

# **Screening auf Familiäre Hypercholesterinämie (FH) im Kindesalter**

## Stellungnahme zum Referentenentwurf des „Gesunde-Herz-Gesetzes“

Veronika Sanin und Heribert Schunkert

Die politischen Rahmenbedingungen für ein frühkindliches Lipidscreening mit Fokus auf die Familiäre Hypercholesterinämie, wie sie im Gesetzesentwurf vom 14.06.2024 beschrieben werden, sind ein Meilenstein in Richtung Prävention von Herzkreislauferkrankungen. Basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen sowie klinischer und epidemiologischer Daten erlauben wir uns einige Anmerkungen, insbesondere hinsichtlich des optimalen Screeningzeitpunktes und dem Ablauf der Untersuchungen.

### **Teilnahmerate und Erreichbarkeit**

Die Teilnahmerate an der J1, die um das 13. Lebensjahr stattfindet, liegt bei lediglich 20-40%.<sup>(1)</sup> Im Gegensatz dazu beträgt die Teilnahmerate an der U9 (60. und 64. Lebensmonat) 98%. Bei Durchführung des Screenings für eine genetisch-bedingte Familiäre Hypercholesterinämie könnte somit bei der U9 eine umfassende Identifikation von Betroffenen gewährleistet werden.

### **Genetische und physiologische Determination der LDL-Cholesterinwerte im Kindesalter**

Es gibt physiologische Schwankungen des Cholesterins im Zusammenhang mit Wachstum und Entwicklung. Im Kindesalter sind die LDL-Cholesterinwerte (LDL-C) hauptsächlich genetisch determiniert und weniger durch Ernährung und hormonelle Einflüsse beeinflusst. <sup>(2)</sup> Damit lässt sich anhand der LDL-Cholesterinmessung bei der U9 eine genetisch-bedingte Hypercholesterinämie leichter diskriminieren. Eine LDL-C Messung um das 13. Lebensjahr (J1) erhöht das Risiko falsch-negativer Ergebnisse. Laut einer großen Metaanalyse liegt das ideale Screeningalter unter Berücksichtigung der höchsten Detektionsrate bei niedrigster falsch positiv Rate, zwischen dem 1 und 9. Lebensjahr. <sup>(5)</sup>

### **Praktische Aspekte: Wie soll das Screening erfolgen?**

Im Gesetzesentwurf wird nicht konkret definiert, wie das Screening praktisch umgesetzt werden soll. Die Rede ist von standardisierten Fragebögen zur Risikoerfassung. Aus dem Gesetzesentwurf geht nicht hervor um welche Art von Fragebögen (validiert?) es sich handelt oder ob klinische Scores zur Diagnostik herangezogen werden. Hierzu möchten wir basierend auf dem aktuell gültigen wissenschaftlichen Kenntnisstand Stellung beziehen.

Die klinische Diagnose FH im Kindesalter stellt eine Herausforderung dar, da allgemein etablierte Scores, wie sie bei Erwachsenen Anwendung finden, im Kindesalter nicht validiert sind. Bei Erwachsenen kann die Diagnose FH auf der Grundlage klinischer Diagnosekriterien gestellt werden, zu denen ein erhöhter LDL-C-Spiegel, eine klinische Anamnese vorzeitiger kardiovaskulärer Erkrankungen, eine Familienanamnese von Hypercholesterinämie und/oder kardiovaskulären Erkrankungen sowie klinische Zeichen (einschließlich Sehnen-Xanthome und Arcus lipoides der cornea) gehören. Da Kinder weder frühe Symptome oder körperliche Zeichen aufweisen eignen sich ausschließlich Fragebögen oder Scores nicht für die Diagnostik einer FH. Im slowenischen universellen FH Screeningprogramm zeigten beispielweise nur 41% der Kinder mit genetisch gesicherter FH auch eine positive Familienanamnese für eine koronare Herzerkrankung.<sup>(15)</sup>

Obwohl sich im Kindesalter die LDL-C Werte bei FH von denen bei Nicht-Betroffenen unterscheiden, kann allein aufgrund der LDL-C Werte noch kein Rückschluss auf das Zugrundeliegen einer Mutation geschlossen werden. Die Wirksamkeit einer medikamentösen LDL-C Senkung wurde allerdings bei Kindern gezeigt, die eine FH aufgrund einer genetischen Variante hatten. Bedeutsam ist dabei, dass bei Mutationen im LDL-Rezeptor Gen – zusätzlich zu den Effekten des erhöhten LDL-C – eine Verdopplung des Risikos für den Herzinfarkt beobachtet wird. <sup>(16)</sup>

In der aktuell durchgeführten VRONI Studie (Bayern und im Norden Deutschlands) <sup>(17)</sup> wurden über 23.000 Kinder auf FH gescreent. In einem ersten Schritt werden die LDL-C Werte bestimmt und bei Werten über der 95. Perzentile wird eine molekulargenetische Diagnostik angeschlossen. Bei 1% (230) aller Kinder konnte eine monogene Ursache nachgewiesen werden. Mit diesem zweistufigen Vorgehen

(Labor und Genetik) kann eine nahezu 100%ige Detektionsrate erzielt werden. (18) Darüber hinaus zeigt eine aktuelle Datenauswertung aus der bayerischen VRONI-Studie, dass durch die alleinige Berücksichtigung von LDL-C Werten und klinischen Kriterien etwa die Hälfte der FH-Kinder nicht diagnostiziert würden. (unpublished data) D.h. die molekulargenetische Analyse gilt zurecht als Goldstandard in der Diagnose einer FH. Zudem bietet die genetische Testung entscheidende Vorteile für die Diagnose und das Management dieser Erkrankung: präzise Diagnostik, Risikostratifizierung und Prognoseeinschätzung, Einleitung spezifischer therapeutischer Maßnahmen und Kaskadenscreening. Dabei ist die gezielte Familienuntersuchung (Kaskadentestung) besonders kosteneffektiv und hilft, weitere Betroffene innerhalb einer Familie zu identifizieren und frühzeitig zu behandeln. (19, 20)

In therapeutischer Hinsicht weisen genetische Informationen auf die Notwendigkeit einer intensiveren Lipidsenkung hin, insbesondere bei Kindern, bei denen frühzeitige Interventionen das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse signifikant reduzieren können. (6) Die genetische Testung hat somit direkte Auswirkungen auf die klinische Entscheidungsfindung und verbessert das Management von FH-Patienten durch personalisierte Behandlungsansätze.

Aufgrund dieser Rationale empfiehlt eine internationale Expertengruppe (21) die molekulargenetische Untersuchung als Standardverfahren zur Identifizierung von FH- Patienten. Weitere Daten aus der VRONI Studie zeigen eine große Akzeptanz für die genetische Testung, über 98 % der Eltern stimmten einer genetischen Analyse zu.

### **Frühzeitige Therapie**

Bereits bei jungen Kindern und Jugendlichen mit FH wurde in der Bogalusa Heart Study eine Erkrankung aortaler und koronarer Gefäße nachgewiesen. (4) Autopsien hatten bereits frühzeitig bei allen beginnende Atherosklerosestadien wie Fettstreifen (fatty streaks) in der Aorta und bei 50% in den Koronargefäßen gezeigt. Statine gelten im Kindesalter als effektiv und sicher (6) und sind teilweise bereits ab dem sechsten Lebensjahr zugelassen (Rosuvastatin). Ab einem Alter von 10 Jahren können alle Statine verordnet werden. Damit kann frühzeitig eine verminderte Progression (7) und auch eine Regression der Intimamedia-Dicke (IMT) erreicht werden. (8) Früh diagnostizierte und behandelte Kinder haben ein niedriges kardiovaskuläres Risiko, vergleichbar dem von Kindern ohne FH. Es gilt das Prinzip umso Früher, desto besser.

Zudem müssen Lebensstilveränderungen und gesundheitsfördernde Verhaltensweisen bereits in der frühen Kindheit implementiert werden, um langfristig gefestigt zu werden. Kinder entwickeln in jungen Jahren ihre grundlegenden Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten, die sie oft ein Leben lang beibehalten. Dabei werden präpubertäre Kinder weniger von externen Einflüssen wie Peer Pressure und sozialen Medien beeinflusst als Jugendliche im Alter von 13 Jahren. (9)

### **Kaskadenscreening und Familienberatung**

Ein frühzeitiges Screening ermöglicht gleichzeitig eine frühzeitige Identifizierung und Behandlung betroffener Familienangehöriger durch Kaskadenscreening. In Deutschland liegt das Durchschnittsalter der Eltern von 5-jährigen Kindern typischerweise zwischen 30 und 35 Jahren (Deutsches Statistisches Bundesamt, Zitat). Mit einem FH-Screening zur U9 könnten damit auch betroffene Eltern rechtzeitig erfasst und behandelt werden. Würden ein Kaskadenscreening 8 Jahre später durchgeführt werden, haben viele Eltern mit FH bereits ihr erstes Koronarereignis erlebt, da es bei FH Patienten im Durchschnitt bereits im Alter von 38,4 Jahren zu einem kardiovaskulären Ereignis kommt. (10)

### **Fazit**

Die hohe Teilnehmerate, die physiologischen Determinanten der LDL-C Werte im Kindesalter, die Vorteile einer frühzeitigen Diagnose und Therapie auch auf langfristige gesundheitsfördernde Verhaltensweisen sprechen für eine Implementierung des FH-Screenings zur U9. Diese Faktoren tragen wesentlich zur langfristigen Verbesserung der kardiovaskulären Gesundheit von FH-betroffenen Kindern und ihrer Familien bei und leisten gesundheitsökonomisch einen wesentlichen Beitrag zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Insgesamt bietet die genetische Diagnostik bei FH einen erheblichen Mehrwert, indem sie eine frühzeitige und genaue Diagnosestellung ermöglicht, das Management der Krankheit optimiert und präventive Maßnahmen gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen unterstützt.

## Referenzen

1. Berlin RKI. Inanspruchnahme der Früherkennungsuntersuchungen für Kinder in Deutschland – Querschnittsergebnisse aus KIGGS-Welle 2. *Journal of Health Monitoring* 2018.
2. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(6):791-803.
3. Balder JW, Lansberg PJ, Hof MH, Wiegman A, Hutten BA, Kuivenhoven JA. Pediatric lipid reference values in the general population: The Dutch lifelines cohort study. *Journal of clinical lipidology*. 2018;12(5):1208-16.
4. Berlin RKI. Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2009.
5. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *Bmj*. 2007;335(7620):599.
6. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1547-56.
7. Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagne C, et al. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation*. 2017;136(4):359-66.
8. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114(2):307-10.
9. González Moreno A, Molero Jurado MDM. Healthy Lifestyle in Adolescence: Associations with Stress, Self-Esteem and the Roles of School Violence. *Healthcare (Basel)*. 2023;12(1).
10. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021;398(10312):1713-25.
11. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *The American journal of cardiology*. 1993;72(2):171-6.
12. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Bmj*. 1991;303(6807):893-6.
13. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med*. 2004;4(1):59-65.
14. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl*. 2011;12(2):221-63.
15. Klančar G, Grošelj U, Kovač J, Bratanič N, Bratina N, Trebušak Podkrajšek K, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(11):1250-7.
16. Zhang Y DJ, Bellows BK, Khera AV, Liu J, Balte PP, Oelsner EC, Amr SS, Lebo MS, Nagy A, Peloso GM, Natarajan P, Rotter JJ, Willer C, Boerwinkle E, Ballantyne CM, Lutsey PL, Fornage M, Lloyd-Jones DM, Hou L, Psaty BM, Bis JC, Floyd JS, Vasani RS, Heard-Costa NL, Carson AP, Hall ME, Rich SS, Guo X, Kazi DS, de Ferranti SD, Moran AE. Familial Hypercholesterolemia Variant and Cardiovascular Risk in Individuals With Elevated Cholesterol. *JAMA Cardiol* Jan 2024
17. Sanin V, Schmieder R, Ates S, Schlieben LD, Wiehler J, Sun R, et al. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. *Eur J Public Health*. 2022;32(3):422-8.
18. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal*. 2015;36(36):2425-37.
19. Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries SE. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart*. 2011;97(14):1175-81.
20. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, 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. *European heart journal*. 2013;34(45):3478-90a.
21. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(6):662-80.