebensstilmodifikation nicht erreicht werden können. *(St. Konsens)*

Eine Lebensstilmodifikation allein ist nur selten ausreichend, um ein stark erhöhtes LDL-Cholesterin genügend zu senken, so dass eine medikamentöse Therapie bei fast allen Personen mit FH erforderlich ist.[84, 85] Bei persistent stark erhöhten Lipoproteinwerten wird es empfohlen die Ernährungsmodifikation mit einer medikamentösen Lipidsenkungstherapie zu kombinieren (Statingabe, mit der möglichen Zugabe von Ezetimib oder eines Anionenaustauscherharzes).

Es wird empfohlen, dass die Änderungen des Lebensstils und der Ernährung bei Kindern für mindestens 6 bis 12 Monate vor Einleitung einer medikamentösen Therapie durchgeführt werden. In einer 6-Jahres-Studie zeigten Jugendliche mit einer höheren körperlichen Aktivität beim Übergang ins Erwachsenenalter einen höheren HDL/Chol Quotienten, niedrigere Triglyzeridwerte und Insulinkonzentrationen und auch niedrigere Körperfettprozentanteile als diejenigen, die körperlich inaktiv gewesen waren.[86]

## 4.2 Diätetische Maßnahmen

Die Patienten und ihre Familienangehörige benötigen eine Beratung und Schulung zur Ernährungstherapie. Eine Meta-Analyse von 12 vergleichenden Studien zeigte eine signifikant stärkere Senkung des Plasma-Cholesterins (durchschnittlich um 10 mg/dl) nach Ernährungsberatung durch eine Ernährungsberater/in als nach ärztlicher Ernährungsberatung.[87]

Bei Kindern und Jugendlichen mit Hyperlipidämien sollte etwa ab dem Alter von 2 Jahren als erste und grundlegende Behandlungsmaßnahme eine diätetische Therapie mit qualitätsgesicherter Ernährungsberatung und Schulung durchgeführt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit LDL-Cholesterin oberhalb des altersgemäßen Referenzbereiches und normalem HDL-Cholesterin sollte ab dem Alter von 2 Jahren eine altersgemäße Ernährungsmodifikation zur Senkung des LDL-Cholesterins durchgeführt werden. (*Konsens*)

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.[88-90] Klinische Studien haben gezeigt, dass auch eine adäquate Mikronährstoffversorgung mit fettmodifizierten Diäten erreicht wird.[91-97]

Longitudinale Untersuchungen berichten, dass durch diätetische Therapie eine mittelfristige Senkung erhöhter LDL-Cholesterinwerte um etwa 7-15% erreicht werden kann.[90, 98-100] 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 ziehen zu können.[101] Bei Hypertriglyzeridämien führt eine Diättherapie zu deutlicher Triglyzeridsenkung, die bis zu 80% erreichen kann.[102, 103] Die Wirkung der diätetischen Therapie kann durch wiederholte Bestimmungen der Plasmalipide in Abständen von etwa 3-6 Monaten überprüft werden.

Bei einer diätetischen Therapie ist eine qualitätsgesicherte Beratung und Schulung unter Mitwirkung einer pädiatrisch erfahrenen Ernährungsfachkraft wünschenswert. (*St. Konsens*)

### 4.2.1 Fett

Klinische Studien haben gezeigt, dass eine fettmodifizierte Ernährung bei pädiatrischen Patienten sowohl das Gesamt- als auch das LDL-Cholesterin senken kann.[26, 57, 90, 91, 99, 104, 105] Die Amerikanische Akademie der Pädiatrie empfiehlt bei Hypercholesterinämie seit 2008 eine starke Reduktion der gesättigten Fettsäuren auf < 7% der Energie bei einer Gesamtfettzufuhr von 20-30% der Energie. Die Cholesterinzufuhr mit der Nahrung soll 200 mg/Tag nicht überschreiten. [106] Um eine gute Compliance sowie Praktikabilität der Diät zu erzielen und eine adäquate Energiezufuhr im Kindesalter zu sichern, rät dagegen die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD) in Deutschland eine Zufuhr gesättigter plus trans-isomerer Fettsäuren <10% der Energiezufuhr mit Ersatz durch einfach ungesättigten Fettsäuren (>10% der Energie) und mäßiger Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren (ca. 7-10% der Energie). Die Gesamtfettzufuhr (30-35% der Energie) erfolgt

demnach bevorzugt mit einfach ungesättigten Fetten aus Rapsöl oder Olivenöl), welche sowohl das LDL- als auch das HDL-Cholesterin günstig beeinflussen, sowie zu einem gewissen Anteil mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren aus Keimölen. Eine Begrenzung der Fettzufuhr auf etwa 30% der Gesamtkalorien kann bei übergewichtigen Kindern zur erwünschten Begrenzung der Energieaufnahme beitragen.

Eine fettmodifizierte Ernährung könnte bei Kindern und Jugendlichen möglicherweise zu einer verminderten Resorption von den fettlöslichen Vitaminen oder Mineralstoffen führen.[107] Dementsprechend sollte jede Diät genau überwacht werden, damit eine ausreichende Nährstoff- und Energieaufnahme gewährleistet wird.

Eine hochdosierte Supplementierung der langkettigen omega-3 Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPS) und Docosahexaensäure (DHA) (aus Fischöl; etwa 40 mg langkettige omega-3 Fettsäuren/kg Körpergewicht) kann die Triglyzeride bei Hypertriglyzeridämie um bis zu 20-30% reduzieren.[102, 103, 108-110] 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.

Bei Hyperchylomikronämie (z.B. bei Lipoproteinlipasemangel) ist eine streng fettmodifizierte Ernährung indiziert; Als Ersatz zu den langkettigen Fettsäuren können in begrenzten Mengen mittelkettige Triglyzeride (MCT-Fette) eingesetzt werden, die nicht zu starker Vermehrung der Chylomikronen führen.[111] Regelmäßige Kontrollen der essentiellen Fettsäuren sind zu empfehlen.

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 ungesättigter Fettsäuren (ca. 7-10% der Energie) sowie begrenzter Cholesterinzufuhr (bis ca. 200 mg/T im Kindesalter bzw. 250 mg/T bei Adoleszenten) ratsam. (St. Konsens)

Bei Kindern mit erhöhten Triglyzeriden soll eine Normalisierung eines erhöhten Körpergewichts sowie Lebensstil- und Ernährungsmodifikationen umgesetzt werden. (St. Konsens)

#### 4.2.2. Kohlenhydrate und Ballaststoffe

Der bevorzugte Verzehr komplexer und langsam resorbierbarer Kohlenhydrate hat im Vergleich zu rasch resorbierbaren Mono- und Disacchariden einen mäßig starken, günstigen Effekt bei Hyperlipidämie. Ebenfalls können lösliche Ballaststoffe (z. B. Teile der Haferkleie, Psyllium) zu einer Cholesterinsenkung beitragen, was aber den Effekt unlöslicher Ballaststoffe (z. B. Weizenkleie) nicht erreicht.[112, 113] 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.

Eine hohe Zufuhr von Kohlenhydraten kann bei positiver Energiebilanz die Triglyzeride in Plasma erhöhen.[114] Deswegen wird bei einer Hypertriglyzeridämie die Aufnahme rasch resorbierbarer Kohlenhydrate (Mono- und Disaccharide) und gesättigter Fettsäuren reduziert [115] und bei adipösen Patienten eine Gewichtsabnahme angestrebt.[102]

Bei Hypertriglyzeridämie ist eine Diät mit begrenzter Zufuhr an Mono- und Disacchariden und gesättigten Fettsäuren indiziert, die ggf. durch Supplementierung von omega-3 Fettsäuren aus Fischöl (ca. 40 mg/kg täglich) ergänzt werden kann. Bei adipösen Patienten führt eine Gewichtsabnahme häufig zur Normolipidämie und ist anzustreben. (St. Konsens)

#### 4.2.3. Pflanzliche Sterine und Stanole

Pflanzliche Sterine und Stanole haben ähnliche klinisch relevante Auswirkungen auf Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeride[116] Der regelmäßige Verzehr von mit Sitostanol/-sterol angereicherter Margarine, mit einer täglichen Sitostanolzufuhr um 1-3 g kann bei Erwachsenen und Kindern mit Hypercholesterinämie das LDL-Cholesterin um 10-15% senken.[117-119] In Europa ist der Einsatz von mit Phytostanolen/-sterolen angereicherten Lebensmitteln (z.B. Margarine, Joghurt- und Margarineprodukte, Käse) bei Kindern ab dem Alter von 5 Jahren akzeptiert (EFSA 2012).

Phytosterole und Phytostanole können eine effektive Ergänzung zu der cholesterinsenkenden Behandlungsstrategie der FH-Patienten anbieten. [120, 121]

Eine randomisierte Studie bei Erwachsenen zeigte, dass bei einer Senkung von LDL- und Nicht-HDL-Cholesterin um 10% für 6 Monate mit Phytostanolestern die arterielle Steifigkeit in kleinen Arterien reduziert wurde. In Untergruppenanalysen zeigten Phytostanolester auch einen positiven Effekt auf die arterielle Steifigkeit in großen Arterien bei Männern und auf die Endothelfunktion.[122] Zusätzliche Untersuchungen sind notwendig, um diese Ergebnisse in weiteren Populationen zu bestätigen. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass eine tägliche Einnahme einer Kombination von Phytosterolen, Fischöl und B-Vitaminen das Lipidprofil von hypercholesterinämischen Kindern und Jugendlichen günstig beeinflussen kann.[123]

Bei Patienten mit Phytosterinämie ist der Verzehr von mit Sitostanol/-sterol angereicherter Margarine absolut kontraindiziert, denn bei der Zufuhr von Phytostanolen/-sterolen kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Phytosterinkonzentrationen im Plasma.

Bei Kindern ab dem Alter von 5 Jahren und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie wird der regelmäßige Verzehr von mit Sitostanol bzw. /-sterol angereicherter Margarine oder anderen Produkten, mit einer mittleren Sitostanol/-sterolzufuhr um 1-3 g/Tag empfohlen. (St. Konsens)

Bei Phytosterinämie ist der Verzehr von mit Sitostanol/-sterol angereicherten Lebensmitteln (z. B. Margarine) kontraindiziert. (St. Konsens)

#### 4.2.4 Grüntee - Katechine

Laut einer Metanalyse bei Erwachsenen ist die Anwendung von Grüntee Katechinen (GTC) mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Gesamt- und LDL-Cholesterins assoziiert, aber es gab keinen signifikanten Effekt auf HDL-Cholesterin oder die Triglyzeride.[124] Eine weitere Meta-Analyse zeigte eine ähnlich senkende Wirkung für das LDL-Cholesterin und die Triglyzeride, aber nicht für das HDL-Cholesterin.[125] Diese Ergebnisse können nicht auf Kinder extrapoliert werden. Weitere Studien sind vor einer Anwendung bei Kindern erforderlich.

#### 4.2.5 Kaffee

Laut einer Metanalyse führt bei Erwachsenen kaukasischer Herkunft der Konsum von Kaffee, vor allem ungefiltertem Kaffee, zu einem deutlichen Anstieg von Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden, wobei der Anstieg zu den konsumierten Mengen korreliert. Personen mit Hyperlipidämien waren empfindlicher für die Cholesterin-erhöhende Wirkung von Kaffee.[126] Diese Ergebnisse könnten relevant für ältere Jugendliche sein, die häufig Kaffee konsumieren.

### 4.3 Vitamine

Obwohl bei Kindern mit ausgeprägter Hypercholesterinämie keine biochemischen Anhaltspunkte für vermehrten oxidativen Stress gefunden wurden,[127] zeigte die hochdosierte Gabe

von Vitamin C (500 mg/die) und Vitamin E (270 mg/die) bei kindlicher familiärer Hypercholesterinämie und kombinierter familiärer Hyperlipidämie eine Verbesserung der Endothel-abhängigen flussgesteuerten Gefäßdilatation der A. brachialis.[128] Allerdings zeigen Meta-Analysen keinen Nutzen einer antioxidativen Vitamin-Supplementierung auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.[129]

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 Homozysteinspiegels um 25%.[130] 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. Eine bevölkerungsweite Verbesserung der Folsäurezufuhr durch Anreicherung von Mehl und Getreideprodukte führten in Kanada und den USA zu signifikant reduzierter Sterblichkeit an Schlaganfällen.[131] Möglicherweise wirkt eine hohe Konzentration an B-Vitaminen protektiv gegen die Entwicklung von atherosklerotischen Läsionen in der Anfangsphase, jedoch kann eine Accelaration eines Krankheitsverlaufs in vorgeschrittenen Stufen nicht sicher ausgeschlossen werden.[132] Auf der Grundlage des derzeitigen Kenntnisstandes wird keine Empfehlung zur Supplementierung von Vitaminen bei kindlicher Hyperlipidämie ausgesprochen

#### 4.4 Körperliche Aktivität

Vermehrte körperliche Aktivität im Sinne von Ausdauersport hat einen direkten günstigen 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. [133, 134] Empfohlen werden unter präventiven Gesichtspunkten täglich mindestens 1 Stunde körperliche Aktivität im Grundschulalter.[135]

Regelmäßige körperliche/sportliche Aktivität zur Unterstützung der diätetischen Therapie ist unbedingt erforderlich, insbesondere auch bei Übergewicht und Adipositas. (St. Konsens)
--

#### 4.5 Zigarettenrauchen

Rauchen ist einer der wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Rauchen führt zu Gefäßschädigung, erhöhtem Cholesterinspiegel, Progression von Atherosklerose und erhöhtem Risiko einer Thrombusbildung.[136] Patienten mit Hypercholesterinämie sowie deren Familienangehörige sollten motiviert werden, mit dem Rauchen aufzuhören, da Tabakrauch (auch Passivrauchen) das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse stark erhöht.[29, 137], [138]

## 5. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Wenn diätetische Maßnahmen zusammen mit einer erhöhten körperlichen Aktivität 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.

Bei der Beurteilung der Notwendigkeit für eine lipidsenkende Therapie bei pädiatrischen Patienten sollten sowohl der Typ der Dyslipidämie als auch die potentiellen Auswirkungen eines früheren bzw. eines späten Behandlungsbeginn berücksichtigt werden. Wenn die Therapie bis ins Erwachsenenalter verzögert wird, ist die Möglichkeit für eine Prävention der atherogenen Auswirkungen der Dyslipidämie wesentlich vermindert.[139-141] Eine frühzeitige Einleitung der Statin-Therapie bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie hingegen kann zur Prävention der Atherosklerose in der Adoleszenz beitragen.[142]

Bei der Entscheidung zur Wahl der Therapie und zum Therapiebeginn (ggf. auch vor dem Alter von 8 Jahren) sollten besondere Risikofaktoren für ein hohes Risiko für eine frühe Atheroskleroseentwicklung berücksichtigt werden (z.B. chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ 1, Kawasaki-Syndrom mit koronaren Aneurysmen, Zustand nach Herztransplantation). (St. Konsens)

Zur Cholesterinsenkung werden Statine, Ezetimib und als Medikamente zweiter Wahl Anionenaustauscherharze eingesetzt, zur Triglyzeridsenkung bei wenigen ausgewählten Patienten ggf. Fibrate. Die therapeutischen Ziele für das LDL-Cholesterin in dieser Altersgruppe können mit der Kombination einer fettmodifizierten Ernährung und eines Statins erreicht werden.[85, 143] Manchmal ist die zusätzliche Zugabe von Ezetimib[85, 144, 145] oder einem Anionenaustauscherharzen sinnvoll.[85, 146] Die Therapie bei pädiatrischen Patienten sollte nur von Ärzten mit besonderen Kenntnissen und Erfahrungen in der diätetischen und medikamentösen Behandlung einer Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden, weil altersspezifische Besonderheiten, Wachstum und Entwicklung und altersgerechte Nährstoffbedürfnisse berücksichtigt werden müssen. Die Patienten sollten zur Kontrolle des Therapiefortschritts regelmäßig nachuntersucht werden. Die Indikationen für die lipidsenkende, nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie im Kindes- und Jugendalter sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapie sollte auf den Ergebnissen von mindestens zwei Messungen der Lipidwerte (nüchtern) beruhen, die mindestens 2 Wochen, aber nicht mehr als 3 Monate auseinander liegen. (St. Konsens)

Ab dem Alter von 8 Jahren sollte eine medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden, wenn die konsequente Lebensstilmodifikation und Diättherapie über mehrere Monate keine befriedigende Veränderung der Lipidwerte erbringen. Dies gilt insbesondere, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (modifiziert nach [28, 54]) (s. auch Tabelle 5: Risikofaktoren):

- **LDL-C  $\geq 190$  mg/dl, oder**
- **LDL-C  $\geq 160$  mg/dl** und zusätzlich eines der folgenden 4 Kriterien:
  - positive Familienanamnese (<55 J. M, <65 J. W), oder
  - $\geq 1$  hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen oder
  - $\geq 2$  mäßiggradige Risikofaktoren/Risikokonditionen, oder
  - Übergewicht, Adipositas, oder Insulinresistenz
- **LDL-Cholesterin  $\geq 130$ – $159$  mg/dl** und zusätzlich eines der folgenden 2 Kriterien:
  - $\geq 2$  hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen oder
  - 1 hochgradiger + 2 mäßiggradige Risikofaktoren/Risikokonditionen

Unter Abwägung von Nutzen und Risiko kann eine medikamentöse Therapie auch vor dem Alter von 8 Jahren außerhalb der Zulassung („off-label use“) eingesetzt werden, wenn das Einverständnis der Sorgeberechtigten vorliegt.

Die Amerikanische Akademie für Pädiatrie empfiehlt, bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus schon bei einer LDL-C Konzentration von 130 mg/dl eine medikamentöse Therapie in Betracht zu ziehen.[21]

Das Ziel einer LDL-senkenden Therapie in Kindheit und im Jugendalter ist es, den LDL-Cholesterinspiegel unter die <95. Perzentile ( $\leq 130$  mg/dl) zu verringern. (St. Konsens)

Eine medikamentöse lipidsenkende Therapie sollte bei Kindern  $\geq 8$  Jahren unter einer konsequent durchgeführten 3-6 monatigen Lebensstil- und Ernährungsmodifikation in folgenden genannten Bedingungen erwogen werden:

- LDL-Cholesterin  $>190$  mg/dl ohne eine positive Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades und keine hoch- oder mäßiggradige Risikofaktoren oder Risikokonditionen (Tabelle 5). (St. Konsens)
- LDL-Cholesterin  $\geq 160$  mg/dl und positive Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades oder zumindest ein hochgradiger Risikofaktor oder eine Risikokondition oder mindestens 2 mäßiggradige Risikofaktoren oder Risikokondition (Tabelle 5). (St. Konsens)

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

Cholesterinsynthesehemmer (z. B. Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin) unterdrücken effektiv die HMG-CoA-Reduktase, das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese. Cholesterinsynthesehemmer sind bei Kindern und Jugendlichen mit bestehender Indikation zur medikamentösen Therapie einer Hypercholesterinämie Medikamente der ersten Wahl. Die verminderte intrazelluläre Cholesterinsynthese vor allem in den Leberzellen führt zu einer Hochregulation der LDL-Rezeptoren und damit zu einer vermehrten LDL-Aufnahme aus dem Blut. Statine sind bei fehlender LDL-Rezeptoraktivität (ein Teil der Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie) nahezu ineffektiv, könnten jedoch bei einigen Patienten mit Compound-Heterozygotie eine Wirkung zeigen.

Je nach Substanz und Dosis können Cholesterinsynthesehemmer das LDL-Cholesterin um etwa 20 bis 60% senken und die Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen bei Erwachsenen deutlich reduzieren.[147] Die Triglyzeride werden leicht erniedrigt und das HDL-Cholesterin leicht erhöht. Bei Erwachsenen ist die cholesterinsenkende Wirkung pro mg Statine am stärksten bei Atorvastatin, gefolgt von Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Fluvastatin.[148, 149] Bei Schulkindern und Jugendlichen mit primär genetischer [88, 137, 150-159] und sekundärer [160, 161] Hypercholesterinämie senkt eine medikamentöse Therapie mit Statinen (Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin) das LDL-Cholesterin durchschnittlich um 20-60%, bei insgesamt sehr geringer Rate an beobachteten Nebenwirkungen.[162]

Auf Grundlage der verfügbaren Daten gelten Statine als sicheres und wirksames Medikament für die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei pädiatrischen Patienten mit hohem Risiko.[21, 159, 163-165] Zudem sind sie gut verträglich und sicher in Bezug auf Nebenwirkungen, Wachstum oder sexuelle Entwicklung.[159] Kinder mit Statin-Therapie sollten sorgfältig beraten und überwacht werden.

Statine werden bei Kindern und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie als Medikamente der ersten Wahl empfohlen und sind behördlich zugelassen ab einem Alter von 8 (Pravastatin) oder ab 10 Jahren (einige andere Statine, s.5.1). (St. Konsens)

Zu den Nebenwirkungen der Statine zählen Myopathien mit Muskelschmerzen und – Muskelschwäche, Erhöhung der Creatin-Kinase (CPK) bis zum Zehnfachen der oberen Referenzwerte und in sehr seltenen Fällen schwere Rhabdomyolysen, Erhöhungen der Transaminasen und sehr selten schwerwiegende Leberschädigungen. Deshalb erscheint als wünschenswert, CPK und Transaminasen (GOT, GPT) etwa sechs Wochen nach Beginn einer Statinbehandlung und danach erneut nach drei und je sechs weiteren Monaten zu bestimmen. Bei Anstieg auf das Dreifache der oberen Norm sollte die Statindosis reduziert und/oder die Behandlung unterbrochen werden.

Die klassischen Statine werden über Zytochrom P450A metabolisiert und stehen damit in Interaktion mit anderen über diesen Stoffwechselweg katabolisierten Medikamenten (Medikamente, die potenziell mit Statinen interagieren, sind u.a. Fibrate, Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Antiarrhythmika, und Protease-Inhibitoren). Die gleichzeitige Therapie kann daher das Nebenwirkungsrisiko erhöhen. Nicht über Zytochrom P450A metabolisiert wird Pravastatin. Pravastatin ist in Deutschland derzeit als einziges Statin für die Therapie im Kindesalter ab dem Alter von 8 Jahren zugelassen. Fluvastatin ist ab einem Alter von 9 Jahren zugelassen und Atorvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin und Simvastatin sind ab dem Alter von 10 Jahren zugelassen (aidklinik.info; ATCCode=C10AA02, Zugang 11.02.2015).

Eine routinemäßige Kontrolle der CK und der ALAT/GPT und eine klinische Bewertung einer Muskelschädigung soll bei Kindern und Jugendlichen mit Statin-Therapie vorgenommen werden. Das Risiko von Nebenwirkungen wird bei der Verwendung von höheren Dosen und interagierenden Medikamenten erhöht, das letzte besonders bei Statinen, die durch das Cytochrom P-450-System metabolisiert werden. (*St. Konsens*)

Pitavastatin wurde bei Patienten mit Hypercholesterinämie (und zusätzlich Insulinresistenz, niedrigem HDL-Cholesterin, hohem CRP, oder chronische Nierenerkrankungen) getestet, wobei sich ein möglicher Nutzen von Pitavastatin bei der Verringerung des kardiovaskulären Risiko zeigte.[166]. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pitavastatin bei Kindern wird derzeit in klinischen Studien untersucht.[54] Das Medikament darf aber zurzeit erst ab einem Alter von 18 Jahren verwendet werden.

Da Rosuvastatin ein sehr neues Präparat ist, gibt es wenige Erfahrungen im Kindes- und Jugendalter. Nach den Daten der FDA-AERS Datenbank bezüglich der Medikamentennebenwirkungen scheint Rosuvastatin mit dem höchsten Nebenwirkungsrisiko in Post-Marketing-Studien verknüpft zu sein.[167]

Statine können in einer Dosis pro Tag eingenommen werden. Die Einnahme ist abends zu empfehlen, da die Cholesterineigensynthese nachts am höchsten ist. 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. Bei Patienten ab 10 Jahren beträgt die empfohlene Initialdosis von Atorvastatin 10 mg pro Tag mit nachfolgender Auftitration auf 20 mg pro Tag. Die Auftitration sollte sich bei pädiatrischen Patienten am individuellen Ansprechen und der Verträglichkeit orientieren. Die Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten, die mit höheren Dosen als 20 mg (entsprechend ca. 0,5 mg/kg) behandelt wurden, sind begrenzt.

Da Hinweise auf eine mögliche Feto-/Embryotoxizität von Statinen vorliegen, ist bei adoleszenten Frauen auf eine konsequente Antikonzeption zu achten. Möglicherweise ist diese Embryotoxizität pharmakologisch bedingt bei Pravastatin geringer als bei Atorvastatin, Lovastatin oder Simvastatin.[168] Alternativ ist bei fehlender oder unsicherer Antikonzeption eine lipidsenkende Therapie mit Ezetimib zu bevorzugen.

Eine langfristige lipidsenkende Therapie mit Statinen kann bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie das LDL-Cholesterin senken und dementsprechend das kardiovaskuläre Risiko signifikant verringern.[85, 159, 162-164] Nach einer 2 jährigen Therapiedauer wurde eine verminderte Zunahme der Intima-Media-Dicke der A. carotis beobachtet.[169] Studien haben gezeigt, dass Simvastatin und Pravastatin bei Kindern mit FH die arterielle Funktion verbessern.[153, 156] Da eine langfristige Risikosenkung für kardiovaskuläre Ereignisse erzielt werden soll, ist eine deutliche Senkung des LDL-Cholesterins auch ohne vollständige Normalisierung als Therapieerfolg einzuschätzen.

Weitere randomisierte kontrollierte Studien bei pädiatrischen Patienten sind notwendig, um die langfristige Sicherheit von Statinen zu überprüfen,[164] besonders weil nach derzeitigen Kenntnissen bei Kindern mit primärer Hypercholesterinämie die Behandlung lebenslang fortgesetzt werden soll.[29]

## 5.2 Ezetimib

Ezetimib hemmt die Cholesterinaufnahme im Darm durch die Inhibierung des Sterintransporters an der Bürstensaummembran. Dadurch wirkt es spezifisch auf die Sterinabsorption und beeinflusst -im Gegensatz zu Anionenaustauscherharzen (s. 5.3) nicht die Resorption von Triglyzeriden oder von fettlöslichen Vitaminen.[170, 171] Durch die Hemmung der intestinalen Resorption von Cholesterin und pflanzlichen Sterinen durch Ezetimib wird das LDL-Cholesterin um 15-20% bei guter Verträglichkeit gesenkt.[172-174] Triglyzeride können um 10 –15% gesenkt werden, während das HDL-Cholesterin zu einem geringen Anstieg tendiert.

Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Bauchschmerzen oder Diarrhö, kommen nur sehr selten vor. [144, 145, 175] Deshalb könnte Ezetimib als Monotherapie eine wichtige Strategie für jüngere Patienten darstellen. Ezetimib ist zur lipidsenkenden Therapie ab dem 10. Lebensjahr zugelassen (auch von FDA und EMA) und wird einmal täglich in einer Dosierung von 10 mg/T verabreicht.[49, 54]

Umfangreichere Erfahrungen zur Therapie mit Ezetimib im Kindes- und Jugendalter liegen bisher nicht vor. Weitere Studien werden für die Evaluation der langfristigen Wirkungen und Sicherheit von Ezetimib benötigt.[29]

Die Kombinationstherapie von Ezetimib mit Statinen hat eine deutlich stärker cholesterinsenkende Wirkung als eine Statin-Monotherapie.[85, 144, 145, 176, 177] Ezetimib alleine oder in Kombination mit Simvastatin hatte keine aktiv senkende, nach anderen Autoren sogar eine erhöhende Wirkung auf die sdLDL („small dense LDL“) bei Patienten mit DM-2 gezeigt.[178] Ezetimib wird zusätzlich zur Therapie der Sitosterolämie genutzt.[44]

Ezetimib ist ab dem Alter von 10 Jahren zugelassen und kann als Monotherapie (10 mg/d) oder in Kombination mit Statinen oder Anionenaustauscherharzen eingesetzt werden. Ezetimib ist auch bei der Therapie der Sitosterolämie indiziert. (St. Konsens)
---

## 5.3 Anionenaustauscherharze

Nicht-resorbierbare Anionenaustauscherharze (Cholestyramin und Colestipol in Form von Kautabletten oder Granulat) wirken im Intestinaltrakt durch eine 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 um 4-5%. Anionenaustauscherharze können das LDL-Cholesterin bei konsequenter Einnahme um etwa 15-20% reduzieren,[54] sollten aber nicht bei Kindern mit Hypertriglyzeridämie verwendet werden.[26, 179]

Aufgrund des Wirkungsmechanismus ist bei fehlender LDL-Rezeptoraktivität (homozygote familiäre Hypercholesterinämie) keine lipidsenkende Wirkung zu erwarten. Da Anionenaustauscherharze nicht aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert werden, sind sie nicht mit ernstesten Nebenwirkungen wie einer systematischen Toxizität, verbunden. 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.[180]

Die langfristige Einnahme ist belastend und erfordert eine hohe Motivation und Disziplin. Die Compliance im Kindes- und Jugendalter ist daher vielfach nicht zufriedenstellend.[90, 155, 181-183] Aufgrund der insgesamt unbefriedigenden Compliance mit der belastenden Therapie durch Anionenaustauscherharze sind diese nicht mehr Therapie der ersten Wahl. Bei Verwendung von Tabletten hat sich bei Kindern die Praktikabilität der Therapie verbessert.[182] Die Therapie sollte zur

Verminderung von Nebenwirkungen mit einer niedrigen Dosierung pro Tag (<8 g/T Cholestyramin oder <10 g/T Colestipol) beginnen, und zwar unabhängig vom Körpergewicht. Eine Dosiserhöhung bewirkt keine lineare Wirkungssteigerung.

Cholestyramin wird für die Behandlung von Hypercholesterinämie bei Kindern eingesetzt. [54] Die Wirksamkeit und Sicherheit von Colestipol und Colesevelam wurden in neuen Studien bei Erwachsenen dokumentiert.[146, 184] Anionenaustauscherharze können die Resorption fettlöslicher Vitamine (vor allem Vitamin D) und von Folsäure beeinträchtigen.[180, 185] Eine adäquate Supplementierung kann bei einem längerfristigen Einsatz dieser Mittel bei Kindern erforderlich sein .[26, 185, 186] Zusätzlich kann es auch zu einer Beeinträchtigung der Resorption von Medikamenten wie Digitalis, Schilddrüsenhormonen und Phenprocoumon kommen. Deshalb wird empfohlen, die Einnahme anderer Medikamente mindestens zwei Stunden zeitversetzt zur Einnahme der Ionenaustauscher vorzunehmen. Colesevelam ist die am besten tolerierte Form dieser Mittel.[146, 187] Es hat eine größere Affinität für Gallensäure und kann somit in einer niedrigeren Dosis verwendet werden.[188] Colesevelam führt zur Verminderung von LDL-C, wird gut vertragen und war mit einer hohen Compliance von bis zu 85% verbunden.[187] Die derzeit verfügbaren Daten zeigen, dass Colesevelam sowohl allein als auch mit Statinen zusammen wirksam ist und bei der Behandlung der heterozygoter FH bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten gut vertragen wird.[146] In Deutschland ist Colesevelam jedoch noch nicht für Kinder zugelassen.

Anionenaustauscherharze sind als Medikamente zweiter Wahl zur Monotherapie oder in Kombination mit Statinen zur Cholesterinsenkung wirksam und sehr sicher. (St. Konsens)

#### 5.4 Fibrate

Fibrate (z. B. Bezafibrat, Etofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil) binden an die nuklearen 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. Zudem steigt die HDL-Cholesterin-Konzentration bei einer gesteigerten Synthese von Apolipoprotein A-I und A-II. Fibrate sind relativ sicher, sind aber nur selten indiziert, z.B. bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Hypertriglyzeridämie (>350 mg/dl). [85, 143, 189]

Bei Kindern mit schwerer Hypercholesterinämie senken Fibrate die Plasmatriglyzeride und erhöhen das HDL-Cholesterin, wobei das LDL-Cholesterin um 5-25% vermindert wird.[190] Fenofibrat und Bezafibrat können bei erhöhtem LDL-Cholesterin zu einer Verminderung von 15-20% führen. Die cholesterinsenkende Effizienz der Fibrate wird in Kombination mit pflanzlichen Sterinen[190] oder mit Ezetimib[191] deutlich verbessert. Eine Kombination von Bezafibrat und Sitosterin erzielte tatsächlich eine Verminderung des LDL-Cholesterins um 40%.[190]

Bei mäßiger Hypertriglyzeridämie (<400 mg/dl) senken Fibrate die Triglyzeride im Plasma um bis zu 50% und erhöhen das HDL-Cholesterin um bis zu 15%. Bei schwerer Hypertriglyzeridämie (>400 mg/dl) kommt es zu einem Anstieg von LDL-Cholesterin um 10-30%.[192]

Im Kindes- und Jugendalter werden Fibrate wie z.B. Bezafibrat vor allem bei schwerer Hypertriglyzeridämie und bei schwerer kombinierter Hyperlipidämie eingesetzt, obwohl keine Zulassung für dieses Lebensalter vorliegt. Wegen möglicher Nebenwirkungen, wie Transaminasenerhöhung, Myopathie, gastrointestinalen Beschwerden und Cholecystolithiasis ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich.

Fibrate sollten bei Kindern zurückhaltend und nur in Absprache mit einem pädiatrischen Lipid-Spezialisten eingesetzt werden, da die Daten über Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt sind. (St. Konsens)

## 5.5 Omega-3 Fettsäuren

Eine Supplementierung von hochdosierten Omega-3-Fettsäuren (2-4 g/T) ist selten bei Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie indiziert.[189, 193] Omega-3-Fettsäuren können die endothel-abhängige flussvermittelte Dilatation bei Kindern mit FH verbessern.[194]

## 5.6 Niacin

Niacin wird sehr selten bei ausgewählten Patienten mit homozygoter oder heterozygoter FH eingesetzt [85]. Zusätzlich findet es auch Anwendung bei heterozygoten FH-Patienten mit sehr hohem Lp(a) und einer Familienanamnese mit vorzeitigen Herzerkrankungen.[195] Bei Kindern ist die Erfahrung mit Niacin-Therapie begrenzt und sie sollte dementsprechend zurückhaltend bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden.[196] Die Behandlung mit Niacin führt zu einer Senkung sowohl von LDL-Cholesterin als auch von Triglyzeriden, und zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterins, wobei der genaue Wirkungsmechanismus nicht bekannt ist.

Als Nebenwirkungen besteht eine erhöhte Gefahr von Glukose-Intoleranz, Myopathie, Hyperurikämie und Hepatitis vor.[85, 196] Sehr häufig treten Hauterscheinungen (Rash) auf. Niacin wird deshalb nicht als Routinebehandlung bei Kindern eingesetzt.[188] Nach der negativen Nutzen-Risiko-Bewertung ist den Niacin-Präparaten durch die EMA Anfang 2013 die Marktzulassung entzogen worden.

**Tabelle 5: Risikofaktoren und Risikokonditionen**

(modifiziert nach[28])

<b>Positive Familienanamnese:</b> Herzinfarkt, Angina pectoris, koronare Bypass / Stent / Angioplastie, plötzlicher Herztod bei den Eltern, Großeltern, Tante, Onkel in Alter von <55 Jahre bei Männern, <65 Jahre bei Frauen	
<b>Hochgradige Risikofaktoren</b>	<b>Mäßiggradige Risikofaktoren</b>
Arterielle Hypertonie	BMI $\geq$ 85. P.- <97. P.
Rauchen	HDL-Cholesterin < 40 mg/dl
BMI $\geq$ 97. P.	
Lipoprotein(a) >30 mg/dL	
<b>Hochgradige Risikokonditionen</b>	<b>Mäßiggradige Risikokonditionen</b>
Diabetes mellitus Typ-1 oder Typ-2	Kawasaki Syndrom, mit Aneurysma (in Regression)
Chronische Nierenerkrankung, Niereninsuffizienz, Nierentransplantation	chronisch-entzündliche Erkrankung
Kawasaki Syndrom, mit Aneurysma (frisch)	HIV Infektion
	Nephrotisches Syndrom
	Medikamente

## 5.7 Lipidapherese, Plasmapherese, Lebertransplantation

Bei schwer therapierbaren Formen der Hyperlipidämie (homozygote familiäre Hypercholesterinämien; seltene Formen schwerer sekundärer Hyperlipidämien), bei denen auch eine maximale Dosis von Statinen nicht effektiv ist, kann durch regelmäßige Apherese- oder Plasmapherese-Therapie eine effektive Lipidsenkung erreicht werden.[78, 197, 198] Die LDL-Apherese wird häufig mit Dextran Sulphatecellulose-Absorption (DSA) oder mit dem HELP-Verfahren durchgeführt.[199-201] Das belastende Verfahren muss alle 1-2 Wochen wiederholt werden und ist teuer, wird aber erfolgreich ab dem Grundschulalter und bei einzelnen Kindern auch im Vorschulalter eingesetzt.[202, 203] Bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie kann die Kombination von Lipidapherese mit einer Statintherapie das LDL-Cholesterin stärker senken und die Intervalle zwischen den Apheresebehandlungen verlängern.[204]

Die Apherese-Therapie wird als Behandlung der Wahl angesehen. Jedoch wurde bei einzelnen Patienten mit schwersten Hyperlipidämien auch durch eine Lebertransplantation eine effektive Lipidsenkung erreicht.[205] Die Wahl der Therapie bei den schwersten Formen von Hyperlipidämie bleibt eine Ermessensentscheidung, die im Einzelfall in enger Kooperation mit erfahrenen Stoffwechsellaboren getroffen werden sollte.

Bei Kindern mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und bei Patienten mit aus anderen Gründen extrem erhöhtem LDL-Cholesterin (>500 mg/dl) sollte eine LDL-senkende Therapie mit regelmäßiger LDL-Apherese durchgeführt werden. (St. Konsens)

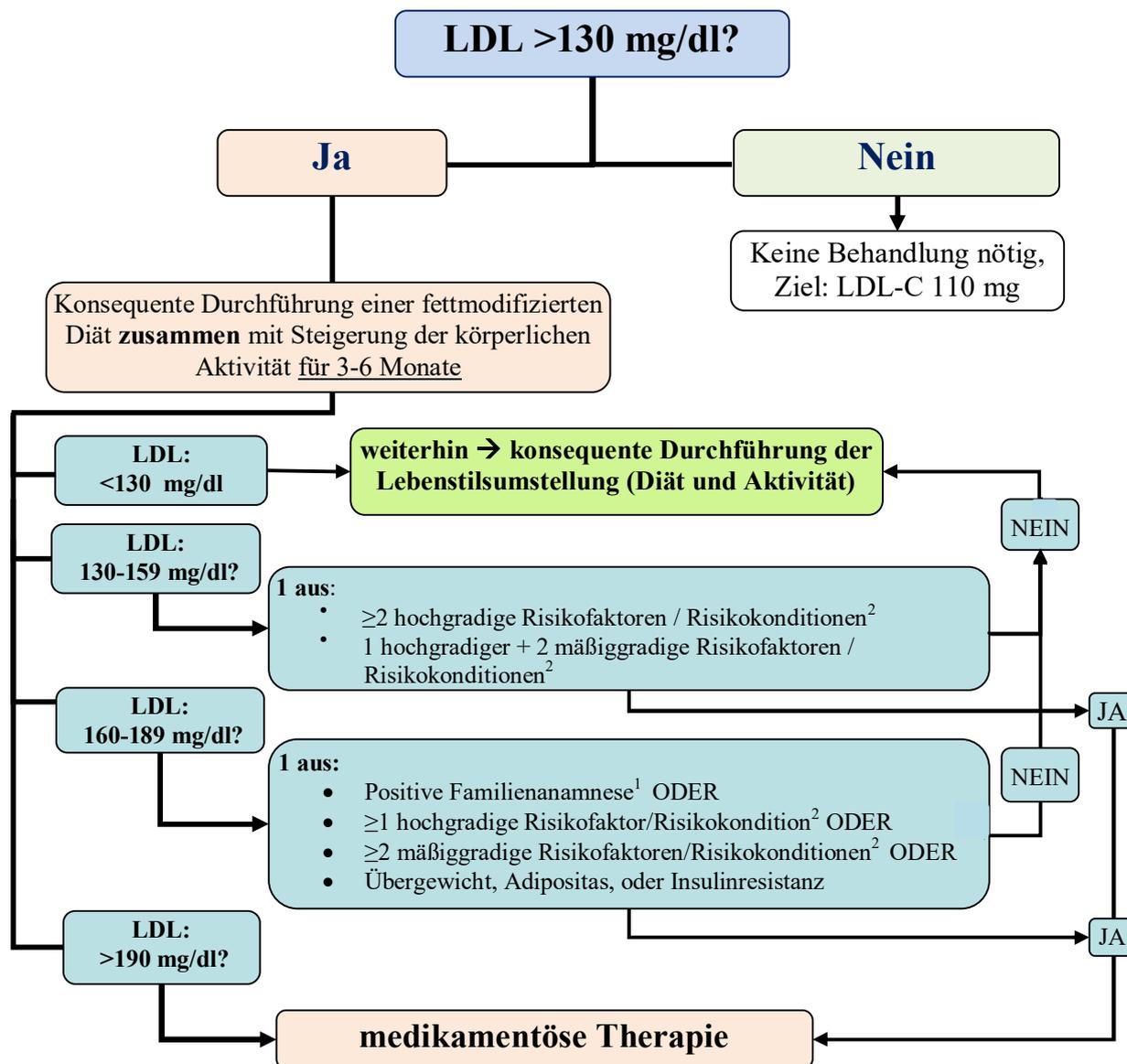
## 5.8 In der Diskussion befindliche medikamentösen Therapiemaßnahmen

Für Kinder, die Statine nicht gut vertragen oder bei denen diese kontraindiziert sind, könnten alternative lipidsenkende Therapien nützlich sein. Neue therapeutische Strategien zur Senkung des LDL-Cholesterin werden derzeit bei Erwachsenen getestet.[29] Zusätzlich werden auch Therapien geprüft, die das HDL-Cholesterin erhöhen.[206]

- **ApoB Antisense Mipomersen** hemmt die Apo-B-100-Synthese durch sequenzspezifische Bindung an die zugehörigen mRNA und ist somit eine neue Behandlungsstrategie zur Senkung Apo-B-haltigen Lipoproteine, wie das LDL-Cholesterin und Lp(a) bei Patienten, mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, bei denen Statine nicht gut vertragen oder kontraindiziert sind.[207] Mipomersen wird subkutan appliziert. Es kann eine signifikante Senkung des LDL-Cholesterins, des Apolipoprotein B, des gesamten nicht-HDL-Cholesterin, und des Lipoprotein(a) erzielen.[192, 193] Die häufigsten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle. Seit Januar 2013 ist Mipomersen von den amerikanischen FDA für die Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie zugelassen, [208] aber noch nicht für Deutschland.
- **Lometapide** (microsomal Triglyzerid-transport-protein-inhibitor, MTP or MTTP) ist hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern bis zu 18 Jahren nicht ausreichend untersucht, so dass eine Anwendung bei pädiatrischen derzeit nicht empfohlen wird.
- **CETP-Inhibitoren** (Inhibitoren des Cholesterylester-Transferprotein) zielen auf ein Protein, das die Übertragung von Cholesterylester HDL-C-Partikeln zu apoB-enthaltenden Partikeln vermittelt.[209] Dies führt zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterins und einer Verringerung des LDL-Cholesterins. Anacetrapib und Dalcetrapib, zwei CETP-Inhibitoren sind in der Phase-III-Entwicklung. Obwohl sie effektive Lipidsenkern sind, ist die potentielle Beeinflussung kardiovaskulärer Erkrankungen noch unklar, und sie sind weder in der USA noch in Europa zugelassen. 8-Hydroxy-2-,2,14,14-tetramethylpentadecanedionsäure (**ETC-1002**) ist ein kleines Molekül, das in präklinischen Studien den Stoffwechsel von Cholesterin, Fettsäuren und Kohlenhydraten moduliert. Dadurch wurde eine Senkung des LDL-Cholesterins gezeigt, ohne bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hypercholesterinämie eine Verschlechterung der Blutzuckerkontrolle zu induzieren.[210, 211]
- **PCSK9-Hemmstoffe** (PCSK9: proprotein convertase subtilisin-like kexin type 9) zur LDL-Cholesterinsenkung werden besonders aktiv beforscht. Die Entdeckung des PCSK9-Gens und seiner Mutationen bildet ein Beispiel von genetikgesteuerter Therapieentwicklung. Am weitesten fortgeschritten ist die Entwicklung monoklonaler Anti-PCSK9-Antikörper. Diese monoklonalen Antikörper binden an die zirkulierenden PCSK9 und verhindern deren Bindung an die LDL-Rezeptoren; dementsprechend wird der Abbau von LDL-Cholesterin über die LDL-Rezeptoren gesteigert.[209] PCSK9-Hemmer sind derzeit weder in der USA noch in Europa zugelassen.

**Tabelle 6: Evidenzbasierte Empfehlungen für die pharmakologische Behandlung von Dyslipidämie (NLP: Nüchtern Lipidprofil) (modifiziert nach [28])**

<b>Geburt bis 8 Jahre</b>	<p>Eine medikamentöse Therapie ist im Einzelfall auch für Kinder vor dem Alter von 8 Jahren angezeigt, insbesondere bei schwerer Hyperlipidämie (familiäre Hypercholesterinämie, primäre Hypertriglyzeridämie [Triglyzeride <math>\geq 500</math> mg / dl]), und hochgradiges Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen (vgl. Tabelle 5)</p>	Empfehlenswert
<b><math>\geq 8</math> bis 21 Jahre</b>	<p>Eine detaillierte Familienanamnese und Risikofaktoreinschätzung sind vor Beginn einer medikamentösen Therapie erforderlich (Tabelle 5)</p> <p>Falls unter konsequenter Diät das LDL-Cholesterin durchschnittlich <math>\geq 160</math> mg/dl und das Kind mindestens 8 Jahre alt ist, und eine positive Familienanamnese oder <math>\geq 1</math> hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen bzw. <math>\geq 2</math> mäßiggradigen Risikofaktoren/Risikokonditionen vorliegen, kann eine medikamentöse Therapie erwogen werden.</p>	Stark empfehlenswert
	<b>A. LDL-Cholesterin</b>	
	1. Falls LDL-Cholesterin $\geq 250$ mg/dl, pädiatrischen Lipidspezialisten konsultieren	Stark empfehlenswert
	2. Falls LDL-Cholesterin $\geq 130$ – $250$ mg/dl, oder nicht-HDL $\geq 145$ mg/dl: Ernährungstherapie für 6 M; wiederhole NLP	Stark empfehlenswert
	Wiederhole NLP	
	2.1 LDL-Cholesterin $< 130$ mg/dl, weitere Ernährungstherapie, Neubewertung nach 12 M	Stark empfehlenswert
	2.2 LDL-Cholesterin $\geq 190$ mg/dl, Einleitung einer Statintherapie erwägen	Stark empfehlenswert
	2.3 LDL-Cholesterin $\geq 130$ – $189$ mg/dl, negative Familienanamnese, kein Risikofaktor oder Risikokondition: Ernährungstherapie, Neubewertung nach 6 M	Empfehlenswert
	2.4 LDL-Cholesterin = $160$ – $189$ mg/dl + positive Familienanamnese oder $\geq 1$ hochgradige Risikofaktor/Risikokondition oder $\geq 2$ mäßiggradige Risikofaktor/Risikokondition: Einleitung einer Statintherapie erwägen	Empfehlenswert
	2.5 LDL-Cholesterin $\geq 130$ – $159$ mg/dl + $\geq 2$ hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen oder 1 hochgradige + 2 mäßiggradige Risikofaktor/Risikokonditionen: Einleitung einer medikamentösen Therapie erwägen	Empfehlenswert
	2.6 Kinder unter medikamentöser Therapie und ihre Eltern sollten sorgfältig und altersentsprechend beraten und überwacht werden	Stark empfehlenswert
	<b>B. Triglyzeride</b>	
	1. Falls Triglyzeride $\geq 500$ mg/dl: Lipidspezialisten konsultieren	Empfehlenswert
	2. Falls Triglyzeride $\geq 100$ mg/dl bei einem Kind $< 10$ Jahre, $\geq 130$ mg/dl bei einem Kind $10$ – $19$ Jahre, und $< 500$ mg/dl: Ernährungstherapie; Kontrolle nach 6 Monaten	Stark empfehlenswert
2.1 Triglyzeride $< 100$ (130) mg/dl: Ernährungstherapie; Kontrolle nach 6–12 Monaten	Stark empfehlenswert	
2.2 Triglyzeride $> 100$ (130) mg/dl: Ernährungstherapie	Empfehlenswert	
2.3 Triglyzeride $\geq 200$ – $499$ mg/dl, non-HDL $\geq 145$ mg/dl: Fischölsupplementierung erwägen $\pm$ Lipidspezialisten konsultieren	Empfehlenswert	
<b>C. nicht-HDL-Cholesterin</b>		
Kinder $\geq 10$ Jahre mit nicht-HDL-Cholesterin $\geq 145$ mg/dl, bei normalem LDL-Cholesterin: eine weitere Behandlung kann in Betracht gezogen werden (z.B. Statine)	Optional	



<sup>1</sup> >1 betroffenen Verwandten 1. Grades <55J (m) bzw. <65 J. (w) mit KHK\*  
<sup>2</sup> siehe Tabelle 5

Abbildung 1: Algorithmus für die Behandlung bei erhöhtem LDL-Cholesterin

## Literatur

1. Koletzko, B., et al., *Diagnostik und Therapie der Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen*. Monatsschr Kinderheilkd, 1995(143): p. 1041-1042
2. Koletzko, B., et al. *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen (APS)*. 2007; Available from: <http://www.aps-med.de/documents/hyperlipid-22-12-2007.pdf>.
3. (ÄZQ), Ä.Z.Q., *Beurteilung klinischer Messgrößen des Qualitätsmanagements – Qualitätskriterien und -Indikatoren in der Gesundheitsversorgung*. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich, 2001. **5**(96): p. 2-15.
4. Eccles, M. and J. Mason, *How to develop cost-conscious guidelines*. Health Technol Assess, 2001. **5**(16): p. 1-69.
5. Tuzcu, E.M., et al., *High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound*. Circulation, 2001. **103**(22): p. 2705-10.
6. Joseph, A., et al., *Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims--an autopsy study*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(2): p. 459-67.
7. McGill, H.C., Jr. and C.A. McMahan, *Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group*. Am J Cardiol, 1998. **82**(10B): p. 30T-36T.
8. Davies, H., *Atherogenesis and the coronary arteries of childhood*. Int J Cardiol, 1990. **28**(3): p. 283-91.
9. Li, S., et al., *Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study*. JAMA, 2003. **290**(17): p. 2271-6.
10. Newman, W.P., 3rd, et al., *Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study*. N Engl J Med, 1986. **314**(3): p. 138-44.
11. Klag, M.J., et al., *Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease*. N Engl J Med, 1993. **328**(5): p. 313-8.
12. Strong, J.P., *The natural history of atherosclerosis in childhood*. Ann N Y Acad Sci, 1991. **623**: p. 9-15.
13. Zieske, A.W., G.T. Malcom, and J.P. Strong, *Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study*. Pediatr Pathol Mol Med, 2002. **21**(2): p. 213-37.
14. Raitakari, O.T., et al., *Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. JAMA, 2003. **290**(17): p. 2277-83.
15. Stary, H.C., *The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life*. Eur Heart J, 1990. **11 Suppl E**: p. 3-19.
16. Koletzko, B., *Störungen des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels*, in *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*, D. Reinhardt, T. Nicolai, and K.P. Zimmer, Editors. 2014, Springer Verlag: Berlin.
17. Rask-Nissila, L., et al., *Effects of diet on the neurologic development of children at 5 years of age: the STRIP project*. J Pediatr, 2002. **140**(3): p. 328-33.
18. Rask-Nissila, L., et al., *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. **22**(3): p. 492-8.
19. De Franca, E., J.G. Alves, and M.H. Hutz, *Apolipoprotein E polymorphism and its association with serum lipid levels in Brazilian children*. Hum Biol, 2004. **76**(2): p. 267-75.
20. Tammi, A., et al., *Apolipoprotein E phenotype regulates cholesterol absorption in healthy 13-month-old children--The STRIP Study*. Pediatr Res, 2001. **50**(6): p. 688-91.
21. Daniels, S.R., F.R. Greer, and N. Committee on, *Lipid screening and cardiovascular health in childhood*. Pediatrics, 2008. **122**(1): p. 198-208.
22. Heller, C., et al., *Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin*. Circulation, 2003. **108**(11): p. 1362-7.
23. Kurnik, K., et al., *Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study*. Stroke, 2003. **34**(12): p. 2887-92.
24. Marcucci, R., et al., *Increased plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism*. Am J Med, 2003. **115**(8): p. 601-5.
25. Friedman, L.A., et al., *Sensitivity and specificity of pediatric lipid determinations for adult lipid status: findings from the Princeton Lipid Research Clinics Prevalence Program Follow-up Study*. Pediatrics, 2006. **118**(1): p. 165-72.
26. Tonstad, S., *A rational approach to treating hypercholesterolaemia in children. Weighing the risks and benefits*. Drug Saf, 1997. **16**(5): p. 330-41.
27. Kwiterovich, P.O., Jr., *Biochemical, clinical, epidemiologic, genetic, and pathologic data in the pediatric age group relevant to the cholesterol hypothesis*. Pediatrics, 1986. **78**(2): p. 349-62.
28. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular, H., et al., *Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report*. Pediatrics, 2011. **128 Suppl 5**: p. S213-56.

29. Braamskamp, M.J., F.A. Wijburg, and A. Wiegman, *Drug therapy of hypercholesterolaemia in children and adolescents*. *Drugs*, 2012. **72**(6): p. 759-72.
30. Expert Panel on Detection, E. and A. Treatment of High Blood Cholesterol in, *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA*, 2001. **285**(19): p. 2486-97.
31. Berenson, G.S., et al., *Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(23): p. 1650-6.
32. Boekholdt, S.M., et al., *Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis*. *JAMA*, 2012. **307**(12): p. 1302-9.
33. Goldstein, J., H. Hobbs, and M. Brown, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, in *Familial hypercholesterolemia*, C. Scriver, A. Beaudet, and W.e.a. Sly, Editors. 2001, McGraw-Hill: New York.: p. 2863-913.
34. van der Graaf, A., et al., *Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children*. *Circulation*, 2011. **123**(11): p. 1167-73.
35. Wu, N.Q., et al., *Acute myocardial infarction in an 8-year old male child with homozygous familial hypercholesterolemia: laboratory findings and response to lipid-lowering drugs*. *Clin Lab*, 2013. **59**(7-8): p. 901-7.
36. Brugger, D., H. Schuster, and N. Zollner, *Familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B-100: comparison of the phenotypic expression In 116 cases*. *Eur J Med Res*, 1996. **1**(8): p. 383-6.
37. Loggen, U., et al., *Apolipoprotein B-100 gene mutations and cholesterol control in German patients*. *Atherosclerosis*, 2003. **166**(2): p. 411-2.
38. Hopkins, P.N., et al., *Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. *J Clin Lipidol*, 2011. **5**(3 Suppl): p. S9-17.
39. Leaf, D.A., *Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management*. *Am J Med*, 2008. **121**(1): p. 10-2.
40. Glaser, C., et al., *Fatty acid composition of serum glycerophospholipids in children*. *J Pediatr*, 2010. **157**(5): p. 826-31 e1.
41. Gaudet, D., et al., *Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial*. *Gene Ther*, 2013. **20**(4): p. 361-9.
42. Wierzbicki, A.S. and A. Viljoen, *Alipogene tiparvovec: gene therapy for lipoprotein lipase deficiency*. *Expert Opin Biol Ther*, 2013. **13**(1): p. 7-10.
43. Berge, K.E., *Sitosterolemia: a gateway to new knowledge about cholesterol metabolism*. *Ann Med*, 2003. **35**(7): p. 502-11.
44. Tsubakio-Yamamoto, K., et al., *Current therapy for patients with sitosterolemia--effect of ezetimibe on plant sterol metabolism*. *J Atheroscler Thromb*, 2010. **17**(9): p. 891-900.
45. Salen, G., et al., *Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia*. *Circulation*, 2004. **109**(8): p. 966-71.
46. Salen, G., S. Patel, and A.K. Batta, *Sitosterolemia*. *Cardiovasc Drug Rev*, 2002. **20**(4): p. 255-70.
47. Drakopoulou, M., K. Toutouzas, and C. Stefanadis, *Novel pharmacotherapies of familial hyperlipidemia*. *Pharmacol Ther*, 2013. **139**(3): p. 301-12.
48. Watts, G.F., et al., *Intergrated Guidance on the Care of Familial Hypercholesterolaemia from the International FH Foundation*. *IJCA*, 2013. **171**(3): p. 309-325.
49. Watts, G.F., et al., *Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia*. *Atheroscler Suppl*, 2011. **12**(2): p. 221-63.
50. Watts, G.F., et al., *A model of care for familial hypercholesterolaemia: key role for clinical biochemistry*. *Clin Biochem Rev*, 2012. **33**(1): p. 25-31.
51. American Diabetes, A., *Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(7): p. 2194-7.
52. Steinberger, J., et al., *Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism)*. *Circulation*, 2003. **107**(10): p. 1448-53.
53. Zimmermann, A. and M.M. Weber, *Hyperlipoproteinämien*, in *Ernährungsmedizin*, H.K. Biesalski, S.C. Bischoff, and C. Puchstein, Editors. 2010, Thieme: Stuttgart.
54. Jellinger, P.S., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis*. *Endocr Pract*, 2012. **18 Suppl 1**: p. 1-78.

55. Williams, C.L., et al., *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**(1): p. 143-60.
56. Miida, T., et al., *LDL-cholesterol and HDL-cholesterol concentrations decrease during the day*. *Ann Clin Biochem*, 2002. **39**(Pt 3): p. 241-9.
57. Kasim-Karakas, S.E., *Dietary fat controversy: is it also applicable to children?* *Am J Clin Nutr*, 1998. **67**(6): p. 1106-7.
58. Webber, L.S., et al., *Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study*. *Am J Epidemiol*, 1991. **133**(9): p. 884-99.
59. Arslanian, S. and C. Suprasongsin, *Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is "syndrome X" present?* *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. **81**(3): p. 1058-62.
60. Barter, P., *HDL-C: role as a risk modifier*. *Atheroscler Suppl*, 2011. **12**(3): p. 267-70.
61. Stanger, O., et al., *DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations*. *Clin Chem Lab Med*, 2003. **41**(11): p. 1392-403.
62. Assmann, G., et al., *Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2005. **15**(5): p. 373-81.
63. Boushey, C.J., et al., *A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes*. *JAMA*, 1995. **274**(13): p. 1049-57.
64. Marti-Carvajal, A.J., et al., *Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **1**: p. CD006612.
65. Sniderman, A.D., et al., *Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment*. *Lancet*, 2003. **361**(9359): p. 777-80.
66. Walldius, G., et al., *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): p. 1355-63.
67. Barter, P.J., et al., *Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel*. *J Intern Med*, 2006. **259**(3): p. 247-58.
68. Ayyobi, A.F., et al., *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**(7): p. 1289-94.
69. Sveger, T. and K. Nordborg, *Apolipoprotein B as a marker of familial hyperlipoproteinemia*. *J Atheroscler Thromb*, 2004. **11**(5): p. 286-92.
70. Pearson, T.A., et al., *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**(3): p. 499-511.
71. Ridker, P.M., P.W. Wilson, and S.M. Grundy, *Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk?* *Circulation*, 2004. **109**(23): p. 2818-25.
72. Krebs, A., et al., *Synergistic effects of elevated systolic blood pressure and hypercholesterolemia on carotid intima-media thickness in children and adolescents*. *Pediatr Cardiol*, 2009. **30**(8): p. 1131-6.
73. Austin, M.A., et al., *Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review*. *Am J Epidemiol*, 2004. **160**(5): p. 407-20.
74. O'Loughlin, J., et al., *Usefulness of the American Academy of Pediatrics recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia*. *Pediatrics*, 2004. **113**(6): p. 1723-7.
75. Bao, W., et al., *The relation of parental cardiovascular disease to risk factors in children and young adults. The Bogalusa Heart Study*. *Circulation*, 1995. **91**(2): p. 365-71.
76. Kusters, D.M., et al., *Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe*. *Arch Dis Child*, 2012. **97**(3): p. 272-6.
77. European Association for Cardiovascular, P., et al., *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(14): p. 1769-818.
78. Al-Shaikh, A.M., et al., *Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia*. *Cardiol Young*, 2002. **12**(2): p. 105-12.
79. Stein, J.H., et al., *Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. **21**(2): p. 93-111; quiz 189-90.
80. Paraskevas, K.I., G. Hamilton, and D.P. Mikhailidis, *Statins: an essential component in the management of carotid artery disease*. *J Vasc Surg*, 2007. **46**(2): p. 373-386.

81. Kang, S., Y. Wu, and X. Li, *Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis*. *Atherosclerosis*, 2004. **177**(2): p. 433-42.
82. Urbina, E.M., et al., *Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association*. *Hypertension*, 2009. **54**(5): p. 919-50.
83. Deckelbaum, R.J., *Preventive nutrition in childhood: a rationale*. *Public Health Rev*, 1996. **24**(2): p. 105-11.
84. Descamps, O.S., et al., *Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization*. *Atherosclerosis*, 2011. **218**(2): p. 272-80.
85. McCrindle, B.W., et al., *Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing*. *Circulation*, 2007. **115**(14): p. 1948-67.
86. Raitakari, O.T., et al., *Effects of persistent physical activity and inactivity on coronary risk factors in children and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. *Am J Epidemiol*, 1994. **140**(3): p. 195-205.
87. Thompson, R.L., et al., *Dietary advice given by a dietitian versus other health professional or self-help resources to reduce blood cholesterol*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(3): p. CD001366.
88. Kwiterovich, P.O., 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. **11 Suppl 5**: p. 30-4.
89. Clauss, S.B. and P.O. Kwiterovich, *Long-term safety and efficacy of low-fat diets in children and adolescents*. *Minerva Pediatr*, 2002. **54**(4): p. 305-13.
90. Koletzko, B., I. Kupke, and U. Wendel, *Treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents*. *Acta Paediatr*, 1992. **81**(9): p. 682-5.
91. Lapinleimu, H., et al., *Prospective randomised trial in 1062 infants of diet low in saturated fat and cholesterol*. *Lancet*, 1995. **345**(8948): p. 471-6.
92. Tershakovec, A.M., et al., *Growth of hypercholesterolemic children completing physician-initiated low-fat dietary intervention*. *J Pediatr*, 1998. **133**(1): p. 28-34.
93. Obarzanek, E., et al., *Safety of a fat-reduced diet: the Dietary Intervention Study in Children (DISC)*. *Pediatrics*, 1997. **100**(1): p. 51-9.
94. Jacobson, M.S., *Heart healthy diets for all children: no longer controversial*. *J Pediatr*, 1998. **133**(1): p. 1-2.
95. Jacobson, M.S., et al., *Normal growth in high-risk hyperlipidemic children and adolescents with dietary intervention*. *Prev Med*, 1998. **27**(6): p. 775-80.
96. Niinikoski, H., et al., *Prospective randomized trial of low-saturated-fat, low-cholesterol diet during the first 3 years of life. The STRIP baby project*. *Circulation*, 1996. **94**(6): p. 1386-93.
97. Niinikoski, H., et al., *Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study*. *Circulation*, 2007. **116**(9): p. 1032-40.
98. Becker, M., D. Staab, and K. Von Bergmann, *Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol*. *J Pediatr*, 1993. **122**(2): p. 292-6.
99. Hennermann, J.B., et al., *Lipid and lipoprotein profiles in children with familial hypercholesterolaemia: effects of therapy*. *Eur J Pediatr*, 1998. **157**(11): p. 912-8.
100. Sanchez-Bayle, M. and L. Soriano-Guillen, *Influence of dietary intervention on growth in children with hypercholesterolaemia*. *Acta Paediatr*, 2003. **92**(9): p. 1043-6.
101. Shafiq, N., et al., *Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. CD001918.
102. Kris-Etherton, P.M., D.S. Taylor, and G. Zhao, *Is there an optimal diet for the hypertriglyceridemic patient?* *J Cardiovasc Risk*, 2000. **7**(5): p. 333-7.
103. Carson, J.A., *Nutrition therapy for dyslipidemia*. *Curr Diab Rep*, 2003. **3**(5): p. 397-403.
104. Kwiterovich, P.O., Jr., *Dyslipoproteinemia and other risk factors for atherosclerosis in children and adolescents*. *Atherosclerosis*, 1994. **108 Suppl**: p. S55-71.
105. *Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group*. *JAMA*, 1995. **273**(18): p. 1429-35.
106. O'Gorman, C.S., M.B. O'Neill, and L.S. Conwell, *Considering statins for cholesterol-reduction in children if lifestyle and diet changes do not improve their health: a review of the risks and benefits*. *Vasc Health Risk Manag*, 2011. **7**: p. 1-14.
107. Porkka, K.V. and O.T. Raitakari, *Serum lipoproteins in children and young adults: determinants and treatment strategies*. *Curr Opin Lipidol*, 1996. **7**(4): p. 183-7.

108. Silva, J.M., et al., *The triglyceride lowering effect of fish oils is affected by fish consumption*. Int J Cardiol, 1996. **57**(1): p. 75-80.
109. Chan, D.C., et al., *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**(2): p. 300-7.
110. Montori, V.M., et al., *Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review*. Diabetes Care, 2000. **23**(9): p. 1407-15.
111. Rouis, M., et al., *Therapeutic response to medium-chain triglycerides and omega-3 fatty acids in a patient with the familial chylomicronemia syndrome*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. **17**(7): p. 1400-6.
112. Gidding, S.S., et al., *Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association*. Circulation, 2005. **112**(13): p. 2061-75.
113. Roberts, C.K., A.K. Chen, and R.J. Barnard, *Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors*. Atherosclerosis, 2007. **191**(1): p. 98-106.
114. Starc, T.J., et al., *Greater dietary intake of simple carbohydrate is associated with lower concentrations of high-density-lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children*. Am J Clin Nutr, 1998. **67**(6): p. 1147-54.
115. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality, I. and Management, *Classifying recommendations for clinical practice guidelines*. Pediatrics, 2004. **114**(3): p. 874-7.
116. Talati, R., et al., *The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis*. J Am Diet Assoc, 2010. **110**(5): p. 719-26.
117. Gylling, H., M.A. Siimes, and T.A. Miettinen, *Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia*. J Lipid Res, 1995. **36**(8): p. 1807-12.
118. Hallikainen, M.A., E.S. Sarkkinen, and M.I. Uusitupa, *Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner*. J Nutr, 2000. **130**(4): p. 767-76.
119. Amundsen, A.L., et al., *Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia*. Am J Clin Nutr, 2002. **76**(2): p. 338-44.
120. Moruise, K.G., W. Oosthuizen, and A.M. Opperman, *Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis*. J Am Coll Nutr, 2006. **25**(1): p. 41-8.
121. Guardamagna, O., et al., *Primary hyperlipidemias in children: effect of plant sterol supplementation on plasma lipids and markers of cholesterol synthesis and absorption*. Acta Diabetol, 2011. **48**(2): p. 127-33.
122. Gylling, H., et al., *The effects of plant stanol ester consumption on arterial stiffness and endothelial function in adults: a randomised controlled clinical trial*. BMC Cardiovasc Disord, 2013. **13**: p. 50.
123. Garaiova, I., et al., *Effect of a plant sterol, fish oil and B vitamin combination on cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic children and adolescents: a pilot study*. Nutr J, 2013. **12**: p. 7.
124. Kim, A., et al., *Green tea catechins decrease total and low-density lipoprotein cholesterol: a systematic review and meta-analysis*. J Am Diet Assoc, 2011. **111**(11): p. 1720-9.
125. Zheng, X.X., et al., *Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials*. Am J Clin Nutr, 2011. **94**(2): p. 601-10.
126. Cai, L., et al., *The effect of coffee consumption on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur J Clin Nutr, 2012. **66**(8): p. 872-7.
127. Wittenstein, B., et al., *Plasma antioxidants in pediatric patients with glycogen storage disease, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia*. Free Radic Biol Med, 2002. **33**(1): p. 103-10.
128. Engler, M.M., et al., *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**(9): p. 1059-63.
129. Vivekananthan, D.P., et al., *Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials*. Lancet, 2003. **361**(9374): p. 2017-23.
130. *Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration*. BMJ, 1998. **316**(7135): p. 894-8.
131. Yang, Q., et al., *Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002*. Circulation, 2006. **113**(10): p. 1335-43.
132. Smulders, Y.M. and H.J. Blom, *The homocysteine controversy*. J Inherit Metab Dis, 2011. **34**(1): p. 93-9.
133. Farpour-Lambert, N.J., et al., *Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(25): p. 2396-406.
134. Tolfrey, K., A.M. Jones, and I.G. Campbell, *The effect of aerobic exercise training on the lipid-lipoprotein profile of children and adolescents*. Sports Med, 2000. **29**(2): p. 99-112.
135. Hayman, L.L., et al., *Cardiovascular health promotion in the schools: a statement for health and education professionals and child health advocates from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association*. Circulation, 2004. **110**(15): p. 2266-75.

136. Erhardt, L., *Cigarette smoking: an undertreated risk factor for cardiovascular disease*. *Atherosclerosis*, 2009. **205**(1): p. 23-32.
137. Nordestgaard, B.G., et al., *Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(45): p. 3478-90.
138. Assouline, L., et al., *Familial hypercholesterolemia: molecular, biochemical, and clinical characterization of a French-Canadian pediatric population*. *Pediatrics*, 1995. **96**(2 Pt 1): p. 239-46.
139. Sorensen, K.E., et al., *Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level*. *J Clin Invest*, 1994. **93**(1): p. 50-5.
140. Tonstad, S., et al., *Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996. **16**(8): p. 984-91.
141. Rifkind, B.M., B. Schucker, and D.J. Gordon, *When should patients with heterozygous familial hypercholesterolemia be treated?* *JAMA*, 1999. **281**(2): p. 180-1.
142. Rodenburg, J., et al., *Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better*. *Circulation*, 2007. **116**(6): p. 664-8.
143. Kavey, R.E., et al., *Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics*. *Circulation*, 2006. **114**(24): p. 2710-38.
144. van der Graaf, A., et al., *Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **52**(17): p. 1421-9.
145. Clauss, S., et al., *Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia*. *J Pediatr*, 2009. **154**(6): p. 869-72.
146. Stein, E.A., et al., *Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia*. *J Pediatr*, 2010. **156**(2): p. 231-6 e1-3.
147. Baigent, C., et al., *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins*. *Lancet*, 2005. **366**(9493): p. 1267-78.
148. Jones, P., et al., *Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study)*. *Am J Cardiol*, 1998. **81**(5): p. 582-7.
149. Grundy, S.M., et al., *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. *Circulation*, 2004. **110**(2): p. 227-39.
150. Stein, E.A., et al., *Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 1999. **281**(2): p. 137-44.
151. Athyros, V.G., A.A. Papageorgiou, and A.G. Kontopoulos, *Long-term treatment with atorvastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia*. *Atherosclerosis*, 2002. **163**(1): p. 205-6.
152. de Jongh, S., et al., *Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia*. *Atherosclerosis*, 2002. **163**(1): p. 193-7.
153. de Jongh, S., et al., *Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(12): p. 2117-21.
154. Dirisamer, A., et al., *The effect of low-dose simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia: a 1-year observation*. *Eur J Pediatr*, 2003. **162**(6): p. 421-5.
155. McCrindle, B.W., L. Ose, and A.D. Marais, *Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial*. *J Pediatr*, 2003. **143**(1): p. 74-80.
156. Wiegman, A., et al., *Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2004. **292**(3): p. 331-7.
157. Hedman, M., et al., *Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow-up study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(4): p. 1942-52.
158. Clauss, S.B., et al., *Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia*. *Pediatrics*, 2005. **116**(3): p. 682-8.
159. Avis, H.J., et al., *A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. **27**(8): p. 1803-10.
160. Argent, E., et al., *Atorvastatin treatment for hyperlipidemia in pediatric renal transplant recipients*. *Pediatr Transplant*, 2003. **7**(1): p. 38-42.
161. Penson, M.G., et al., *Safety and efficacy of pravastatin therapy for the prevention of hyperlipidemia in pediatric and adolescent cardiac transplant recipients*. *J Heart Lung Transplant*, 2001. **20**(6): p. 611-8.

162. O'Gorman, C.S., M.F. Higgins, and M.B. O'Neill, *Systematic review and metaanalysis of statins for heterozygous familial hypercholesterolemia in children: evaluation of cholesterol changes and side effects*. *Pediatr Cardiol*, 2009. **30**(4): p. 482-9.
163. Shafiq, N., et al., *A meta-analysis to evaluate the efficacy of statins in children with familial hypercholesterolemia*. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2007. **45**(10): p. 548-55.
164. Vuorio, A., et al., *Statins for children with familial hypercholesterolemia*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(7): p. CD006401.
165. Arambepola, C., et al., *Statin treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis*. *Atherosclerosis*, 2007. **195**(2): p. 339-47.
166. Saito, Y., *Pitavastatin: an overview*. *Atheroscler Suppl*, 2011. **12**(3): p. 271-6.
167. Hoffman, K.B., et al., *A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class*. *PLoS One*, 2012. **7**(8): p. e42866.
168. Edison, R.J. and M. Muenke, *Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins*. *Am J Med Genet A*, 2004. **131**(3): p. 287-98.
169. Wiegman, A., et al., *Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia*. *Lancet*, 2004. **363**(9406): p. 369-70.
170. Meyer Zu Schwabedissen, H. and H.K. Kroemer, [*Ezetimibe*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2004. **129**(39): p. 2038-40.
171. Sudhop, T., et al., *Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans*. *Circulation*, 2002. **106**(15): p. 1943-8.
172. Ezzet, F., et al., *The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe*. *J Clin Pharmacol*, 2001. **41**(9): p. 943-9.
173. Harris, M., W. Davis, and W.V. Brown, *Ezetimibe*. *Drugs Today (Barc)*, 2003. **39**(4): p. 229-47.
174. Knopp, R.H., et al., *Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies*. *Int J Clin Pract*, 2003. **57**(5): p. 363-8.
175. Yeste, D., et al., *Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2009. **22**(6): p. 487-92.
176. Ballantyne, C.M., et al., *Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial*. *Circulation*, 2003. **107**(19): p. 2409-15.
177. Gagne, C., et al., *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia*. *Circulation*, 2002. **105**(21): p. 2469-75.
178. Winkler, K., et al., *Ezetimibe alone and in combination lowers the concentration of small, dense low-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus*. *Atherosclerosis*, 2012. **220**(1): p. 189-93.
179. Liacouras, C.A., et al., *Use of cholestyramine in the treatment of children with familial combined hyperlipidemia*. *J Pediatr*, 1993. **122**(3): p. 477-82.
180. Guyton, J.R. and A.C. Goldgerg, *Bile acid sequestrants* in *Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease*, C.M. Ballantyne, Editor. 2009, Saunders, Elsevier: Philadelphia. p. 281-314.
181. Tonstad, S., et al., *The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene predisposes to hyperhomocysteinemia in children with familial hypercholesterolemia treated with cholestyramine*. *J Pediatr*, 1998. **132**(2): p. 365-8.
182. McCrindle, B.W., et al., *Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial*. *J Pediatr*, 1997. **130**(2): p. 266-73.
183. McPherson, R., *Comparative effects of simvastatin and cholestyramine on plasma lipoproteins and CETP in humans*. *Can J Clin Pharmacol*, 1999. **6**(2): p. 85-90.
184. Perry, C.M., *Colesevelam: in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia*. *Paediatr Drugs*, 2010. **12**(2): p. 133-40.
185. Tonstad, S., et al., *Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia*. *J Pediatr*, 1996. **129**(1): p. 42-9.
186. Tonstad, S., et al., *Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolaemia*. *Arch Dis Child*, 1996. **74**(2): p. 157-60.
187. Davidson, M.H., *A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia*. *J Clin Lipidol*, 2011. **5**(2): p. 76-81.
188. Braamskamp, M.J., et al., *Management of Hypercholesterolemia in Children*. *Paediatr Drugs*, 2014.
189. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, E. and A. *Treatment of High Blood Cholesterol in, Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. *Circulation*, 2002. **106**(25): p. 3143-421.
190. Becker, M., D. Staab, and K. Von Bergman, *Long-term treatment of severe familial hypercholesterolemia in children: effect of sitosterol and bezafibrate*. *Pediatrics*, 1992. **89**(1): p. 138-42.

191. Tribble, D.L., et al., *Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia*. *Metabolism*, 2008. **57**(6): p. 796-801.
192. Brunton, L., J. Lazo, and K. Parker, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th Edition ed. 2005, New York: Goodman & Gilman's.
193. Bays, H., *Rationale for prescription omega-3-acid ethyl ester therapy for hypertriglyceridemia: a primer for clinicians*. *Drugs Today (Barc)*, 2008. **44**(3): p. 205-46.
194. Engler, M.M., et al., *Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study*. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2004. **42**(12): p. 672-9.
195. Nordestgaard, B.G., et al., *Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(23): p. 2844-53.
196. Colletti, R.B., et al., *Niacin treatment of hypercholesterolemia in children*. *Pediatrics*, 1993. **92**(1): p. 78-82.
197. Thiery, J. and D. Seidel, *LDL-apheresis: clinical experience and indications in the treatment of severe hypercholesterolemia*. *Transfus Sci*, 1993. **14**(3): p. 249-59.
198. Kropshofer, G., et al., *Plasmapheresis as treatment for transient iatrogenic severe hyperlipidemia in a child with leukemia*. *Med Pediatr Oncol*, 2003. **41**(2): p. 177.
199. Blessing, F., et al., *The efficacy and safety of the new heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation system (Plasmat Futura) in comparison with the currently used system (Plasmat Secura)*. *Ther Apher Dial*, 2004. **8**(1): p. 33-8.
200. Seidel, D., *H.E.L.P. apheresis therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia: 10 years of clinical experience*. *Artif Organs*, 1996. **20**(4): p. 303-10.
201. Stefanutti, C., et al., *The lipid- and lipoprotein- [LDL-Lp(a)] apheresis techniques. Updating*. *G Chir*, 2012. **33**(11-12): p. 444-9.
202. Hudgins, L.C., et al., *Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia*. *Am J Cardiol*, 2008. **102**(9): p. 1199-204.
203. Thompson, G.R. and H.-U.L.A.W. Group, *Recommendations for the use of LDL apheresis*. *Atherosclerosis*, 2008. **198**(2): p. 247-55.
204. Goldammer, A., et al., *Atorvastatin in low-density lipoprotein apheresis-treated patients with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia*. *Metabolism*, 2002. **51**(8): p. 976-80.
205. Page, M.M., et al., *Lipoprotein apheresis and new therapies for severe familial hypercholesterolemia in adults and children*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014. **28**(3): p. 387-403.
206. Hovingh, G.K., et al., *Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(13): p. 962-71.
207. Gelsinger, C., E. Steinhagen-Thiessen, and U. Kassner, *Therapeutic potential of mipomersen in the management of familial hypercholesterolaemia*. *Drugs*, 2012. **72**(11): p. 1445-55.
208. *FDA approves new orphan drug Kynamro to treat inherited cholesterol disorder*. FDA NEWS RELEASE 2013 [cited 2014 14.01.2014]; Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm337195.htm>.
209. Noto, D., A.B. Cefalu, and M.R. Averna, *Beyond statins: new lipid lowering strategies to reduce cardiovascular risk*. *Curr Atheroscler Rep*, 2014. **16**(6): p. 414.
210. Gutierrez, M.J., et al., *Efficacy and Safety of ETC-1002, a Novel Investigational Low-Density Lipoprotein-Cholesterol-Lowering Therapy for the Treatment of Patients With Hypercholesterolemia and Type 2 Diabetes Mellitus*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014.
211. Ballantyne, C.M., et al., *Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(13): p. 1154-62.

**Erstellungsdatum:** 09/2015

**Nächste Überprüfung geplant:** 05/2019

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Autoren und Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V.

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**