

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Familiäre Hypercholesterinämie –
Epidemiologie, Diagnostik und
Therapie // Familial
Hypercholesterolaemia –
Epidemiology, Diagnostics and
Therapy**

Krychtiuk KA, Speidl WS

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2017; 24

(7-8), 153-159

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

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

Familiäre Hypercholesterinämie – Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

K. A. Krychtiuk, W. S. Speidl

Kurzfassung: Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine häufige, autosomal dominante Erbkrankheit aufgrund einer Mutation des Gens für den LDL-Rezeptor, Apolipoprotein B oder PCSK9 und führt schon in der Kindheit zu deutlich erhöhten LDL-Cholesterinwerten. Patienten mit FH haben ein sehr großes Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen. Die größte Schwierigkeit derzeit ist die rechtzeitige Diagnose und frühzeitige Einleitung einer intensiven lipidsenkenden Therapie zur Erreichung der Zielwerte. Genetische Testung und Kaskadenscreening tragen dazu bei, dass möglichst viele Patienten rechtzeitig identifiziert und behandelt werden können. Neben der Kombinationstherapie mit

hochdosierten Statinen und Ezetimib stehen nun auch die PCSK9-Hemmer Alirocumab und Evolocumab als hochwirksame Therapeutika zur Verfügung.

Schlüsselwörter: Familiäre Hypercholesterinämie, FH, Atherosklerose, Statine, PCSK9-Hemmer

Abstract: Familial Hypercholesterolaemia – Epidemiology, Diagnostics and Therapy. Familial hypercholesterolaemia (FH) is an autosomal dominant genetic disorder associated with markedly elevated levels of LDL-cholesterol caused by mutations of the genes encoding for the LDL-re-

ceptor, apolipoprotein B or PCSK9. Patients with FH show an increased risk of premature cardiovascular disease. The biggest challenge to date is diagnosing the disease early to start intense lipid-lowering therapy in order to reach treatment goals. Genetic testing and cascade-screening helps to identify patients and to start treatment in time. Beside the combination therapy with high dose statins and ezetimibe, the PCSK9-inhibitors alirocumab and evolocumab are highly effective therapeutics for this patient group. **J Kardiologie 2017; 24 (7–8): 153–9.**

Key words: familial hypercholesterolaemia; FH; atherosclerosis; statins; PCSK9 inhibitors

■ Einführung

Als familiäre Hypercholesterinämie (FH) wird eine autosomal dominant vererbte genetische Stoffwechselstörung bezeichnet, welche durch erhöhte Low Density Lipoprotein- (LDL-) Werte gekennzeichnet ist [1, 2]. Mutationen in 3 unterschiedlichen Genen können ursächlich für die Ausbildung einer FH sein, dies betrifft die Gene für den LDL-Rezeptor (LDL-R), das Apolipoprotein B (ApoB) sowie die Pro-Protein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) [3]. Der resultierende klinische Phänotyp dieser weit über 1000 beschriebenen Mutationen ist durchaus variabel. Zu unterscheiden ist in der Praxis primär zwischen der heterozygoten Form der FH (heFH) mit LDL-Werten typischerweise zwischen 200 und 400 mg/dL, sowie der homozygoten Form (hoFH) mit LDL-Werten von > 600 mg/dL [4]. Unbehandelt kommt es typischerweise bei Patienten mit heFH zur klinischen Ausprägung einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung in der 4. Lebensdekade bei Männern, bzw. in der 5. Dekade bei Frauen, bei hoFH bereits in der Kindheit bzw. in den frühen Zwanzigern [5]. Während die schwere, homozygote Form der FH erfreulicherweise eine sehr seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von rund 1:1.000.000 ist, handelt es sich bei der heterozygoten Form um eine vermutlich häufige Erkrankung mit geschätzten Prävalenzraten von rund 1:200–1:500. Umgelegt auf Österreich bedeutet dies, dass in diesem Land je nach Schätzungen rund 20.000–40.000 Patienten mit heterozygoter FH leben, von denen jedoch nur ein kleiner Bruchteil (rund 1 %) diagnostiziert ist. Wenn man sich vor Augen führt, dass die KHK-Inzidenz bei diesen Patienten rund 8-fach erhöht ist und die mittlere Lebenserwartung selbst in einem gut therapierten, diagnostizierten Kollektiv rund 61 Jahre beträgt, wird die Tragweite dieser

Erkrankung sowie die Notwendigkeit der Aufklärung, richtigen Zuweisung sowie Diagnosestellung ersichtlich [5, 6].

■ Pathophysiologie

Wie bereits in der Einführung dargestellt, können Mutationen in 3 unterschiedlichen Genen, welche für die Proteine LDL-R, ApoB sowie PCSK9 kodieren, ursächlich mit der Ausbildung einer FH in Verbindung gebracht werden, mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Phänotyp (Abb. 1).

LDL-Rezeptor

In rund 2/3 der Fälle sind Mutationen im Gen für den LDL-R verantwortlich zu machen, welcher auf der Hepatozyten-Oberfläche exprimiert wird und über die Bindung an ApoB an der LDL-Oberfläche einen Komplex mit dem LDL-Partikel bildet, welches schließlich internalisiert wird [7, 8]. Mehr als 1700 LDL-R-Mutationen sind beschrieben und können unterschiedliche funktionelle Konsequenzen nach sich ziehen, wie z. B. eine Reduktion der LDL-Bindungskapazität oder auch eine mangelhafte Internalisierung des LDL-LDL-R-Komplexes [9]. In jedem Fall führen diese Mutationen zu einer verminderten LDL-Aufnahme und damit einhergehend zu deutlich erhöhten LDL-C-Plasma-Werten.

Apolipoprotein B

Deutlich seltener, in rund 15 % der Fälle, sind Mutationen im Gen für ApoB verantwortlich, welche in einer reduzierten Bindungskapazität an den LDL-R resultieren [10]. Dies führt zu einer herabgesetzten LDL-Aufnahme und damit zu einem deutlichen Anstieg an zirkulierendem LDL-C. Eine Mutation im ApoB zeigt typischerweise die klinisch mildeste Verlaufsform verglichen mit Mutationen im LDL-R- oder PCSK9-Gen.

Pro-Protein Convertase Subtilisin/Kexin 9

Die Beschreibung einer „gain-of-function“-Mutation im PCSK9-Gen als genetische Ursache für FH hat rasch das internationale Interesse an diesem Protein im Hinblick auf sei-

Eingelangt und angenommen am 20. April 2017, Pre-Publishing Online am 15. Mai 2017

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc.-Prof. PD Dr. Walter Speidl, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: walter.speidl@meduniwien.ac.at

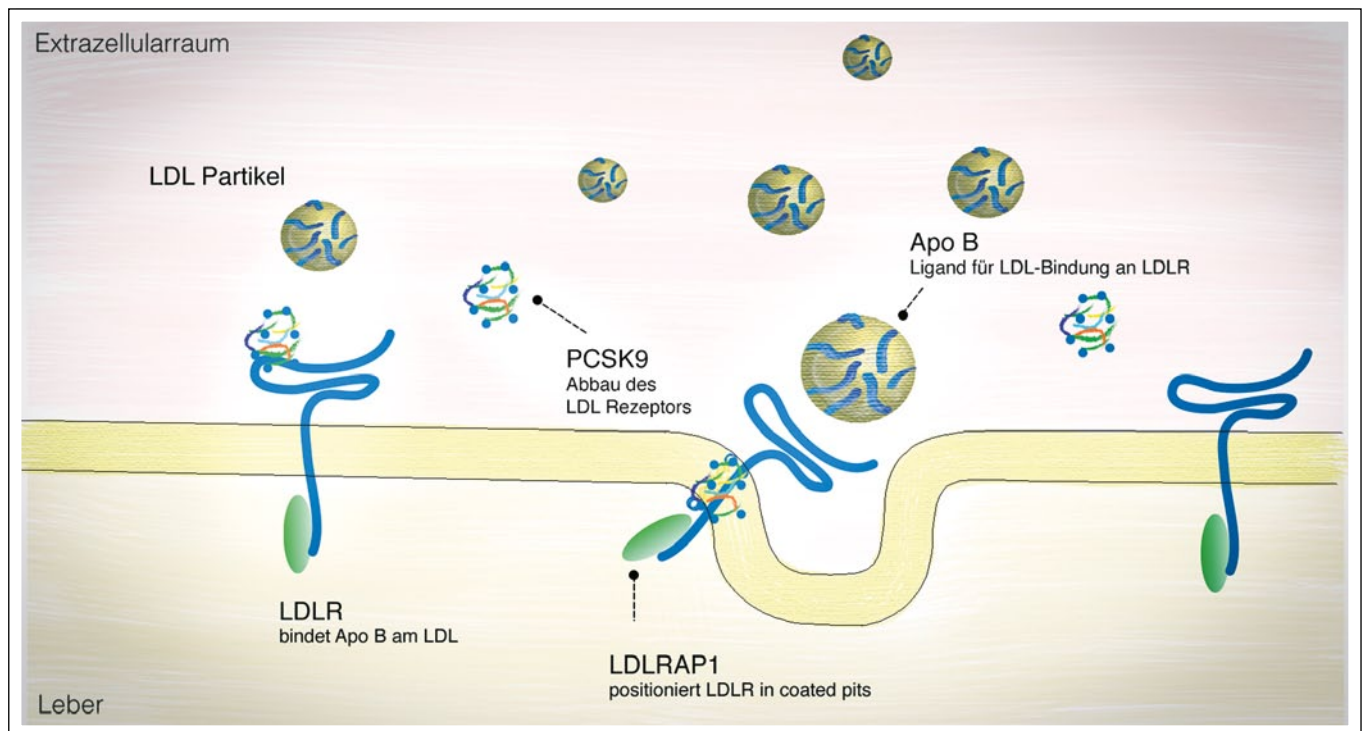


Abbildung 1: Schematische Übersicht über die Physiologie der LDL-Cholesterin-Aufnahme in Hepatozyten sowie die bei der familiären Hypercholesterinämie betroffenen Proteine. © S. P. Kastl

ne Rolle im Lipidstoffwechsel, aber auch als mögliches Therapieziel geweckt [11]. Es konnte gezeigt werden, dass unter physiologischen Bedingungen nach Internalisierung des LDL-LDL-R-Komplexes, der LDL-R nach Abtrennung des LDL-C wieder an die Zelloberfläche befördert wird, um weitere LDL-Partikel aufzunehmen. PCSK9 reguliert den LDL-Cholesterinspiegel, indem es an den LDL-R bindet und somit dieser gemeinsam mit dem LDL-Partikel im Lysosom abgebaut wird [12]. Wenn weniger LDL-R an der Zelloberfläche exprimiert werden, wird weniger LDL in die Hepatozyten aufgenommen und die intrazelluläre Cholesterinkonzentration sinkt. Dies führt zu einer vermehrten endogenen Cholesterinproduktion und steigenden LDL-Plasmaspiegeln. Eine „gain-

of-function“-Mutation führt also dazu, dass weniger LDL-R an der Hepatozyten-Oberfläche zur Verfügung stehen, wodurch es zu einem Anstieg an zirkulierendem Plasma LDL-C kommt [13]. Die Mutation im PCSK9-Gen ist jedoch noch deutlich seltener als jene im ApoB-Gen.

LDL-Receptor Adapter Protein 1

Eine „loss-of-function“-Mutation im LDL-R-Adapter-Protein 1- (LDLRAP1-) Gen führt zu der sehr seltenen autosomal rezessiven Form der FH [14, 15]. LDLRAP1 ist in der Endozytose des LDL-R involviert, weshalb bei Patienten mit der oben beschriebenen Mutation die LDL-R-Internalisierung gestört ist, was zu einer Störung im LDL-C-Katabolismus und erhöhten zirkulierenden LDL-C-Plasma-Werten führt.

Polygenetische Formen

In den meisten Studien konnte nur bei 60–70 % der Patienten mit klinisch diagnostizierter FH eine monogenetische Mutation nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass entweder andere, bisher nicht identifizierte Gene eine Rolle spielen, oder dass eine polygenetische Ursache besteht. So konnte kürzlich etwa in Fällen ohne nachgewiesener monogenetischer Ursache eine polygenetisch ausgelöste FH diagnostiziert werden, beschrieben als Summe mehrerer von insgesamt 12 das LDL erhöhenden Allelen [16]. Ist jedoch eine monogenetische Ursache nachweisbar, bedeutet dies ein massiv erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK). Khera et al. konnten vor Kurzem bei 37.933 Teilnehmern in 12 Studien zeigen, dass Patienten mit einem LDL-Cholesterinspiegel > 190 mg/dl und einer nachweisbaren Mutation für eines der 3 bei autosomal dominanter familiärer Hypercholesterinämie betroffenen Gene, ein 3,3-faches KHK-Risiko hatten als Patienten mit einem LDL > 190 mg/dl ohne nachweisbare Mutation (Abb. 2). Dieses deutlich erhöhte Risiko trotz gleichem LDL-Spiegel lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, dass Mutation-

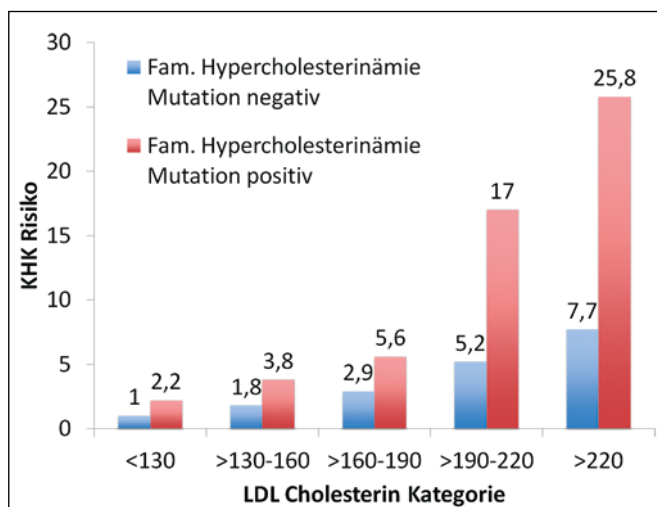


Abbildung 2: Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) je nach LDL-Cholesterinspiegel und Mutationsstatus für eines der 3 bei autosomal dominanter familiärer Hypercholesterinämie betroffenen Gene bei 37.933 Teilnehmern von 12 Studien. Als Referenzkategorie wurden die Personen mit einem LDL < 130 mg/dl ohne Mutation herangezogen. Auffallend ist, dass Mutation-positive Patienten bei gleichem LDL-Cholesterinspiegel ein 2,0–3,3-faches KHK-Risiko aufwiesen. Mod. nach [17]. © S.P. Kastl

positive Patienten schon als Kind und Jugendlicher deutlich erhöhte Cholesterinwerte aufweisen [17].

Epidemiologie

Historisch wurden Prävalenzraten von rund 1:500 für die heterozygote FH und 1:1.000.000 für die homozygote FH angegeben, welche jedoch, falls korrekt, in den meisten Teilen der Welt nicht diagnostiziert sind. Nachdem kardiovaskuläre Erkrankungen die führende Todesursache weltweit darstellen, kann vorsichtig davon ausgegangen werden, dass viele FH-Fälle alleine aufgrund der Masse an Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und typischen Risikofaktoren übersehen und somit vermutlich nicht ausreichend therapiert werden, trotz Vorhandensein konventioneller und neuer Therapiemethoden. Ein weiterer wichtiger Faktor ist schlichtweg das fehlende Bewusstsein für die Tragweite dieser genetisch determinierten lebenslangen LDL-Erhöhung, was auch z. B. durch das Fehlen einer ICD-Kodierung deutlich wird. Dieser Umstand erschwert auch korrekte Prävalenz-Schätzungen; da allerdings weltweit vermutlich < 1 % aller FH-Patienten diagnostiziert sind, würde auch dies die Prävalenz massiv unterschätzen. Einige wenige Staaten wie die Niederlande, Norwegen, Island, die Schweiz sowie Großbritannien und Spanien stechen hervor, mit den Niederlanden und Norwegen als Vorbildstaaten mit geschätzten 71 % bzw. 43 % diagnostizierten FH-Individuen. Allerdings sind auch diese Zahlen insofern nicht verlässlich, als dass die FH-Prävalenz in Norwegen nun mit 1:300 geschätzt wird, weshalb nicht 43 %, sondern eher 26 % der Individuen diagnostiziert sind.

Es gibt weltweit keine direkte Untersuchung der FH-Prävalenz in einem unkontrollierten Kollektiv, in einer dänischen Populations-Studie lag die Prävalenz der definitiven oder wahrscheinlichen FH laut Dutch Lipid Clinic Network (DLCN-) Kriterien (mehr dazu etwas weiter unten) bei 1:200. Die Prävalenzraten waren bei < 60-Jährigen bei Frauen und Männern ident, in der Gruppe der > 60-Jährigen waren jedoch mehr Frauen betroffen. Dies legt nahe, dass viele Männer mit FH bereits in einem Alter von < 60 Jahren verstorben sind.

Wenn man die kolportierten Prävalenzraten von 1:200–1:500 auf Österreich umlegt, muss von rund 20.000–40.000 Individuen ausgegangen werden, welche leider aufgrund fehlenden Bewusstseins, fehlender Aufklärung und fehlendem Wissen, aber auch fehlender Netzwerke drastisch unterdiagnostiziert und somit auch untertherapiert sind.

Klinik

Die Konsequenz der oben genannten genetischen Veränderungen ergibt sich in erster Linie in deutlich erhöhten Plasma-LDL-C-Werten, welche aufgrund der lebenslangen Erhöhung und Ablagerungen in Gefäßen, Haut, Sehnen zu typischen Folgeerkrankungen führen [18]. Einen ersten frühen Hinweis auf eine FH können deutlich erhöhte LDL-C-Werte

liefern, so sollte ein LDL-C von > 200 mg/dL die Aufmerksamkeit des behandelnden Arztes erregen. Neben der juvenilen atherosklerotischen Gefäßkrankheit, auf die weiter unten eingegangen wird, können Individuen mit jahrelang unbehandelter FH einige typische Veränderungen aufweisen, welche im klinischen Status ersichtlich sind. So führt beispielsweise eine LDL-Akkumulation in der Haut zu sogenannten Xanthomen, welche typischerweise die Sehnen in Ellenbogen, Händen und die Achillessehne betreffen. Eine weitere typische Hautveränderung sind Xanthelasma, dies sind Cholesterin-Ablagerungen um die Augen. Korneale Lipid-Ablagerungen werden als *Arcus corneae* bezeichnet [19].

Die lebenslang erhöhten LDL-Werte führen bei Patienten mit FH erwartungsgemäß zu frühzeitiger Ausprägung einer Aortenklappenstenose sowie atherosklerotischer Gefäßerkrankungen wie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) und allen voran natürlich der koronaren Herzkrankheit (KHK) [20–22]. So traten bei Männern in der Prä-Statin-Ära KHK-induzierte Beschwerden typischerweise in der 4. Lebensdekade auf, bei Frauen in der 5. Besonders in jungem Alter (zwischen 20 und 40 Jahren) zeigen heFH-Patienten eine 100-fach erhöhte KHK-Mortalität [1, 23]. In einem dänischen Kollektiv betrug die KHK-Prävalenz rund 33 %. Bei Patienten ohne Statintherapie war das Risiko, an einer KHK zu erkranken, 13x erhöht, Patienten mit Statintherapie wiesen ein rund 10x erhöhtes Risiko auf. Dies unterstreicht die suboptimale und meist verspätet begonnene Therapie [24]. Mit einem Alter von 50 Jahren erlitten bereits 50 % der FH-Patienten einen Myokardinfarkt, die mittlere Lebenserwartung beträgt selbst unter Statintherapie nur rund 61 Jahre [6]. Ausschlaggebend für diese dramatisch erhöhte Atherosklerose-Inzidenz im Vergleich zu Patienten mit vermutlich nicht-monogenetisch ausgelöster Hyperlipidämie ist die von Geburt an akquirierte LDL-Last über das gesamte Leben [25, 26]. Ähnlich wie es beim Rauchen schon lange üblich ist, die Packungsjahre zu berechnen, kann auch die kumulative lebenslange LDL-Last berechnet werden. Diese errechnet sich bei einem durchschnittlichen 55-jährigen Menschen mit rund 160 mmol (entspricht ca. 6,2 g) und ist normalerweise ausreichend für die Ausprägung einer KHK. Ein unbehandelter Patient mit heterozygoter FH erreicht diesen Wert typischerweise mit rund 35 Jahren, während eine frühzeitige, aggressive lipidsenkende

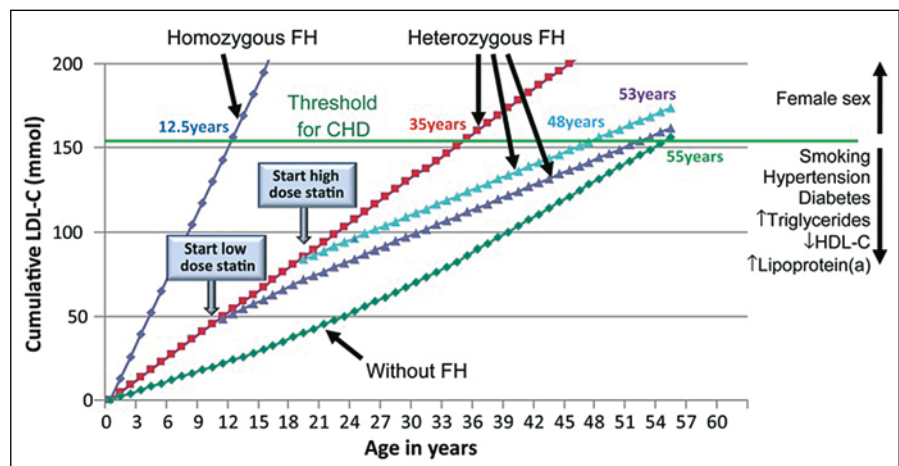


Abbildung 3: Das Prinzip der lebenslangen LDL-Last bei Patienten mit und ohne familiäre Hypercholesterinämie und der Einfluss einer frühzeitigen, aggressiven LDL-senkenden Therapie. Aus [5], open access (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

de Therapie bei einem Behandlungsbeginn im 18. Lebensjahr diese Schwelle z. B. auf 50 Jahre bzw. bei Therapiebeginn im 10. Lebensjahr auf 55 Jahre verschieben kann (Abb. 3). Ein unbehandelter Patient mit hoFH erreicht diesen Wert bereits mit rund 12,5 Jahren. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines sinnvollen Screenings und daraus ableitender aggressiver Therapie.

Für den behandelnden Kliniker ist es wichtig zu wissen, dass klassische Risikokalkulatoren wie die ESC-SCORE-Tafeln, aber auch der Framingham-Risk-Score bei Patienten mit FH das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen dramatisch unterschätzen und daher nicht angewandt werden sollen. Die klassischen Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus und weitere Lipidstoffwechselstörungen inklusive Lipoprotein(a)-Erhöhungen erhöhen dieses Risiko aber weiter und müssen daher umso aggressiver behandelt werden [27–30]. Patienten mit bekannter FH müssen auf jeden Fall in regelmäßiger kardiologischer Kontrolle stehen und es wird auch in den Leitlinien empfohlen, zur Risikoabschätzung großzügig bildgebende Verfahren einzusetzen.

Tabelle 1: Dutch Lipid Clinic Network-FH-Diagnosekriterien.

Kriterium	Punkte
Familienanamnese	Maximum: 2 Punkte
Verwandter 1. Grades mit vorzeitiger KHK (Männer < 55a, Frauen < 60a)	1
Verwandter 1. Grades mit LDL-C > 95. Perzentile (nach Alter/Geschlecht)	1
Verwandter 1. Grades mit tendinösem Xanthom und/oder Arcus corneae	2
Kind < 18 Jahre mit LDL > 95. Perzentile (nach Alter/Geschlecht)	2
Klinische Anamnese	Maximum: 2 Punkte
Patient mit vorzeitiger KHK (Männer < 55a, Frauen < 60a)	2
Patient mit vorzeitiger CAVK/PAVK (Männer < 55a, Frauen < 60a)	1
Körperlicher Untersuchungsbefund	Maximum: 6 Punkte
Patient mit tendinösem Xanthom	6
Patient mit Arcus corneae < 45a	4
LDL-Cholesterin	Maximum: 8 Punkte
> 325 mg/dL	8
251–325 mg/dL	5
191–250 mg/dL	3
155–190 mg/dL	1
< 155 mg/dL	
Molekulargenetische Untersuchung	Maximum: 8 Punkte
Krankheitsverursachende Mutation in LDLR, ApoB, PCSK9	8
FH-Score	Bedeutung
9–26	definitive FH
6–8	wahrscheinliche FH
3–5	mögliche FH
0–2	unwahrscheinliche 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].

■ Diagnose

Aufgrund der oben beschriebenen, schweren und früh ausgeprägten KHK bei FH-Patienten ist die korrekte Diagnosestellung unverzichtbar und setzt sich aus Familienanamnese, Klinik, Laborwerten und genetischen Tests zusammen [5]. Bisher konnten sich die Fachgesellschaften auf kein international gültiges Kriterien-Set einigen, die meist verwendeten sind die US-MEDPED-Kriterien, die britischen Simone-Broome-Kriterien sowie die in unseren Breitengraden hauptsächlich verwendeten Dutch Lipid Clinic Network- (DLCN-) Kriterien (www.fhscore.eu, Tab. 1) [23, 31, 32]. Die niederländischen Kriterien beinhalten Kriterien zur Familienanamnese des Patienten, welche eher niedrig gewichtet werden. Weiters wird eine juvenile KHK bzw. zerebrale oder periphere arterielle Verschlusskrankheit des Patienten bewertet, klinische Befunde wie Xanthome oder ein *Arcus corneae* haben ein starkes Gewicht in der Berechnung der FH-Wahrscheinlichkeit, ebenso wie zirkulierende LDL-Cholesterinwerte. Der molekulargenetische Nachweis der FH-Mutation wird naturgemäß ebenso zur Diagnosestellung herangezogen. Auf der Website www.fhscore.eu findet sich ein benutzerfreundliches Online-Tool für Ärzte, je nach erreichter Punkteanzahl wird die Diagnose der FH als definitiv, wahrscheinlich, möglich oder unwahrscheinlich angegeben. Die hier beschriebenen klinischen Kriterien zur Diagnosestellung sind einfach zu erheben, kostengünstig und als Screeningmethode geeignet. Zur Diagnose von Index-Patienten mit einem DLCN-Score von > 5, also wahrscheinlicher oder definitiver FH-Diagnose, und jenen mit klinischen Zeichen wie Xanthomen bzw. deutlich erhöhten LDL-Werten und juveniler KHK bzw. Familienanamnese für juvenile KHK sollte eine molekulargenetische Diagnosesicherung durchgeführt werden [5]. Der genetische Nachweis der FH-Diagnose sollte im Lichte der Erkenntnis, dass diese Patienten auch bei vergleichbaren LDL-C-Werten aufgrund der lebenslangen LDL-Last ein deutlich erhöhtes Risiko aufweisen, eine aggressive Lipid- und Risikofaktor-Therapie triggern [5]. Der Nachweis einer genetischen Mutation sollte in allen erstgradig Verwandten eine genetische Testung nach sich ziehen.

■ Screening

Aufgrund der verheerenden Auswirkungen einer verspäteten Behandlung erst nach Ausbildung einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung drängt sich ein FH-Screening im Sinne eines flächendeckenden Früherkennungsprogrammes förmlich auf. Bei österreichweit vermutlich rund 40.000 Betroffenen, welche meist erst nach Erstereignis und somit weit fortgeschrittener Erkrankung diagnostiziert werden, könnte ein Früherkennungsprogramm inklusive frühzeitiger Therapie-Initiierung nicht nur das Leid der Betroffenen selbst lindern, sondern wirtschaftlich und gesellschaftlich effizient sein. Die *Austrian Atherosclerosis Society* hat ein Pilotprojekt für ein österreichweites FH-Register gestartet. Ziel dieses Projekts ist es, ein sogenanntes Kaskadenscreening in 3 österreichischen Regionen zu etablieren und die Akzeptanz sowie Effektivität eines solchen Screenings zu testen. (mehr Informationen unter www.aas.at)

Kaskadenscreening bedeutet, dass ausgehend von einem diagnostizierten sogenannten Index-Patienten Verwandte 1. und

2. Grades untersucht und gegebenenfalls einer primär-präventiven Therapie zugeführt werden [33, 34]. Als Indexpatienten kommen je nach Definition jene mit einem Gesamtcholesterin von > 290–310 mg/dL oder einem LDL-Cholesterin von > 190–200 mg/dL in Frage. Im Falle einer bereits initiierten Therapie mit Statinen oder anderen Lipidsenkern sollte je nach Typ und Dosis der Medikation das LDL-Cholesterin rückgerechnet werden.

Für eine Übersicht über zu erwartende LDL-Reduktion im Rahmen einer Statintherapie wird auf den österreichischen Lipidkonsensus verwiesen [35]. Eine positive Familienanamnese für Hypercholesterinämie oder juvenile KHK in erstgradig Verwandten sollte zur Identifizierung eines Indexpatienten genauso wie typische klinische Befunde wie z. B. Sehnenxanthome, aber auch die Ausprägung einer juvenilen KHK herangezogen werden. Ein Familienstammbaum mit Informationen über LDL-Cholesterin-Werte und Ausprägung atherosklerotischer Gefäßerkrankung ist aufgrund der autosomal dominant vererbten Erkrankung eine große Stütze zur Evaluierung der Wahrscheinlichkeit einer FH. Im Falle der Identifizierung eines FH-Patienten sollten, wie oben bereits beschrieben, in einem ersten Schritt erstgradige und zweitgradige Verwandte hinsichtlich klinischer Anzeichen einer Lipidstoffwechselstörung gescreent werden. Ein solches, bereits 1994 in den Niederlanden eingeführtes Kaskadenscreening führte zur Diagnose von 33.000 FH-Fällen. Dort konnten über jeden diagnostizierten Indexpatienten im Durchschnitt 8 weitere Betroffene diagnostiziert werden, pro 100 Betroffene traten unter suffizienter Behandlung rund 26 Myokardinfarkte weniger auf.

Bei Patienten in der Akutphase nach einem Myokardinfarkt gilt es, eine wichtige Einschränkung zu beachten: So kommt es zu einer Reduktion zirkulierender Cholesterinwerte, welche sich nach rund 3 Monaten wieder normalisierten [36]. Der optimale Zeitpunkt zum Screening für Indexpatienten ist also rund 3 Monate nach MCI mit einer Rückrechnung der durch die bereits initiierte Statintherapie erreichten LDL-Reduktion.

Eine interessante, allerdings bisher nicht wissenschaftlich untersuchte Herangehensweise wäre ein Screening bereits kurz nach der Geburt z. B. im Rahmen von routinemäßig durchgeführten Immunisierungen [37]. Im Falle deutlich erhöhter LDL-C-Werte könnte dann ein umgekehrtes Kaskaden-Screening der Eltern durchgeführt werden. Da zirkulierende LDL-C-Werte bei Kindern mit genetisch nachgewiesener Mutation deutlich höher als bei gesunden Kindern sind, könnte dies eine interessante Screeningmethode darstellen [38].

LDL-Cholesterin-Zielwerte

Die „2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias“ [39] empfehlen folgende Zielwerte für Patienten mit FH:

Kinder: < 135 mg/dl

Erwachsene: < 100 mg/dl

Erwachsene mit KHK oder Diabetes mellitus: < 70 mg/dl.

Falls diese Zielwerte nicht erreicht werden können, wird eine maximal mögliche Senkung des LDL-Cholesterins durch eine Kombinationstherapie empfohlen. Diese Zielwerte gelten für heterozygote und homozygote FH, unabhängig vom Alter. Naturgemäß sind diese Zielwerte bei homozygoter FH nur extrem schwer zu erreichen. Leider zeigen Beobachtungsstudien auch, dass nur bei ca. 20–30 % der Patienten mit bekannter FH der Zielwert für LDL-Cholesterin erreicht wird.

Therapie

Abgesehen von lipidsenkender Therapie müssen alle Personen mit FH intensiv geschult werden, einen gesunden Lebensstil zu führen. Vor allem Nikotinabstinenz ist unabdingbar und soll mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln erreicht werden. Regelmäßige Bewegung soll genauso wie eine gesunde Ernährung selbstverständlich sein. Alle Personen mit FH sollen durch Ernährungsberater betreut werden. Das Hauptziel der Ernährungsberatung soll eine cholesterinarme Ernährung mit einem geringen Anteil an gesättigten Fettsäuren sein [39].

Eine cholesterinsenkende Therapie soll bei Erwachsenen unmittelbar nach Diagnose einer FH begonnen werden. Bei Kindern mit heterozygoter FH wird empfohlen, ab einem Alter von 8–10 Jahren eine medikamentöse Therapie einzuleiten [39]. Die zur Verfügung stehende Therapie ist Tabelle 2 zu entnehmen. Bei Erwachsenen soll eine Therapie mit der Maximaldosis eines hochpotenten Statins durchgeführt werden. Somit wird für alle Erwachsenen eine Therapie mit Atorvastatin 80 mg oder Rosuvastatin 40 mg empfohlen [5]. Für Statine gibt es eine breite Evidenz bei Patienten mit und ohne FH und es konnte gezeigt werden, dass bei FH-Patienten mit einer frühzeitigen Statintherapie das KHK-Risiko auf jenes der Normalbevölkerung gesenkt werden kann [40]. Da bei vielen FH-Patienten trotz maximaler Statintherapie die Zielwerte nicht erreicht werden, soll eine Kombinationstherapie mit dem Cholesterinabsorptionshemmer Ezetimib durchgeführt werden. Obwohl die Evidenz für FH-Patienten nicht sehr groß ist, wird diese Therapie aufgrund der geringen Nebenwirkungsrate von Ezetimib frühzeitig empfohlen. Mit die-

Tabelle 2: Cholesterinsenkende Therapie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie

Therapie	Dosierung	Wirkungsweise	Reduktion des LDL-Cholesterins
Atorvastatin	80 mg	Hemmung der HMG-CoA-Reduktase	45–55 %
Rosuvastatin	40 mg	Hemmung der HMG-CoA-Reduktase	45–55 %
Ezetimib	10 mg	Reduktion der Cholesterin-Absorption durch Hemmung des Niemann-Pick-C1-like-1-Protein	15–20 %
Colesevelam	4–6 x 625 mg	Gallensäuren-Komplexbildner	15–20 %
Evolocumab	140 mg s. c. 2-wöchentlich 420 mg s. c. monatlich	PCSK9-Hemmer	50–60 %
Alirocumab	75 mg, 150 mg s. c., 2-wöchentlich	PCSK9-Hemmer	50–60 %

ser Kombinationstherapie kann das LDL-Cholesterin um 60–70 % gesenkt werden [41].

Seit Kurzem sind die PCSK9-Hemmer Alirocumab und Evolocumab zur Therapie bei Patienten mit FH zugelassen. Beide Medikamente senken das LDL-Cholesterin zusätzlich zur Statintherapie um weitere 50–60 %. Beide Medikamente wurden auch in umfangreichen Studien bei Patienten mit FH getestet [42–44]. Kürzlich konnte auch gezeigt werden, dass eine Therapie mit Evolocumab zu einer Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte führt [45]. Somit stellt diese Substanzgruppe eine Revolution in der FH-Therapie dar. Eine Therapie mit einem PCSK9-Hemmer soll vor allem bei FH-Patienten mit KHK oder mit Statintoleranz durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer Familienanamnese für sehr frühe kardiovaskuläre Ereignisse, einem hohen LDL-Spiegel trotz Kombinationstherapie oder bei Patienten mit deutlich erhöhtem Lipoprotein(a) soll auch eine Therapie mit einem PCSK9-Hemmer erwogen werden [39]. Bei der homozygoten FH und bei sehr schweren Formen der heterozygoten FH bleibt weiterhin die LDL-Apherese die Therapie der Wahl, um das Langzeitüberleben zu verbessern [46]. Für weitere Details zur Therapie der homozygoten FH siehe das Positionspapier von Cuchel et al [4].

Zusammenfassung

Die FH ist eine häufige, autosomal dominante Erbkrankheit und führt schon in der Kindheit zu deutlich erhöhten LDL-Cholesterinwerten. Patienten mit FH haben ein sehr großes Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen. Die größte Schwierigkeit stellt zurzeit noch dar, dass die Erkrankung rechtzeitig diagnostiziert und frühzeitig eine ausreichend intensive lipidsenkende Therapie zur Erreichung der Zielwerte eingeleitet wird. Genetische Testung und Kaskadenscreening tragen dazu bei, dass möglichst viele Patienten rechtzeitig identifiziert und behandelt werden können. Neben der Kombinationstherapie mit hochdosierten Statinen und Ezetimib stehen nun die PCSK9-Hemmer Alirocumab und Evolocumab als hochwirksame Therapeutika zur Verfügung.

Interessenkonflikt

W. S. Speidl erhielt Honorare von Amgen, Sanofi und MSD. K. A. Krychtiuk: keiner.

Danksagung

Diese Arbeit wurde vom „Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research“ und vom „Verein zur Förderung der Forschung im Bereich Atherosklerose, Thrombose und vaskuläre Biologie“ unterstützt und gefördert. Wir bedanken uns bei Dr. Stefan P. Kastl für die graphische Gestaltung.

Literatur:

- Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013; 34: 962–71.
- Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis,

natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1–14.

- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: Genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature clinical practice. Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–25.

Fragen zum Text

- 1) Von welcher Prävalenzrate wird heute für die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie ausgegangen?
 - a) 1:20–1:50
 - b) 1:200–1:500
 - c) 1:2.000–1:5.000
 - d) 1:20.000–1:50.000
 - e) 1: 200.000–1:500.000
- 2) Welcher LDL-C-Zielwert sollte bei erwachsenen Patienten mit heterozygoter FH in der Primärprävention erreicht werden?
 - a) < 50 mg/dL
 - b) < 70 mg/dL
 - c) < 100 mg/dL
 - d) < 135 mg/dL
 - e) < 150 mg/dL
- 3) Welche der folgenden Parameter fließen in die Dutch Lipid Clinic Network Diagnose-Kriterien für FH ein?
 - a) LDL-Cholesterin
 - b) Tendinöses Xanthom
 - c) Familienanamnese
 - d) juvenile KHK
 - e) alle von a) bis d) genannten Kriterien

Lösung

4. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial H. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the European atherosclerosis society. *Eur Heart J* 2014; 35: 2146–57.

5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, et al. European Atherosclerosis Society Consensus P. 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: 3478–90.

6. Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: A registry-based study in Norway, 1992–2010. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001236.

7. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *New Engl J Med* 1976; 294: 1386–90.

8. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34–47.

9. Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbard CS, Humphries SE. Update and analysis of the university college London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet* 2008; 72: 485–98.

10. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, et al. Familial defective apolipoprotein b-100: Low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 6919–23.

11. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–6.

12. Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. *J Biol Chem* 2004; 279: 50630–8.

13. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grisham NV, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 514–23.

14. Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394–8.

15. Soutar AK, Naoumova RP, Traub LM. Genetics, clinical phenotype, and molecular cell biology of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1963–70.

16. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: A case-control study. *Lancet* 2013; 381: 1293–301.

17. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *JACC* 2016; 67: 2578–89.

18. Nemati MH, Astaneh B. Optimal management of familial hypercholesterolemia: Treatment and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 1079–88.

19. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009; 207: 311–7.
20. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: A huge association review. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 421–9.
21. Kroon AA, Ajubi N, van Asten WN, Stalenhoef AF. The prevalence of peripheral vascular disease in familial hypercholesterolemia. *J Intern Med* 1995; 238: 451–9.
22. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BV, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1438–43.
23. No authors listed. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific steering committee on behalf of the simon broome register group. *BMJ* 1991; 303: 893–6.
24. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: Prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3956–64.
25. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 791–803.
26. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. Discriminative ability of ldl-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: A cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic fh. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 354–9.
27. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345–361.
28. Wiklund O, Angelin B, Olofsson SO, Eriksson M, Fager G, et al. Apolipoprotein(a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1990; 335: 1360–3.
29. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (eacpr). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
30. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: Data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004; 256: 482–90.
31. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72: 171–6.
32. Civeira F, International Panel on Management of Familial H. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 173: 55–68.
33. Ademi Z, Watts GF, Pang J, Sijbrands EJ, van Bockxmeer FM, et al. Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: Evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 390–400.
34. Wonderling D, Umans-Eckenhausen MA, Marks D, Defesche JC, Kastelein JJ, Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in the netherlands. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 97–104.
35. Toplak H, Ludvik B, Lechleitner M, Dieplinger H, Foger B, et al. Austrian lipid consensus on the management of metabolic lipid disorders to prevent vascular complications: A joint position statement issued by eight medical societies. 2016 update. *Wien klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl 2): S216–228.
36. Ryder RE, Hayes TM, Mulligan IP, Kingswood JC, Williams S, Owens DR. How soon after myocardial infarction should plasma lipid values be assessed? *BMJ* 1984; 289: 1651–3.
37. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, et al. Paediatric screening for hypercholesterolemia in europe. *Arch Dis Child* 2012; 97: 272–6.
38. Vuorio AF, Turtola H, Kontula K. Neonatal diagnosis of familial hypercholesterolemia in newborns born to a parent with a molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3332–7.
39. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
40. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: A long term cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2423.
41. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
42. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, et al. Pcsk9 inhibition with evolocumab (amg 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (rutherford-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–40.
43. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, et al. Inhibition of pcsk9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (tesla part b): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–50.
44. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015; 36: 2996–3003.
45. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
46. Schmalldienst S, Banyai S, Stulnig TM, Heinz G, Jansen M, Horl WH, Derfler K. Prospective randomised cross-over comparison of three ldl-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000; 151: 493–9.

Richtige Lösungen: 1b, 2c, 3e

[!\[\]\(be6c423ea45b0b2f0cf48f01786576dc_img.jpg\) Zurück](#)

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