

Atherosklerose und primäre Hyperlipidämien – Ein pädiatrisches Problem?

J.-M. Nuoffer, Bern

Einleitung

Koronare Herzkrankheiten sind im Erwachsenenalter in den industrialisierten Ländern die wichtigste Todesursache. Die Entwicklung der Atherosklerose ist ein multifaktorieller, jahrzehntelanger Prozess, welcher bereits im Kindesalter beginnt. Man weiss heute, dass zur Entwicklung der Atherosklerose und zur Entwicklung des Herzinfarktes im Wesentlichen neun Risikofaktoren beitragen (INTERHEART-Studie). Hierzu gehören: Hyperlipidämien, Mangel an Bewegung, Stammfettsucht, Diabetes, Bluthochdruck, Rauchen, mangelnder Frucht- und Gemüsekonsum, psychosozialer Status und übermässiger Alkohol-Konsum.¹⁾ Ein bedeutender Anteil dieser Risikofaktoren sind eng mit den Lebensgewohnheiten verbunden. Eine besondere Risikogruppe sind jedoch die Patienten mit zusätzlichen genetischen Risikofaktoren. Von Bedeutung sind hier vor allem die primären Hypercholesterinämien und ein hohes Lipoprotein (a). Die genetischen Formen der Hypercholesterinämien (HC) gehören zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen über-

haupt. In der Schweiz sind ca. 8% der Bevölkerung betroffen. Mit Ausnahme der familiären Dysbetalipoproteinämie manifestieren sich die Mehrheit der genetischen HC laborchemisch bereits im Kindesalter und sind somit durch ein einfaches Screening zu erfassen. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass es bereits im Kindesalter zu atherosklerotischen Gefässveränderungen kommt. Zudem nehmen in der Schweiz auch die Lifestyle-bedingten kardiovaskulären Risikofaktoren im Kindesalter stetig zu.²⁾ Der prozentuale Anteil übergewichtiger und adipöser Kinder und Jugendlicher nahm von 1980 bis 2002 in der Schweiz um das Sechs- bis Neunfache zu.³⁾ So ist die Prävention kardiovaskulärer Risiken nicht mehr ausschliesslich Domäne des Internisten und Allgemeinpraktikers, auch der Pädiater muss sich in steigendem Masse mit diesen Themen auseinandersetzen. In erster Linie geht es um eine Primärprävention mit dem Ziel, Lifestyle-bedingte Risikofaktoren zu vermindern, und andererseits Patienten mit vermehrten genetischen Risiko frühzeitig zu erfassen. Vor dem Hintergrund dieser

Hypercholesterinämien

- Hypothyreose
- Anorexia nervosa
- Cholestatische Hepatopathien
- Cushing-Syndrom
- Nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz, Dialyse

Hypertriglyceridämien

- Adipositas
- Diabetes mellitus
- Glykogenose Typ I
- Pankreatitis

Kombinierte Hyperlipidämien

- Adipositas
- Diabetes mellitus
- Glykogenose Typ I
- Hepatitis
- Nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz, Dialyse
- Medikamente: β -Blocker, Kortikoide, Östrogene, Thiazide
- Systemischer Lupus

Tabelle 1: Sekundäre Hyperlipidämien

Entwicklung ist es das Ziel dieser Arbeit, eine Übersicht über den Lipidstoffwechsel und die primären Hyperlipidämien zu geben, und das Screening und die präventiven und therapeutischen Möglichkeiten bei Kindern und Jugendlichen zu diskutieren.

Lipidstoffwechsel

Beim Lipidstoffwechsel wird ein exogener und ein endogener Metabolismus unterschieden (Abbildung 1). Ziel des exogenen Stoffwechsels ist der Transport der Lipide aus der Nahrung in die Leber und beinhaltet:

- Bildung von triglyceridreichen Chylomikronen in Mukosazellen des Darmes
- Hydrolyse der Chylomikronen durch hormonsensible endotheliale Lipoproteinlipase (LPL) und Entstehung der Chylomikronen-Remnants
- Aufnahme der Remnants in die Leber

Ziel des endogenen Stoffwechsels ist die Versorgung von peripheren Geweben mit Cholesterin und Lipiden und beinhaltet:

- Bildung von VLDL in der Leber und Abgabe ins Blut
- Hydrolyse der VLDL durch hormonsensible endotheliale Lipoproteinlipase (LPL) und Entstehung der IDL und LDL
- Aufnahme der LDL über Rezeptor in Leber und anderen Geweben

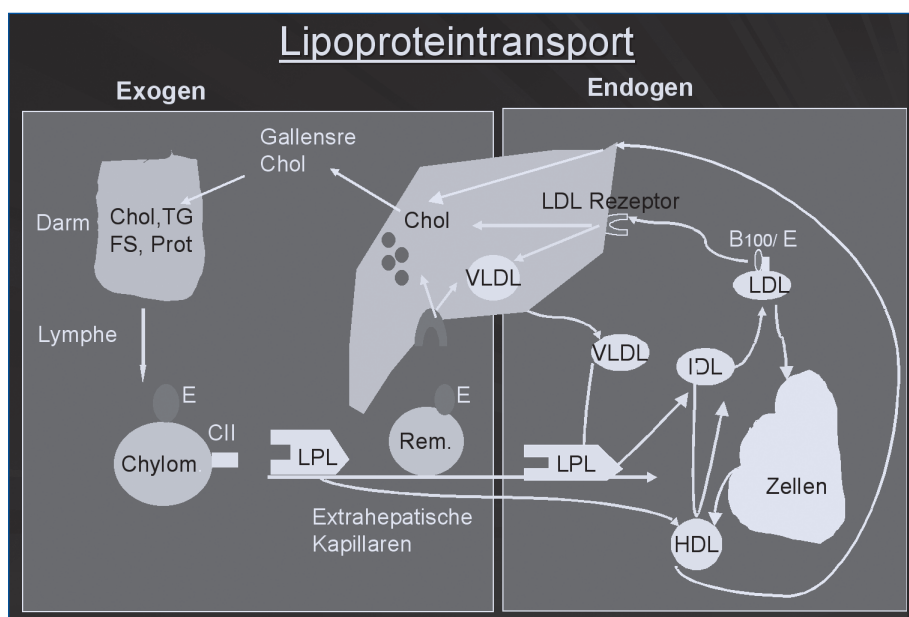


Abbildung 1: Endogener und exogener Stoffwechsel der Lipide

	Prävalenz (CH)	Vererbung/Defekt
polygene Hypercholesterinämie	1 : 30	unbekannt
fam. kombinierte Hypercholesterinämie	1 : 50	unbekannt
fam. defektive Apo B-100	1 : 210	dominanter, Apo B-100 Defekt
fam. Hypercholesterinämie	1 : 500	dominanter LDL-Rezeptor Defekt
fam. Dysbetalipoproteinämie	1 : 1000	rezessiver Apo E Defekt

Tabella 2: Primäre Hyperlipidämien (Miserez, Schweiz Med Forum. 2001, 12: 320–324)

Die HDL entstehen in der Leber und sorgen für den Abtransport des überschüssigen Cholesterins aus der Peripherie zur Leber. Nur die Leber kann das Cholesterin zu Gallensäuren abgebaut ausscheiden. Diese Stoffwechselwege werden durch die Zusammensetzung der Nahrungslipide und Hormone beeinflusst. Eine Ernährung reich an gesättigten Fettsäuren, Adipositas und Insulinresistenz führen allesamt zu einem erhöhten Cholesterin und sind mögliche Ursachen für sekundäre Hyperlipidämien (Tabella 1) und Grundlage der präventiven und therapeutischen Massnahmen.

Im Folgenden werden die für die Pädiatrie und Entwicklung der Atherosklerose wichtigen Formen der primär genetischen Hyperlipidämien beschrieben (Tabella 2). Diese Patienten sollten möglichst früh erfasst werden, um der Entwicklung sekundärer Risikofaktoren vorzubeugen und um allenfalls eine Therapie einzuleiten.

Die dominant erbliche, **heterozygote Form der familiären Hypercholesterinämie (HC)** ist eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen. Durch eine defekte Funktion der Rezeptoren für Low-Density-Lipoproteine (LDL) besteht vom Beginn der Nahrungszufuhr im Neugeborenenalter an eine sehr starke Vermehrung des LDL-Cholesterins (meist > 4.5 mmol/l) und des Gesamtcholesterins (meist > 6.5 mmol/l) sowie des ApoB (>150 mg/dl). Bei Jugendlichen mit familiärer HC findet sich im Ultraschall bereits ein vergrößerter Intima-Media Durchmesser der Carotis⁴⁾ oder eine fortgeschrittene endotheliale Dysfunktion⁵⁾. Die vermehrte Cholesterin-einlagerung in die Gefässwände führt oft im mittleren Lebensalter zu vorzeitigen Herzinfarkten. Bei betroffenen Verwandten finden sich nicht selten Xanthome der Achillessehne und über den Streckseiten der Gelenke sowie Cholesterinablagerungen in der Kornea. Die Diagnosestellung stützt sich auf:

1. Familienanamnese (dominanter Erbgang);
2. wiederholte Bestimmung der Plasmalipide im Nüchternzustand. Die Diagnose kann molekulargenetisch gesichert werden.

Die **homozygote Form der familiären Hypercholesterinämie** ist mit einer Prävalenz von ca. 1 : 750 000 sehr selten. Die Symptome treten alle bereits in der 1. Lebensdekade auf (Gesamtcholesterin > 15 mmol/l) und unbehandelt versterben die Patienten meist in der 2. Lebensdekade.

Der **familiäre Defekt des Apolipoprotein B** findet sich in der Schweiz besonders häufig. Die durch molekulargenetische Methoden diagnostizierbare Störung führt zu gestörter Rezeptorbindung der LDL-Partikel und damit zu vergleichbaren laborchemischen und klinischen Folgen wie bei der familiären HC.

Die meisten Kinder und Jugendlichen mit wiederkehrend leicht erhöhtem LDL-Cholesterin weisen eine **polygen vererbte Hypercholesterinämie** auf. Die mässig erhöhten Cholesterinspiegel steigen erst nach der Pubertät deutlich an. Auch diese Patienten haben jedoch ein erhöhtes Atheroskleroserisiko im späteren Lebensalter.

Die **familiär kombinierte Hyperlipidämie** führt mit zunehmendem Alter zur Vermehrung von Triglyzeriden und Cholesterin mit hohem Atheroskleroserisiko; wird in der Kindheit jedoch häufig nicht erfasst. Auch die familiäre Dysbetalipoproteinämie kann laborchemisch in der Kindheit verpasst werden. Der rezeptorabhängige Abbau der VLDL Remnants in der Leber ist durch eine Strukturanomalie des Apo E gestört und führt zu einer Erhöhung von Triglyzeriden und Cholesterin. Gelbliche Lipidablagerungen an den palmaren Hautfurchen sind pathognomonisch, können aber auch an anderen Lokalisationen auftreten. Das Atheroskleroserisiko ist stark erhöht. Die Veränderungen sprechen jedoch sehr gut auf die Normalisierung des Gewichtes und auf diätetische Massnahmen an.

Eine medikamentöse Therapie mit Fibraten oder Nikotinsäure ist meist erst im Erwachsenenalter erforderlich.

Laut Meinung der American Academy of Pediatrics (AAP)⁶⁾, der American Heart Association (AHA)⁷⁾ und der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) (www.aps-med.de/hyper.htm)⁸⁾ sollten Kinder mit primären Hypercholesterinämien bereits im Kindesalter diagnostiziert und behandelt werden.

Wie können/sollen also diese Risikopatienten erfasst werden?

Wer wird gescreent?

Entsprechend den meisten Richtlinien wird ein selektives Screening bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese vorgeschlagen (primäre Hyperlipidämie oder Herz- und Gefässkrankheiten vor 55 Jahren bei Eltern, deren Geschwister und Grosseltern). Die AAP empfiehlt auch dann ein Screening durchzuführen, wenn eine familiäre Anamnese nicht erhoben werden kann. Die APS befürwortet jedoch ein allgemeines Screening. Das an einer positiven Familienanamnese orientierte selektive Screening kann nach den Ergebnissen zahlreicher Studien nur den geringeren Teil der Kinder mit schwerer Hypercholesterinämie aufdecken. Eine vorhandene familiäre Belastung ist oft nicht bekannt, z. B. weil betroffene Eltern selbst noch in jungem Alter sind und ihre Hypercholesterinämie noch keine klinischen Manifestationen wie z. B. einen Herzinfarkt gezeigt haben, oder weil über eine bei anderen Familienmitgliedern z. B. in der Grosselterngeneration vorliegende Stoffwechselstörung keine Kenntnis besteht. In Deutschland werden die Kosten für ein allgemeines Cholesterinscreening im 10–13 Lebensjahr übernommen.

Wie wird gescreent?

Beim selektiven Screening sollte im Nüchternzustand eine Bestimmung von Cholesterin, Triglyzeriden und HDL-Cholesterin im Serum vorgenommen und das LDL-Cholesterin nach Friedewald berechnet werden (bei Werten in mg/dl: LDL-Chol. = Gesamtchol. - HDL-Chol. [Tri-gl/5]). Beim allgemeinen Screening eignet sich aus Praktikabilitäts- und Kostengründen am ehesten eine Bestimmung des Gesamtcholesterin im Blut. Ein Problem sind hier die Kinder mit «transitorischen Hypercholesterinämien», die so übermedikalisiert werden. Es braucht also

Gesamtcholesterin > 5,7 mmol/l	Indikation zur Bestimmung von HDL- und LDL-Cholesterin
Bei normalen HDL (> 0.9 mmol/l):	
LDL > 4 mmol/l	In der Regel Indikation zur diätetischen Therapie
LDL > 3.4–4 mmol/l	Kontrolle innerhalb 2 Jahren
LDL > 6.5 mmol/l	Ambulante Vorstellung des Patienten in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum
Ab dem Alter von 7–8 Jahren bei über 6–12 Mon. adäquat durchgeführter Diättherapie:	
LDL > 4.9 mmol/l	Zusätzliche medikamentöse Therapie erwägen
LDL > 4.2 mmol/l + zusätzliche Risikofaktoren*	Zusätzlich medikamentöse Therapie erwägen

Tabelle 3: Empfohlene Richtwerte der Serumlipide für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Kindern und Jugendlichen der APS⁹⁾

* Als zusätzliche Risikofaktoren zählen positive FA für koronare Krankheit vor 5.LJ, arterielle Hypertension, Diabetes, Nikotin, HDL < 1mmol/l. Ein HDL > 1.5 mmol/l gilt als protektiv und kann von den Risikofaktoren abgezogen werden.

eine Wiederholung der Untersuchung und eine Bestätigung durch einen vollständigen Lipidstatus im Nüchternzustand.

Wann wird gescreent?

Hier herrscht wenig Einigkeit: Entsprechend der AAP und der AHA sollte möglichst zwischen dem 2.–5. Lebensjahr gescreent werden. In diesem Alter verspricht man sich am meisten bezüglich Effekt der Ernährungsberatung und Lifestyle-Beeinflussung. Je nach Art der Hyperlipidämie muss jedoch berücksichtigt werden, dass in diesem Alter die Patienten laborchemisch verpasst werden können. Von Bedeutung ist daher, dass bei positiver Familienanamnese beim Indexfall die Art der Hyperlipidämie in Erfahrung gebracht wird.

Therapie bei Hypercholesterinämien

Grundlage der Behandlung in der Pädiatrie ist eine Ernährungsmodifikation und die Prävention von weiteren Risikofaktoren. Ziel ist die Senkung des LDL-Cholesterins unter 0.4 mmol/l. Voraussetzung für eine langfristig erfolgreiche Therapie ist eine gute Information und Motivation des Patienten und seiner Familienangehörigen, die durch wiederkehrende Information und Schulung zu stützen ist. Das Atheroskleroserisiko (siehe Abbildung 2) bei dieser Risikogruppe erhöht sich zusätzlich durch die Lifestyle-bedingten Risikofaktoren. Im Kindesalter bildet daher die Ernährungsmodifikation die Grundlage. Regelmässige körperliche Aktivitäten werden angestrebt. Jugendliche Patienten sind eindringlich vor dem zusätzlichen Risiko durch Rauchen zu warnen. Bei oralen Kontrazeptiva sollten Niedrigdosispräparate

bevorzugt werden. Die empfohlenen Richtwerte der Serumlipide für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Kindern und Jugendlichen der APS sind in der *Tabelle 3* ersichtlich.

Ernährungsberatung

Erforderlich ist eine gemischte und kindgerechte Kost, die eine altersgemässe Energie- und Nährstoffzufuhr gewährleistet. Es handelt sich eigentlich nicht um eine Diät, sondern um eine altersentsprechende normale gesunde Ernährung.

Bei übergewichtigen oder adipösen Kindern ist die Normalisierung des Körpergewichtes eine der wichtigsten Massnahmen. Durch die Gewichtsabnahme bzw. - stabilisation fällt das Gesamtcholesterin ab und häufig erhöht sich das HDL-Cholesterin. Eine vermehrte körperliche Bewegung unterstützt die Gewichtsabnahme wesentlich.

Bei normalgewichtigen Kindern ist eine altersentsprechende Gewichtszunahme anzustreben.

Ernährungsprinzip: Im Vordergrund einer kindgerechten Ernährung bei Hypercholesterinämie steht die **Fettmodifikation**. Der wichtigste Faktor ist die Reduktion der Zufuhr gesättigter Fettsäuren (< 10% der Energiezufuhr). Diese ist durch den Austausch fettreicher Milchprodukte, Fleisch- und Wurstwaren sowie Süssigkeiten gegen fettarme Alternativen (z. B. fettarme Joghurt, magere Fleischsorten, Gummibärchen usw.) gut zu erreichen. Einfach ungesättigte Fettsäuren aus Olivenöl oder Rapsöl (Zufuhr > 10% der Energiezufuhr) haben gegenüber mehrfach ungesättigten Fettsäuren aus Sonnenblumenöl, Maiskeimöl, Distelöl und Margarinen (Zufuhr 7–10% der Energiezufuhr) den Vorteil, dass sie nicht nur das ungünstige LDL-Cholesterin senken, sondern auch das protektive HDL-Cholesterin anheben können. Rapsöl hat zudem ein sehr günstiges Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren.

Im Weiteren wird die **Cholesterinzufuhr** (< 200 mg/d) mit der Nahrung begrenzt. Eine reichliche Zufuhr an **Antioxidantien** (Vitamin C, E und Beta-Carotin) und **Nahrungsfasern** durch einen hohen Konsum von Obst, Gemüse und Vollkornprodukten wird angestrebt.

Etwa 6 bis 8 Wochen nach Beginn der Ernährungsmodifikation ist eine Kontrolle der Cholesterinwerte und eine erneute gezielte Diätberatung ratsam. Weitere Kontrollen der Cholesterinwerte sollen im Allgemeinen in Abständen von 3 bis 6 Monaten durchge-

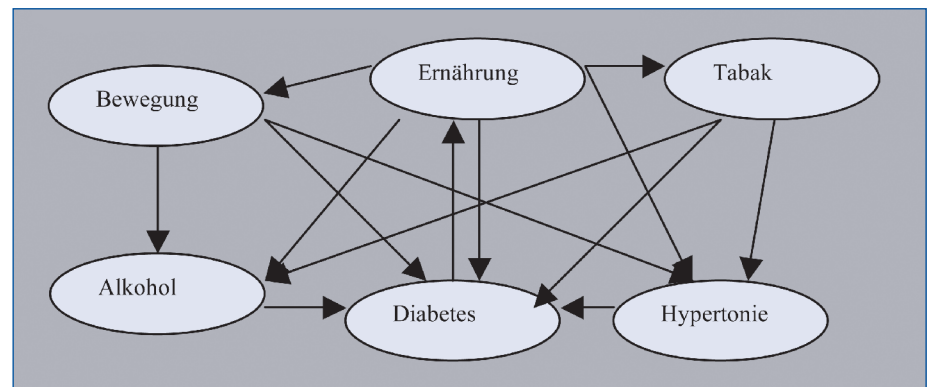


Abbildung 2: Genetisches Risiko der Hyperlipidämien

Das Atheroskleroserisiko ergibt sich durch das genetische Risiko und die sich gegenseitig beeinflussenden Lifestyle-bedingten Risikofaktoren, welche bei Früherfassung der Hyperlipidämien unbedingt vermieden werden sollten.

führt werden. Durch eine Ernährungsmodifikation kann eine durchschnittliche Senkung der LDL-Cholesterinwerte von etwa 15% erwartet werden.

Medikamentöse Therapie

Bleibt das LDL auch unter konsequenter Ernährungsumstellung erhöht, kommt ab ca. 8–10 Jahren eine zusätzliche medikamentöse Therapie in Frage (siehe Tabelle 3).

Ionenaustauschharze (Cholestyramin) wirken im Intestinaltrakt durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes und hemmen so die Resorption von Cholesterin und Gallensäuren. Bei familiärer Hypercholesterinämie ist die Wirkung mässig. Triglyzeride und HDL steigen unter Therapie häufig leicht an. Wichtigste Nebenwirkungen sind Völlegefühl und Obstipation. Wichtig ist, die Medikamente mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen. Die Compliance ist häufig schlecht. Die Tagesdosis richtet sich nach der Höhe des Cholesterinspiegels und liegt zwischen 2-mal 2 g und 24 g täglich.

Phytosterole sind pflanzliche Sterine und haben eine den Anionenaustauschharzen entsprechende Wirkungsweise. Phytosterol angereicherte Nahrungsmittel sind in der Schweiz als Margarine (Becel® proaktiv) oder Jogurt drinks (Becel®, Benecol®) im Handel. Um eine Cholesterinsenkende Wirkung zu erreichen müssen mindestens 2 g Phytosterole eingenommen werden (d.h. 20g Becel® proaktiv oder ein Fläschchen Benecol®). Nachteilig ist der relativ hohe Preis dieser speziellen Nahrungsmittel.

Fibrate (Fenofibrat®, Gemfibrozil®) steigern die Lipoproteinlipase-Aktivität und können so die Plasmatriglyzeride senken und das HDL erhöhen, das LDL wird um 5–25% vermindert. Im Kindesalter kommen sie bei schwerer kombinierter Hyperlipidämie in Frage. Wegen der Nebenwirkungen (Myositis, Transaminasen-Erhöhungen, gastrointestinale Beschwerden) sollten sie nicht mit Statinen zusammen verordnet werden.

Nikotinsäure und deren Abkömmlinge werden in der Pädiatrie wegen der häufigen Nebenwirkungen (Flush, Gichtanfalle, Cholestase und verschlechterte Glukosetoleranz) kaum eingesetzt.

Der Gebrauch von **Cholesterinsynthesehemmern** (HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren

wie Atorvastatin®, Pravastatin®) in der Pädiatrie wurde aufgrund der neueren Studien wesentlich liberalisiert.⁹⁾ Zu den Nebenwirkungen gehören Erhöhung von Transaminasen und CK. Deshalb sollten diese Parameter vor Beginn der Therapie, nach sechs Wochen und im Verlauf halbjährlich monitorisiert werden. Bei einem Anstieg auf das Dreifache der oberen Norm sollte die Behandlung abgebrochen werden. Pravastatin® ist in der Schweiz für die Anwendung bei Kindern ab 8 Jahren zugelassen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es wichtig ist, Patienten mit primären Hyperlipidämien bereits im Kindesalter zu erfassen. Sie haben ein deutlich erhöhtes Risiko, bereits im frühen Erwachsenenalter an koronaren Herzkrankheiten zu erkranken. Voraussetzung für eine langfristig erfolgreiche Therapie ist eine gute Information und Motivation des Patienten und seiner Familienangehörigen, die durch wiederkehrende Information und Schulung zu stützen ist. Ziel ist die Prävention der sekundären Risikofaktoren, die durch unsere Lebensgewohnheiten deutlich zunehmen, und die LDL Werte zu senken.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. JM Nuoffer
Leiter Metabolik Universitäts-Kinderklinik
und Co-Leiter Spezialanalysen
Institut für Klinische Chemie
Inselspital
3000 Bern
jean-marc.nuoffer@insel.ch

Referenzen

- 1) Yusuf et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11–17; 364(9438): 937–52.
- 2) Janner. Die XXL Generation: Eine neue Herausforderung im 21. Jahrhundert. *Paediatrica* 2005; 16, No. 4: 40–43).
- 3) Zimmermann et al. Detection of overweight and obesity in a national sample of 6–12-y-old Swiss children: accuracy and validity of reference values for body mass index from the US Centers for Disease Control and Prevention and the International Obesity Task Force. *Am J Clin Nutr*. 2004 May; 79(5): 838–43.
- 4) Wiegman et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet*. 2004 Jan 31; 363(9406): 369–70.
- 5) De Jongh et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Dec 18; 40(12): 2117–21.
- 6) American Academy of Pediatrics: <http://aappolicy.aappublications.org/cgi/reprint/pediatrics;117/2/544.pdf>
- 7) American Heart Association *Circulation*. 2002; 143–160, www.circulationaha.org.
- 8) Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechsellkrankheiten: www.aps-med.de/hyper.htm.
- 9) Wiegman et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia – A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 331–337.