

Familiäre Hypercholesterinämie – Neugeborenencreening

Bei der familiären Hypercholesterinämie (FH) handelt es sich um die weltweit häufigste genetisch bedingte Erkrankung. Es konnte bereits eine Vielzahl von Mutationen beschrieben werden (insbesondere Mutationen des LDL-Rezeptors, des APOB- oder PCSK9-Gens), die vorwiegend autosomal-dominant vererbt werden (Abb.1)¹. Der führende klinische Biomarker zur Diagnostik der FH ist das bereits bei Neugeborenen messbar erhöhte Cholesterin.



Dr. Umidakhon Makhmudova^{1,2,3}

Dr. Nikolaus Buchmann^{1,2,3}

Matthias Nauck⁴

Prof. Dr. Ulf Landmesser^{1,2,3,5}

Dr. Theresa Winter⁴

Prof. Dr. Elisabeth
Steinhagen-Thiessen^{2,6,7}

1 Deutsches Herzzentrum der Charité,
Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin,
Deutschland

2 Friede Springer Cardiovascular Prevention
Center bei Charité, Hindenburgdamm 30,
12203 Berlin, Deutschland

3 Charité – Universitätsmedizin Berlin,
corporate member of Freie Universität Berlin
and Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik/
Centrum, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

4 Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin
Greifswald, Greifswald, Deutschland

5 Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-
Forschung E.V., Standort Berlin, Deutschland

6 Lipidambulanz, Klinik für Endokrinologie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Charitéplatz 1, 10117, Berlin, Deutschland

7 Universität Rostock, Lipidambulanz, Ernst
Heydemannstr. 61, 18057 Rostock

Cholesterinstoffwechsel

Cholesterin wird sowohl über die Nahrung (ca. 30%) aufgenommen, als auch endogen in der Leber synthetisiert (ca. 70%)². Den Transport von Cholesterin im Blut bestimmen verschiedene Lipoproteine. Obgleich Cholesterin ein wichtiger Baustein unseres Körpers z. B. für die Synthese von Zellmembranbestandteilen oder Steroidhormonen ist, weisen diese Lipoproteine – insbesondere das Low-Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) – auch eine hohe Atherogenität auf. Diese wird unter anderem auf die geringe Partikelgröße und die hierdurch leichte Permeabilität in die Gefäßwand zurückgeführt³. Das LDL-Cholesterin, welches sich in der Gefäßwand abgelagert hat, löst hier Entzündungsprozesse aus und führt zur Bildung von atherosklerotischen Plaques.

Prävalenz und Formen der familiären Hypercholesterinämie (FH)

Globale Meta-Analysen zeigen eine Prävalenzrate für die heterozygote Form der FH von 1:200 bis 1:300 in den meisten Populationen auf^{4,5}. Auch in Deutschland wird diese Prävalenzrate angenommen, wobei aktuell nur ca. 15% dieser Fälle erkannt werden⁶. Zudem kommt die seltene homozygote Form der FH in einer Häufigkeit von 1:250.000 bis 1:360.000 vor⁷. Die FH zählt somit weltweit zu den häufigsten monogenen Erkrankungen (Abb. 2).

In ca. 85-90% der Fälle verursacht eine LDL-R Mutation und in 5-10% eine Mutation des APOB-100 Gens die FH. Seltener Mutationen betreffen das PCSK9-Gen oder andere Gene, wie APOE und

Abkürzungen:

FH – familiäre Hypercholesterinämie

HoFH – homozygote familiäre Hypercholesterinämie

HeFH – heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

LDL-C – low-density lipoprotein Cholesterin

PCSK9 – Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

STAP1 – Signal Transducing Adaptor Family Member 1

ARH – autosomal rezessive Hypercholesterinämie

LJ – Lebensjahr

ANGPTL3 – Angiotensin-like protein 3

STAP1⁸. Eine weitere, sehr seltene Form der FH ist die autosomal rezessive Hypercholesterinämie (ARH), die durch eine Mutationen im LDL-R-Adaptor-Protein-1 verursacht wird⁹.

Man unterscheidet zwischen homozygoter (HoFH), heterozygoter (HeFH) und heterozygot compound (cHeFH) Formen der FH. Bei heterozygoten Patienten wird meistens eine LDL-Erhöhung bis 450 mg/dl beobachtet, wohingegen homozygote Patienten LDL-Werte bis >1000 mg/dl aufweisen können⁶. Kinder mit heterozygot compound Mutation gleichen dem phänotypischen Erscheinungsbild der homozygot Erkrankten. Typische klinische Zeichen einer FH, Xanthome und Xanthelasmen, entstehen durch eine Cholesterinspeicherung in der Haut (Abb. 3)^{11,12}. Allerdings sind diese Anzeichen nur bei etwa 15% der Fälle sichtbar¹³.

Die homozygote Form der FH führt häufig zu einer sehr frühen Entwicklung von atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Generell kann bereits in frühen Jahren der Erkrankung eine er-

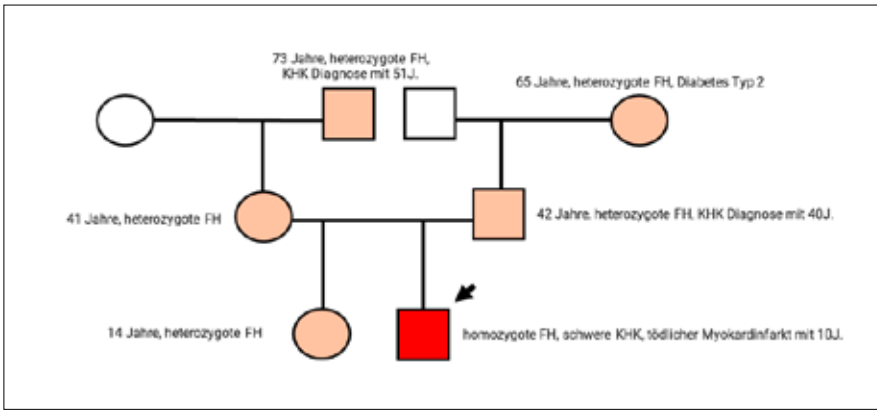


Abb. 1: Fallbeispiel aus der Lipidambulanz im Campus Virchow der Charité: Stammbaum einer betroffenen Familie. Der Patient (rot) war von HoFH betroffen und ist mit 10 Jahren an einem Myokardinfarkt verstorben (Quelle: Lipidambulanz Charité Campus Virchow). KHK: koronare Herzerkrankung, FH: familiäre Hypercholesterinämie.



Abb. 3: Fallbeispiel: ausgeprägten Xanthomen bei einem 10-jährigen Kind mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Quelle: Lipidambulanz Charité Campus Virchow).

höhte Intima-Media Dicke festgestellt werden¹⁴. Fallberichte beschreiben jedoch auch tödliche Myokardinfarkte bei Kindern schon vor dem vierten Lebensjahr (LJ)^{15,16}. Deutschland, Österreich und Italien verzeichneten in Folge einer HoFH zwischen 2010 und 2013 vier Todesfälle bei Kindern unter dem fünften LJ¹⁷.

Auch die HeFH ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in jüngeren Jahren verbunden (Abb.4). Obwohl die familiäre Hypercholesterinämie zu den häufigsten monogenen Erkrankungen zählt und bereits im Kindesalter zu arteriosklerotischen Veränderungen führen kann (50% der betroffenen erwachsenen Männer und 30% der Frauen entwickeln eine koronare Herzerkrankung bis zum 60ten LJ), wird diese Erkrankung nur selten erkannt¹¹.

Eine frühzeitige Diagnose einer FH im Kindesalter, oder im Idealfall bereits bei der Geburt, könnte dazu beitragen, die Prognose betroffener Kinder und deren Eltern bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse zu verbessern¹⁴. Insbesondere bei Kindern mit homozygoter FH, die bereits im Alter von 3-5 Jahren einen Herzinfarkt erleiden können, erscheint dies unerlässlich. Medikamentöse Interventionen mit Statinen sind in den letzten Jahren auch im Kindesalter gut untersucht und können den Progress einer arteriosklerotischen Erkrankung aufhalten¹⁸ (Tab. 1)

FH-Therapie im früheren Alter

Laut der s2k-Leitlinie sollten Kinder und deren Eltern eine Beratung und Schulung zur Optimierung der Lebens-

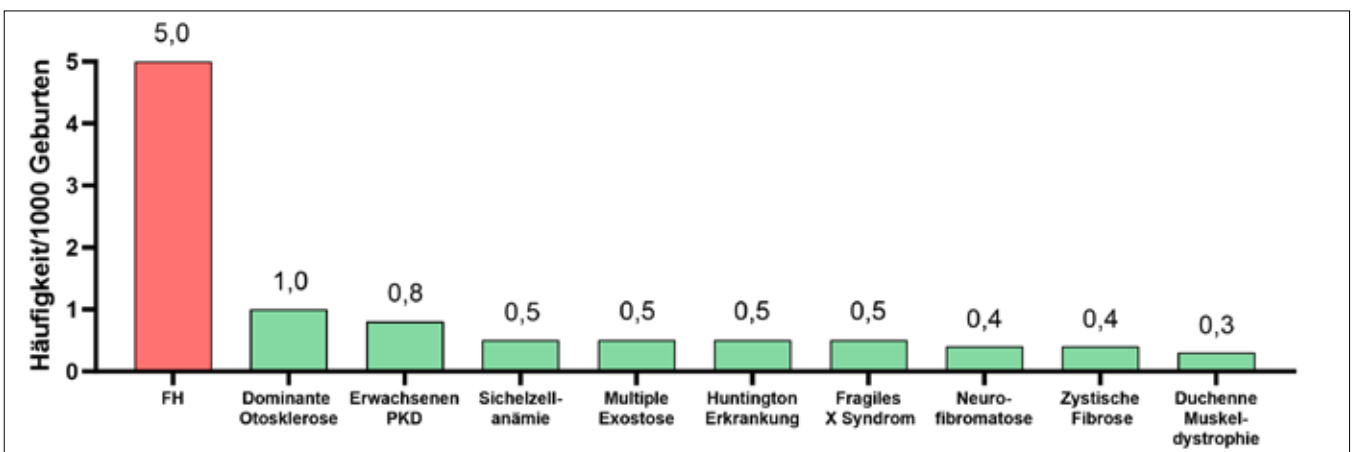


Abb. 2: Die Häufigkeit der genetischen Erkrankungen pro 1000 Geburten (modifiziert nach Wiegman et al.¹⁰). FH ist mit einer Inzidenz 5:1000 die häufigste genetische Erkrankung.
FH: familiäre Hypercholesterinämie, PKD: polyzystische Nierenerkrankung

gewohnheiten erhalten²⁰. Der Einsatz von cholesterinsenkenden Medikamenten ist bereits gut untersucht und weist eine sehr gute Verträglichkeit, auch im Kindesalter auf. So sind für die Behandlung von Kindern Statine bereits ab dem 6. LJ zugelassen (Tabelle 1)²⁰⁻²², ebenso Lipidsenker wie Ezetimib (ab dem 10.LJ) und monoklonale Antikörper (monoklonale Antikörper gegen PCSK9 ab 12.LJ)²². Des Weiteren können Kindern mit Anionenaustauscherharzen wie Cholestyramin und Colestipol therapiert werden^{22,23}.

Bei stark betroffenen Kindern können die oben genannte Therapien ggf. auch früher eingesetzt werden ("off-label-Use" im Elternkonsens)^{24,25}. Die Evidenz für eine frühzeitige lipidsenkende Therapie verstärkte sich in den letzten Jahren und Jahrzehnten. Innovative Therapieansätze wie der Einsatz von ANGPTL3-Hemmern^{26,27}, Lomitapide²⁸ oder die einmalige CRISPR-Basen-Editierungstherapie²⁹⁻³² gegen PCSK9 stellen vielversprechende Möglichkeiten dar, diese Patient*innen frühzeitig zu therapieren und arteriosklerotische Veränderungen hinauszuzögern oder gar zu vermeiden.

Neugeborenen screening auf FH: aktuelle Lage und Voraussetzungen

Im Rahmen des routinemäßigen Neugeborenen-Screening Panels werden in Deutschland derzeit 15 verschiedene angeborene Stoffwechsel- und Hormonstörungen untersucht. Dazu bekommt das Kind einen kleinen Stich in die Ferse. Die Blutropfen fängt ein „Löschpapier“ auf. Die Wilson und Jungner-Kriterien für das Neugeborenen-Screening³⁸ fordern folgende Kriterien:

- die zu testenden Erkrankungen sind bedeutend
- die Pathophysiologie und der Krankheitsverlauf sind hinreichend bekannt
- die Krankheiten sind manifest und behandelbar
- die Prognose der Erkrankungen kann durch frühe Therapie deutlich verbessert werden
- die Erkrankungen können in frühen Stadien identifiziert werden

Darüber hinaus erfordert es ein geeignetes und validiertes Test- oder Untersuchungsverfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität.

Tabelle 1: Übersicht über Statine zur Behandlung der FH bei Kindern^{21,22}.

Statin	Zugelassen ab dem Alter (LJ)	Dosis (tgl.)
Atorvastatin	10	10-80 mg
Rosuvastatin	6	6-9. LJ: 5-10 mg 10-17. LJ: 5-20 mg
Simvastatin	10	10-40 mg
Pravastatin	8	8-13. LJ: 10-20 mg 14-18. LJ: 10-40 mg
Fluvastatin	9	20-80 mg

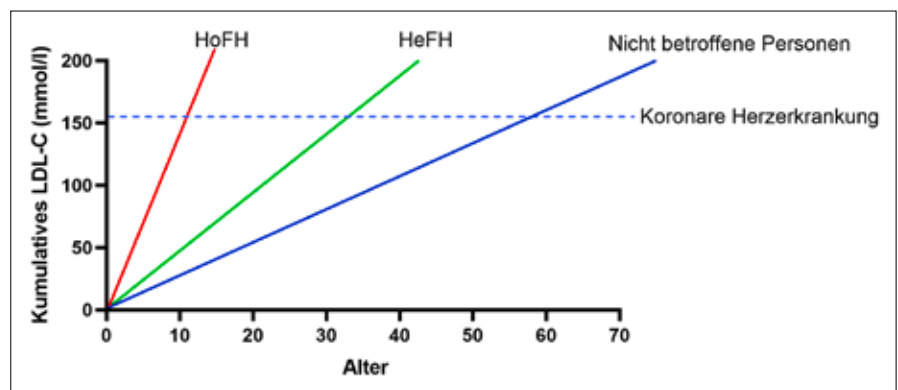


Abb. 4: Kumulative LDL-Exposition bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und nicht betroffenen Personen. Modifiziert nach Nordestgaard et al¹⁹. HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie, HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie.

Diese einem Neugeborenen-Screening vorausgesetzten Anforderungen sind für die FH bereits erfüllt, da der Pathomechanismus der Atherosklerose belegt ist, seit Jahrzehnten intensiv erforscht wird und es in diesem Fachbereich einen soliden Kenntnisstand gibt. Eine frühe Identifizierung der Atherosklerose ist mittels nicht-invasiven und strahlenfreie bildgebenden Verfahren gut möglich³⁹. Zudem stehen heute ausreichende Therapieoptionen zur optimalen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit FH zur Verfügung. Um das Screening bei Neugeborenen und Säuglingen zu etablieren, wurde die Analyse von Lipoproteinen aus getrockneten Blutflecken („dry blood spots“) erfolgreich getestet und in mehreren Studien validiert⁴⁰. In Ländern wie den Niederlanden und Slowenien wurde das Screening auf FH bereits auf nationaler Ebene als Teil der routinemäßigen Untersuchung implementiert^{36,37}. In Deutschland besteht nach den aktuellen S2K-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen ab dem 2ten Lebensjahr die Möglichkeit zu einem „selektiven“

Screening, falls anamnestische Hinweise eine FH vorliegen. Hierzulande ist ein generelles Neugeborenen-Screening bisher nicht vorgesehen²³. Das Screening auf FH ist im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung U9 ab 5 Jahren empfohlen, aber noch nicht flächendeckend durchgeführt²³. Den Nutzen eines generellen Screenings im Alter von 5 bis 14 Jahre untersucht aktuell die Vroni-Studie. Kinder mit einem LDL>130 mg/dl sollen in dieser Studie eine genetische Untersuchung auf FH erhalten³⁵. Bei einem positiven Ergebnis erfolgt die Aufklärung und weitere Behandlung der FH durch die Kinder- und Jugendärzte. In einem zweiten Schritt werden die Eltern, Großeltern und Geschwister der betroffenen Kinder kontaktiert und auch auf erhöhtes LDL-C untersucht und ggf. behandelt.

Möglicher Nutzen eines flächendeckenden Neugeborenen-Screenings auf FH

Durch das in den aktuellen S2K-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendli-

chen empfohlene Vorgehen besteht die Limitation, dass nicht alle Kinder erfasst werden können. Dies gilt insbesondere dann, wenn bei den Eltern noch keine arteriosklerotische Erkrankung diagnostiziert wurde (junge Eltern) oder eine Familienanamnese nicht möglich ist. Dagegen bietet ein Neugeborenen-Screening die Möglichkeit sämtliche Kinder aus allen sozialen Schichten am Beginn des Lebens auf FH zu untersuchen und die erforderlichen Maßnahmen rechtzeitig durchzuführen. Dies ist ein sehr günstiger Zeitpunkt, um auch die potenziell betroffenen Eltern zu erreichen, die noch gar nichts von ihrem kardiovaskulären Risiko wissen.

Obwohl die Diagnose für betroffene Eltern zunächst eine „ungünstige“ Nachricht sein kann, bietet sie doch die Chance für sofortige Therapie und damit Aussicht auf eine erfolgreiche Prävention. Die Eltern sollten im weiteren Lebensverlauf bezüglich ihrer angeborenen Fettstoffwechselstörung an ein Kompetenzzentrum für derartige Erkrankungen (Lipidambulanz) angebunden werden. Außerdem kann der Lebensstil der gesamten Familie ab sofort auf ein gesundes Verhalten bezüglich der Ernährung, Verzicht auf Nikotinkonsum und sportliche Aktivitäten umstellen.

Eine aktuelle Umfrage an Eltern von Kindern, bei denen entweder eine FH oder eine genetische Erkrankung im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings

diagnostiziert wurde, zeigte, dass ein großes Interesse an einem Neugeborenen-Screening seitens der Eltern besteht.⁴¹ Der Hauptgrund dafür war der Wunsch nach der Diagnose des Kindes, sowie der Chance zur Umsetzung von Veränderungen im Lebensstil. Diese Ergebnisse werden durch das kürzlich in Mecklenburg-Vorpommern durchgeführte Neugeborenen-Screening unterstützt, welches eine 99,9%ige Responserate zeigte und ebenfalls ein großes Interesse der betroffenen Eltern widerspiegelte. Es ist erkennbar, dass hierdurch eine große Erreichbarkeit aller sozialen Schichten möglich ist. Dies ist im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung U9 ab 5 Jahren aktuell nicht flächendeckend möglich²³. Neben diesen Untersuchungen, die auf eine gute Akzeptanz eines Neugeborenen-Screening auf FH hindeutet, könnte durch den Zugang zur präventiver Versorgung künftig einer Kostenreduktion im Gesundheitswesen erwartet werden, wie es bereits in anderen Ländern belegt wurde^{42,43}. Das frühzeitige Erkennen dieser Erkrankung in allen sozialen Schichten, sowie die frühzeitige Intervention mittels Lebensstiloptimierung oder durch medikamentöse Therapie wäre bei betroffenen Kindern und deren Angehörigen möglich. Auch könnten seltene und schwere Formen (HoFH), die bereits vor dem Erreichen des Erwachsenenalters das Risiko eines potenziell lebensbedroh-

lichen Myokardinfarktes haben, erkannt und individuell behandelt werden. Es ist geplant, ein solches Projekt im Rahmen des Friede Springer - Cardiovascular Prevention Center Charité (FS-CPC Charité) in Berlin durchzuführen. Die betroffenen Familien sollen in dieser Langzeitbeobachtung umfassend aufgeklärt und begleitet werden, um zu zeigen, dass sich eine frühzeitige Manifestation der Arteriosklerose vermeiden lässt.

Fazit

Bei der FH handelt es sich um die weltweit häufigste genetisch bedingte Erkrankung. Der Beitrag schildert Ätiologie, Genetik und Klinik bis hin in die Folgeschäden durch diese Erkrankung. Zur frühzeitigen Erkennung der Erkrankung wird die Einbeziehung in das bereits in Deutschland bestehenden Stoffwechselscreening empfohlen.

Die Literaturverweise können beim Verlag angefordert werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Umidakhon Makhmudova
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30 (Hauptgebäude
Behandlungsbau, Haus VB)
12200 Berlin

Red.: RS

IMPRESSUM

KINDER-UND JUGENDARZT

Zeitschrift des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V.

Begründet als „der kinderarzt“ von Prof. Dr. Dr. h.c. Theodor Hellbrügge (Schriftleiter 1970 – 1992).

Im Titel und in unseren Artikeln verwenden wir das „generische Maskulinum“: Kinder- und Jugendarzt.

ISSN 1436-9559

Herausgeber: Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V.

Geschäftsstelle des BVKJ e. V.:

Mielenforster Str. 2, 51069 Köln,
Tel.: (0221) 68909-0, E-Mail: bvkJ.buero@uminfo.de.

Verantw. Redakteure (V.i.S.d.P.) für „Berufsthemen“, „BVKJ Aktuell“ und „Magazin“: Prof. Dr. Ronald Schmid, Josef-Neumeier-Str. 18, 84503 Altötting, Tel.: (08671) 8855800, E-Mail: praxis@schmid-altoetting.de; Christa Becker, Brabanter Str. 7, 50674 Köln, Tel.: (0221) 514534, E-Mail: becker@kon-texte.de

Verantw. Redakteure (V.i.S.d.P.) für „Fortbildung“: Prof. Dr. Hans-Iko Huppertz, Prof.-Hess-Kinderklinik, St.-Jürgen-Str. 1, 28177 Bremen, Tel.: (0170) 5821842, E-Mail: hihuppertz@hotmail.de (Fe-

derführend); Prof. Dr. Peter H. Höger, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Liliencronstr. 130, 22149 Hamburg, Tel.: (040) 67377-202, E-Mail: p.hoeger@khh-wilhelmstift.de; Prof. Dr. Klaus-Michael Keller, DKD HELIOS Klinik Dr. Horst Schmidt Kliniken, Ludwig-Erhard-Str. 100, 65199 Wiesbaden, Tel.: (0611) 432127, Fax: (0611) 43522130, E-Mail: klaus-michael.keller@helios-gesundheit.de

Verantw. Redakteur für Koordinationsfragen:

Prof. Dr. Ronald Schmid

Die abgedruckten Aufsätze geben nicht unbedingt die Meinung des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V. wieder. – Die Herstellerinformationen innerhalb der Rubrik „Nachrichten der Industrie“ erscheinen außerhalb des Verantwortungsbereichs des Herausgebers und der Redaktion des „Kinder- und Jugendarztes“ (V.i.S.d.P. Christiane Kermel, Hansisches Verlagskontor GmbH, Lübeck).

Druckauflage 11.800

lt. IVW II 2023

Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen

Redaktionsausschuss: Prof. Dr. Peter H. Höger, Hamburg, Prof. Dr. Hans-Iko Huppertz, Bremen, Prof. Dr. Klaus-Michael Keller, Wiesbaden, Christa Becker, Köln, Prof. Dr. Ronald Schmid, Altötting, und zwei weitere Beisitzer.

Verlag: Hansisches Verlagskontor GmbH, Konrad-Adenauer-Str. 4, 23558 Lübeck, Tel.: (04 51) 70 31-01 – Anzeigen: Hansisches Verlagskontor GmbH, 23547 Lübeck, Christiane Kermel (V.i.S.d.P.), Fax: (0451) 7031-280, E-Mail: ckermel@schmidt-roemhild.com – Redaktionsorganisation: Petra Tristram, Tel.: (0201) 8130-309,

Fax: (0201) 8130-108, E-Mail: petra.tristram@verlag-beleke.de – Layout: Grafikstudio Schmidt-Römhild, Marc Schulz, E-Mail: mschulz@schmidt-roemhild.com – Druck: Schmidt-Römhild, Lübeck – „KINDER- UND JUGENDARZT“ erscheint 12 mal jährlich (am 15. jeden Monats) – Redaktionsschluss für jedes Heft 8 Wochen vorher, Anzeigenschluss am 15. des Vormonats.

Anzeigenpreisliste: Nr. 57 vom 1. November 2023

Bezugspreis: Einzelheft € 13,00 zzgl. Versandkosten, Jahresabonnement € 127,80 zzgl. Versandkosten (€ 7,80 Inland, € 19,50 Ausland). Abonnements laufen 12 Monate und sind mit einer Frist von vier Wochen vor Laufzeitende kündbar. Nach Ablauf der anfänglichen Vertragslaufzeit erfolgt eine unbefristete Verlängerung des Abonnements, das dann jederzeit mit einer Frist von 4 Wochen gekündigt werden kann. Jede Kündigung bedarf zu ihrer Wirksamkeit der Textform (Post, Fax, E-Mail).

Für Mitglieder des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V. ist der Bezug im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Für unverlangt eingesandte Manuskripte oder Unterlagen lehnt der Verlag die Haftung ab.

Hinweise zum Urheberrecht: www.kinder-undjugendarzt.de

© 2023. Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Bearbeitung in elektronischen Systemen.