

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Fass dir ein Herz:

**Österreichweites Register- und
Screeningprojekt für Familiäre
Hypercholesterinämie**

Dieplinger H, Hanauer-Mader G

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2017; 24

(7-8), 163-165

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf



Fass dir ein Herz: Österreichweites Register- und Screeningprojekt für Familiäre Hypercholesterinämie

H. Dieplinger, G. Hanauer-Mader

■ Kurzfassung

Das Register für Familiäre Hypercholesterinämie (FH) soll dazu beitragen, den Diagnose- und Behandlungsstatus von FH-Betroffenen zu verbessern, um damit kardiovaskulären Erkrankungen – immerhin Todesursache Nr. 1 in Österreich und den westlichen Industrieländern – vorzubeugen. Nach wie vor ist leider weder in der breiten Bevölkerung noch in der Ärzteschaft hinlänglich bekannt, dass eine nicht-therapierte FH mitunter bereits im frühen Alter zu Atherosklerose und in der Folge zu kardiovaskulären Erkrankungen führen kann. Ausgehend von einem Indexpatienten sollen mittels Kaskadenscreening Verwandte ersten und zweiten Grades untersucht und bei vorliegender FH präventiv behandelt werden.

■ Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in Österreich sowie in anderen westlichen Industrienationen dar. Trotzdem gibt es bislang in den meisten dieser Länder keine flächendeckenden Initiativen zur frühzeitigen Identifizierung von Personen mit sehr hohem Risiko für Myokardinfarkt & Co. Es ist wissenschaftlich untermauert, dass LDL-Cholesterin auf molekularer wie zellulärer Ebene an der Pathogenese der Atherosklerose beteiligt ist, die den klassischen kardiovaskulären klinischen Endpunkten wie Myokardinfarkt und Schlaganfall zugrunde liegt [1]. Epidemiologische Studien zeigen übereinstimmend eine Korrelation in der Höhe des Serum-LDL-Cholesterins mit Myokardinfarkt und kardiovaskulären Todesfällen [2]. Studien mit Mendel'scher Randomisierung konnten nachweisen, dass die genetisch determinierte Regulation des LDL-Cholesterins mit klinischen kardiovaskulären Ereignissen, insbesondere dem Risiko für Myokardinfarkte, korreliert [3].

■ Familiäre Hypercholesterinämie

Bereits in den 1970er-Jahren legten **Joseph Goldstein** und **Michael Brown** mit ihren bahnbrechenden Erkenntnissen zur Aufnahme von LDL-Partikeln über Rezeptor-vermittelte Endozytose nicht nur den Grundstein für unser Verständnis eines damals völlig neuen zellbiologischen Vorganges der Aufnahme von Liganden über Zellmembranen [4], sondern klärten damit auch den molekulargenetischen und zellulären Mechanismus auf, der bei den meisten von FH betroffenen Personen für diese Stoffwechselstörung verantwortlich ist, näm-

lich Mutationen im LDL-Rezeptorgen [5]. Im Jahr 1985 wurden die beiden herausragenden Wissenschaftler dafür mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet. Mittlerweile sind > 1700 verschiedene Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen bekannt, die zu verschiedenen starken Ausprägungen von FH führen und für ca. 75 % aller FH-Fälle verantwortlich sind [6, 7]. Die restlichen 25 % werden durch Mutationen im Gen für Apolipoprotein B (dem Trägerprotein für LDL-Cholesterin und damit Hauptligand des LDL-Rezeptors), PCSK9, LDL-Rezeptor-Adapter-Protein (LDLR-AP) sowie Mutationen in noch unbekannten Genen verursacht. Die klassische Form der FH folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, eine Ausnahme sind die seltenen Mutationen im LDLR-AP, die autosomal-rezessiv vererbt werden. Die extrem hohe Anzahl an FH-Mutationen erklärt auch, warum die meisten homozygoten FH-Patienten eigentlich compound-heterozygot sind (d. h. 2 verschieden mutierte Allele tragen); Ausnahmen bilden natürlich Patienten aus Kulturen mit häufiger Konsanguinität der Eltern (in Österreich haben fast alle bisher bekannten homozygoten FH-Patienten einen Migrationshintergrund).

FH ist mit einer Prävalenz von 1:500–1:250 eine der häufigsten monogenen Stoffwechselstörungen und ist, bedingt durch die reduzierte oder defekte Clearance von LDL-Partikeln, durch eine Erhöhung vor allem von LDL-Cholesterin im Serum gekennzeichnet (LDL-Cholesterin bei Heterozygoten 190–450 mg/dl, bei Homozygoten > 400 mg/dl), die, wie oben beschrieben, Ursache frühzeitiger kardiovaskulärer Ereignisse ist [8]. Diese Ereignisse (Myokardinfarkte, Schlaganfälle etc.) können bei unbehandelter homozygoter FH zu Todesfällen bereits im Kindes- und Jugendalter führen. In Österreich, wie auch in vielen anderen Ländern, ist FH bedauerlicherweise stark unterdiagnostiziert. Wenn man von einer geschätzten Prävalenz von ca. 1:250 bis 1:300 ausgeht, sind in Österreich bis zu 30.000 Personen von FH betroffen.

Aufgrund der vorliegenden Prävalenzdaten, dem Wissen über den Mechanismus der Entstehung von FH und der seit 30 Jahren möglichen (und seit Kurzem durch die Entwicklung neuer Lipidsenker dramatisch verbesserten) kurativen Behandlungsmöglichkeit von FH, ist es nahezu unverständlich, dass die meisten Länder – und Österreich ist eines davon – über keine oder nur höchst unvollständige Registerdaten verfügen. Über 90 % der von FH Betroffenen wissen nichts von ihrem Risiko – sie sind weder diagnostiziert noch adäquat therapiert.

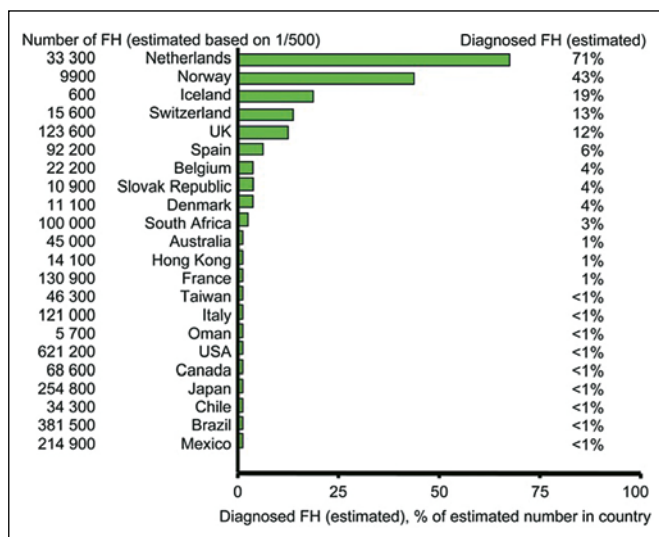


Abbildung 1: Familiäre Hypercholesterinämie – unterdiagnostiziert und untertherapiert in der Allgemeinbevölkerung. Übersetzt aus [10] © The Author 2013, open access (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). **Links:** Die aufgrund einer Prävalenzrate von 1:500 angenommene Anzahl an Betroffenen. **Rechts:** Anteil der bereits diagnostizierten Betroffenen. Österreich fehlt in der Abbildung völlig, weil es bisher keine belastbaren Zahlen gibt.

Eine Ausnahme in Europa sind die Niederlande, in denen bereits seit über 20 Jahren ein landesweites FH-Register aufgebaut wird und die betreffend Erfassung der FH weltweit an der Spitze stehen [9, 10] (Abb. 1).

■ FH-Screening und Etablierung eines österreichweiten Registers

Die Diagnose FH wird in den meisten Fällen erst nach dem Auftreten schwerer Folgeerkrankungen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder notwendigen Bypass-Operationen gestellt. Eine frühzeitige Therapie mittels Cholesterinsenker kann jedoch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verringern. Im Rahmen eines Kaskadenscreenings können, ausgehend von einem betroffenen Indexpatienten, Verwandte ersten und zweiten Grades untersucht und nach erfolgter Diagnose frühzeitig präventiv behandelt werden.

In anderen europäischen Ländern wurden bereits erfolgreich Präventionsprogramme in Form von Kaskadenscreening etabliert. Diesem Beispiel folgt nun auch Österreich. Federführend ist dabei die Österreichische Atherosklerosegesellschaft (AAS), die unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Hans Dieplinger ein Pilotprojekt – vorerst im Raum Wien, Graz und Innsbruck – initiiert hat. Das Projekt sieht ein Kaskadenscreening und den Aufbau eines landesweiten und flächendeckenden FH-Patientenregisters vor. Das Register kooperiert eng mit dem internationalen FH-Register der European Atherosclerosis Society (FH-SC) sowie weiteren europäischen Register-Initiativen (bspw. dem von Prof. Steve Humphries ins Leben gerufenen FH Pediatric Registry). Nach einer intensiven Vorbereitungsphase 2015 und 2016 in den Zentren Wien, Graz und Innsbruck soll das Projekt im Laufe des Jahres 2017 auf weitere Regionen Österreichs ausgeweitet werden. Breite Zustimmung fand das Projekt durch eine multidisziplinäre Arbeitsgruppe – darunter Humangenetiker, Internisten, Endokrinologen, Kardiologen, Labormediziner und Pädiater – bereits in der Planungsphase, wobei sich die Teilnehmerzahl laufend

Tabelle 1: DLCN-Punktescore zur klinischen Diagnose von FH. Übersetzt aus [World Health Organization. Familial hypercholesterolemia – Report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66346/1/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf). Zur Errechnung des Scores wird aus jeder der Kategorien Familienanamnese, Eigenanamnese, körperliche Untersuchung und LDL-C die höchste Punktzahl ermittelt. Die so ermittelte Summe ist der DLCN-Punktescore. Online steht ein einfach zu bedienendes Programm zur Berechnung zur Verfügung: www.fhscore.eu.

	Kriterium	Punkte
Familienanamnese	Verwandter ersten Grades mit frühzeitiger KVE oder LDL-C > 95. Perzentile	1
	Verwandter ersten Grades mit Xanthomen oder Arcus lipoides oder Kinder unter 18 Jahren mit LDL-C > 95. Perzentile	2
Anamnese	frühzeitige KHK	2
	frühzeitige CVE oder PAVK	1
Untersuchung	Sehnenxanthome	6
	Arcus lipoides (< 45 Jahre)	4
LDL-C	> 328 mg/dl (> 8,5 mmol/L)	8
	250–328 mg/dl (6,5–8,4 mmol/L)	5
	193–259 mg/dl (5,0–6,4 mmol/L)	3
	155–193 mg/dl (4,0–4,9 mmol/L)	1
Genetik	Mutationsnachweis	8
	sichere FH	Score > 8
	wahrscheinliche FH	Score 6–8
	mögliche FH	Score 3–5
	keine Diagnose	Score < 3

erhöht. Gerade den Pädiatern kommt eine besondere Bedeutung zu, da die frühe Diagnose von FH betroffenen Kindern eine spezielle Risikominimierung für kardiovaskuläre Ereignisse im Erwachsenenleben nach sich zieht.

Bei der Durchführung des Kaskadenscreenings und dem Aufbau des Patientenregisters sind niedergelassene Ärzte und Spezialambulanzen unerlässlich. Deshalb werden diese teils durch Studienassistenten, Ärzte- wie auch Publikumsmedien und weitere Multiplikatoren angesprochen und auf das Registerprojekt aufmerksam gemacht. Ärzte sollen anhand der vorliegenden Laborwerte und der Familienanamnese ihrer Patienten mittels des sogenannten Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCN, Tab. 1) mögliche FH-Betroffene identifizieren und anhand von Ein- und Ausschlusskriterien gegebenenfalls in die Studie einschließen.

Patienten müssen mindesten zwei der Einschlusskriterien erfüllen. Diese umfassen eine LDL-Cholesterin-Konzentration > 190 mg/dl, eine Gesamtcholesterin-Konzentration > 290 mg/dl, frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankung, Sehnenxanthome, nahe Verwandte mit Hypercholesterinämie oder frühem Myokardinfarkt. Nach Einschluss werden die Patienten von den Studienassistenten zur Familien- und Eigenanamnese befragt. Gemeinsam mit den Patienten sollen mögli-

cherweise ebenfalls betroffene Verwandte identifiziert werden. Der Patient wird gebeten, diese Verwandten über die Studie zu informieren und erhält Informationsmaterial über die Erkrankung und das Projekt. Eine direkte Ansprache der Verwandten durch die Studienassistenten erfolgt nicht. Die FH-Diagnose wird beim Indexpatienten und bei den untersuchten Verwandten (auf freiwilliger Basis) mittels genetischer Analyse abgesichert. Dabei werden die Gene für den LDL-Rezeptor, ApoB-100, PCSK9 und LDLR-AP untersucht und die Patienten erhalten eine Rückmeldung über die Diagnose und Behandlungsoptionen. Die Entscheidung über weitere diagnostische Maßnahmen und Therapieänderungen trifft in allen Fällen der behandelnde Arzt. Bis dato wurde der Studie das positive Votum der Ethikkommissionen in Wien, Graz und Innsbruck erteilt. Weitere Regionen folgen im Laufe der nächsten Monate. Das Projekt wird in Kooperation mit der österreichischen FH-Patientenorganisation FHchol Austria sowie weiteren Organisationen wie dem Österreichischen Herzfonds durchgeführt und bis dato von Industriepartnern (Amgen, Sanofi-Aventis, Pfizer, AOP Orphan Pharmaceuticals) finanziell unterstützt. Weitere Unterstützungen durch öffentliche Förderstellen in den diversen Bundesländern wie auch auf EU-Ebene werden angestrebt.

■ Zusammenfassung

- Familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist unterdiagnostiziert und untertherapiert, obwohl gut erforschte und nebenwirkungsarme Medikamente zur Verfügung stehen.
- FH steht in kausalem Zusammenhang mit frühzeitigen atherosklerotischen Veränderungen, die in der Folge zu koronarer Herzerkrankung und verwandten Pathologien führen können.
- Mit dem Aufbau eines FH-Registers in Österreich soll der Versorgungs- und Behandlungsstatus von FH-Patienten dokumentiert werden.
- Weitere betroffene Verwandte ersten und zweiten Grades sollen mittels Kaskadenscreening detektiert werden.
- Die Akzeptanz eines Screenings außerhalb der onkologischen Thematik soll beurteilt werden.

- Die Diagnoserate für FH soll mittelfristig von < als 2 % auf 20 % gesteigert werden.
- Eine echte Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen soll durch möglichst frühe Diagnose – optimal bereits im Kindesalter – und mit adäquater Therapie erreicht werden.
- Langfristig kommt es zu einer Entlastung des öffentlichen Gesundheitssystems, dem hohe Kosten durch Folgeerkrankungen und Arbeitsausfälle erspart werden.

Literatur:

1. Custodis F, Laufs U. [LDL-Cholesterol--Is there an „LDL hypothesis“?]. Dtsch Med Wochenschr 2015; 140: 761–4.
2. Kannel WB, et al. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. Ann Intern Med 1971; 74: 1–12.
3. Burgess S, et al. Using multivariable Mendelian randomization to disentangle the causal effects of lipid fractions. PLoS One 2014; 9:e108891.
4. Brown MS, Goldstein JL. Expression of the familial hypercholesterolemia gene in heterozygotes: mechanism for a dominant disorder in man. Science 1974; 185: 61–3.
5. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. J Biol Chem 1974; 249: 5153–62.
6. Hobbs HH, et al. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: Mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet 1990; 24:133–70.
7. Leigh SE, et al. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. Ann Hum Genet 2008; 72: 485–98.
8. Hopkins PN, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5: S9–17.
9. Besseling J, et al. Screening and treatment of familial hypercholesterolemia - Lessons from the past and opportunities for the future (based on the Anitschkow Lecture 2014). Atherosclerosis 2015; 241: 597–606.
10. Nordestgaard BG, et al. Familial hypercholesterolemia 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: 3478–90.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Hans Dieplinger
 Österreichische Atherosklerosegesellschaft, c/o Institut
 für Genetische Epidemiologie, Medizinische Universität
 Innsbruck
 A-6020 Innsbruck, Schöpfstraße 41
 E-Mail: hans.dieplinger@aas.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)