



FASS DIR EIN HERZ
SCREENING UND REGISTER FÜR
FAMILIÄRE HYPERCHOLESTERINÄMIE

Arztinformation zum Projekt

**Erstellung eines gesamtösterreichischen Registers zur Erfassung der
Familiären Hypercholesterinämie
Pilotprojekt Wien, Innsbruck und Graz**

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

die familiäre Hypercholesterinämie ist eine der häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen in der allgemein-ärztlichen Praxis. Die Störung im Cholesterinstoffwechsel betrifft ungefähr 1 von 300 Patienten und führt schon früh zu atherosklerotischen Erkrankungen. Leider wird sie in den meisten Fällen erst nach Auftreten von Herzinfarkten oder Schlaganfällen im jungen Alter diagnostiziert. In Österreich, wie in den meisten europäischen Ländern, gibt es bisher kein Früherkennungsprogramm für die Stoffwechselstörung, obwohl durch eine frühe Therapie das Risiko für schwere koronare Herzkrankheiten auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung abgesenkt werden kann. Dies wollen wir mit Ihrer Hilfe ändern.

Wir wollen mit unserem Projekt ein österreichweites Register für familiäre Hypercholesterinämie etablieren. Im Rahmen des Projektes sollen möglichst viele Patienten mit auffällig hohen LDL-Cholesterin Konzentrationen identifiziert, diagnostiziert und einer entsprechenden Therapie zugeführt werden. Ebenfalls betroffene Angehörige sollen angesprochen und einer entsprechenden Behandlung zugeführt werden. Die betroffenen Patienten werden zusätzlich zu ihrer Krankengeschichte, ihrem Ernährungsverhalten und ihrer Medikation befragt. Alle erhobenen Daten werden in einem Register zusammengeführt. Dadurch wird es erstmals möglich, die Prävalenz der Erkrankung in der österreichischen Bevölkerung abzuschätzen und den Versorgungsstatus der Patienten zu analysieren.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie bereit sind, bei dieser Studie mitzuwirken. Ihre Aufgabe dabei ist es, Patienten mit auffälligem Cholesterinwert unter Ihren Patienten zu identifizieren, diese anzusprechen und bei Teilnahmebereitschaft der Patienten einen Arztbogen mit Daten zum Patienten auszufüllen. Um Ihren Aufwand so gering wie möglich zu halten, kann die Befragung des Patienten auch durch eine unserer Studienassistentinnen erfolgen. Weitere Diagnostik und Therapie liegen in Ihrem eigenen Ermessen. Sie erhalten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 " für jeden Patienten mit ausgefülltem Arztbogen, der an der Studie teilnimmt.

Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit genommen haben, diese Arztinformation zu lesen.

Die Studie wird von der Austrian Atherosclerosis Society (AAS) mit freundlicher Unterstützung von Amgen GmbH und sanofi aventis GmbH durchgeführt.

Sie können uns wie folgt kontaktieren:

FH Register der Austrian Atherosclerosis Society (AAS)
c/o Dept. of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna
Lazarettgasse 14, Bauteil 25.2/6
1090 Wien

Univ.Prof. DDr. Christoph Binder
Projektleitung
Tel. +43-1-40400 73755
Fax: +43-1-40400 73588
E-Mail: christoph.binder@aas.at, christoph.binder@meduniwien.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Hans Dieplinger
Projektinitiative
Tel. +43 512 9003-70570
Fax: +43 512 9003-73510
Mobil: +43 650 507 3452
E-Mail: hans.dieplinger@aas.at, hans.dieplinger@i-med.ac.at

Gabriele Hanauer-Mader
Projektkoordination
Tel. +43 667 530 38 85
E-Mail: g.hanauer@aas.at, g.hanauer@aon.at

Familiäre Hypercholesterinämie – Ursache, Diagnostik und Therapie

Erbliche Stoffwechselstörungen werden oft nicht oder zu spät erkannt. Dabei sind sie weder selten noch harmlos. Denn etwa jeder 300ste Mensch in Österreich leidet an einer familiären Hypercholesterinämie (FH), die man heute auch als Autosomal Dominante Hypercholesterinämie (ADH) bezeichnet. Die Krankheit zählt zu den häufigsten genetischen Erkrankungen in der allgemeinärztlichen Praxis; sie geht mit einer Erhöhung der LDL-Konzentrationen im Blut und rasch fortschreitender Arteriosklerose einher. Wirklich symptomatisch wird sie meist erst mit Auftreten eines akuten Ereignisses (Myokardinfarkt, Schlaganfall).

Zwischen 5 und 10 Prozent aller Koronarkranken unter 55 Jahren sind von der heterozygoten FH betroffen. Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin (LDL-C) sind mit etwa 200 bis 350 mg/dl etwa doppelt so hoch wie bei Gesunden.

Bei Männern beträgt das kumulative Risiko für eine manifeste koronare Herzkrankheit 90 Prozent bis zum 60. Lebensjahr, bei Frauen 40 Prozent bis zum 60. Lebensjahr. Dies entspricht einem etwa 5-fach erhöhten Risiko gegenüber der Gesamtbevölkerung.

Wie bei anderen Erkrankungen mit dominantem Vererbungsmodus ist die Hälfte der Verwandten ersten Grades ebenfalls betroffen. Homozygote Patienten haben in der Regel LDL-Cholesterinwerte zwischen 650 bis 1000 mg/dl. Die koronare Herzkrankheit manifestiert sich häufig schon im ersten Lebensjahrzehnt, vereinzelt können Herzinfarkte bereits im zweiten Lebensjahr auftreten; etwa die Hälfte der Homozygoten erleidet vor Erreichen des 40. Lebensjahres einen tödlichen Herzinfarkt.

Die häufigste Ursache der FH ist eine Verminderung oder ein völliges Fehlen funktionstüchtiger LDL-Rezeptoren. Der Befund trug den Entdeckern Michael Brown und Joseph Goldstein, denen heute nicht nur Patienten mit FH, sondern mit Hypercholesterinämie auch anderer Ursachen ein längeres Leben verdanken, den Nobelpreis für Physiologie und Medizin ein. Später wurden weitere genetische Ursachen der FH gefunden. Sie betreffen die Gene für Apolipoprotein B oder PCSK9 (Proprotein Convertase/Subtilisin Kexin Typ 9).

Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt anhand der Klinik, klassischer Laborbefunde und mit molekulargenetischen Methoden. Eine FH ist wahrscheinlich, wenn der LDL-C Wert über 190 mg/dl beträgt, Sehnenxanthome vorliegen und die Hälfte der Verwandten ersten Grades ebenfalls erhöhtes LDL-C aufweisen.

Für die klinische Diagnose der FH gibt es Punktescores wie den Simone-Broome-Score oder den Score des Dutch-Clinic-Lipid-Networks (2). Bei letzterem werden Punkte für verschiedene Befunde vergeben (vgl.

Tabelle 1). Eine Diagnose gilt als sicher bei 8 und mehr Punkten, als wahrscheinlich bei 6 und 7 Punkten und als möglich bei 3 bis 5 Punkten.

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	
Sehnexanthome	6
Arcus lipoides (<45 Jahre)	4
LDL-C	
> 328 mg/dl	8
250-328 mg/dl	5
193-259 mg/dl	3
155-193 mg/dl	1
Genetik	
Mutatationsnachweis	8

**Einschlusskriterien für FH-Patienten per 13.5.2017 von der AG FH-Register festgelegt:
Erwachsene (ab 18 Jahren):**

Dutch Lipid Clinic Network Score muss angewendet werden: Patienten mit einem Score von ≥ 6 Punkten ("FH wahrscheinlich") gelten klinisch als FH und können eingeschlossen werden. Ist der Patient bereits mit Statinen und/oder Ezetimibe behandelt, wird entsprechend folgender Tabelle (Copyright: Th. Stulnig 2016) auf den ursprünglichen Wert rückgerechnet. Für Ezetimibe wird eine 15% Reduktion einberechnet.

Rückrechnung LDL-C unter Behandlung:

$$\text{LDL-C (unbehandelt)} = \text{LDL-C (behandelt)} \cdot \begin{matrix} \text{(EZE+} \\ \sim 1,2) \end{matrix}$$

Dosis	Prava	Fluva	Simva	Atorva	Rosuva	EZE+Atorva	EZE+Rosuva
10 mg	1,3		1,4	1,5	1,8	1,7	2,1
20 mg	1,4	1,2	1,4	1,7	2,0	2,0	2,4
40 mg	1,4	1,3	1,6	1,9	2,3	2,3	3,0
80 mg		1,4	1,8	2,0		2,4	

Die Zahlen für Statine basieren auf der Rückrechnung der mittleren LDL-C Senkungen wie publiziert in Drug Class Review: HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin: Final Report Update 5; Smith MEB, Lee NJ, Haney E, et al.; Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 Nov.

Kinder (bis 16 Jahre):

Simon Broome Criteria zur Diagnosestellung FH:

Gesicherte Diagnose FH:

Konzentrationen von Gesamt-Cholesterin über 260 mg/dl oder LDL-Cholesterin über 155 mg/dl bei Kindern unter 16 Jahre

PLUS

Sehnen-Xanthome beim Patient oder Verwandtschaft 1. (Eltern, Geschwister, Kind) bzw. 2. Grades (Großeltern, Tante, Onkel)

ODER

Nachweis einer funktionellen Mutation im Gen für LDLR, ApoB oder PCSK9

Verdacht auf Diagnose FH:

Gesamt-Cholesterin über 260 mg/dl oder LDL-Cholesterin über 155 mg/dl beim Kind unter 16 Jahre

PLUS

Myokardinfarkt in der Familie vor dem 50. LJ bei Verwandtschaft 2. Grades oder vor dem 60. LJ bei Verwandtschaft 1. Grades

ODER

in der Verwandtschaft erhöhte Konzentrationen von Gesamt-Cholesterin über 292 mg/dl bei Erwachsenen 1. und 2. Grades Verwandtschaft oder über 260 mg/dl bei Kindern oder Geschwistern unter 16 Jahre

Kriterien zur Diagnosestellung familiäre Hypercholesterinämie im Kindesalter*:

- Positive Familienanamnese und hohe Cholesterinwerte haben den stärksten Einfluss auf die Diagnosestellung
- Erhöhte LDL-C Werte sind für die Diagnosestellung entscheidend
- Sekundäre Ursachen der FH müssen ausgeschlossen werden
- Wenn ein Elternteil an einer kardiovaskulären Erkrankung verstorben ist, soll das Kind auch bei nur moderat erhöhten Cholesterin-Werten genetisch auf FH und auf Lp(a)-Erhöhung getestet werden.

Diagnosestellung FH: (Referenz-Werte gelten für JEDES ALTER!)

- **Sehr wahrscheinlich:**
LDL-C \geq 190 mg/dL bei 2 Untersuchungen nach 3 Monaten fettmodifizierter Diät
- **Wahrscheinlich:**
LDL-C \geq 160 mg/dL + positive Familienanamnese bei engen Verwandten für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen (Männer <55 Jahre, Frauen <60 Jahre) und/oder hohe Cholesterin-Werte eines Elternteils
- **Verdacht:**
LDL-C \geq 130 mg/dL, wenn ein Elternteil einen genetischen Defekt aufweist
- **Diagnosebestätigung** durch Vorliegen einer pathogenen, FH verursachenden Mutation
Genetische Testung bei allen Kindern, wenn eine pathogene Mutation bei einem Elternteil bestätigt ist!
- Screening der **FAMILIE** eines Patienten mit FH inkl. Abklärung des Lipidstatus + Genetik

* Wiegman A, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015 May 25. pii: ehv157

Weltweit sind bisher mehr als 1700 unterschiedliche Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen bekannt (c.f. http://www.ucl.ac.uk/ldlr/Current/index.php?select_db=LDLR). Überwiegend handelt es sich hierbei um Punktmutationen. Viele treten oft nur in einer einzigen Familie auf. Ist die Mutation in einer Familie bekannt, so ist die Suche nach weiteren Betroffenen leicht. Dies trifft auch zu, wenn Mutationen in bestimmten ethnischen Gruppen überrepräsentiert sind (sogenannter founder effect).

In selteneren Fällen können Defekte des Apolipoprotein B, des wesentlichen Liganden des LDL-Rezeptors oder aber der PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) Ursache der FH sein. PCSK9 ist eine Protease, die am zellulären Abbau von LDL-Rezeptoren beteiligt ist. Wenn sie aufgrund genetischer Veränderungen eine erhöhte Aktivität aufweist (sog. Gain-of-Function Mutationen), werden mehr LDL-Rezeptoren als normalerweise abgebaut und LDL-C steigt ebenfalls an.

Nur aufgrund der Lipidbefunde wird die Diagnose FH in der allgemeinen Bevölkerung zu häufig gestellt. Nur etwa ein Zehntel aller Patienten mit isolierter Erhöhung des LDL-C (Typ IIa HLP) haben tatsächlich eine FH. Differentialdiagnosen sind vor allem die familiär kombinierten HLP und die "polygene" Hypercholesterinämie. Andererseits wird innerhalb der betroffenen Familien die Diagnose FH zu selten gestellt, da andere genetische und Umwelteinflüsse bei Merkmalsträgern den Rezeptordefekt partiell kompensieren können und dann normale Cholesterinkonzentrationen gefunden werden.

Neben der Genosis beeinflusst auch die Art des Rezeptordefekts die Ausprägung der Hypercholesterinämie. Schwere Defekte sind gekennzeichnet durch das völlige Fehlen des Rezeptorproteins, während bei leichteren Defekten noch eine vergleichsweise hohe Restaktivität des mutierten LDL-Rezeptors nachgewiesen werden kann. Insbesondere beim heterozygot Erkrankten hängt der klinische Ausprägungsgrad stark von weiteren genetischen und Umwelteinflüssen ab.

Für die molekulare Diagnostik der FH sprechen folgende Argumente:

Nach Identifizierung des genetischen Defekts in einer Familie können Mutationsträger unter den Angehörigen identifiziert werden. Insbesondere betroffene Kinder haben häufig LDL-C Werte im Normbereich, so dass die Diagnose ohne molekulargenetische Untersuchung übersehen wird.

Bei Patienten mit gesicherter FH wird das Risiko für Koronarkrankheit bei Anwendung üblicher Risiko-Algorithmen (PROCAM, Framingham Score) deutlich unterschätzt.

Die Detektion der Erkrankung im Kindes- und Jugendalter ermöglicht eine rechtzeitige Therapie.

Das Wissen um die gesicherte Diagnose steigert erwiesenermaßen die Therapietreue des Patienten.

Die Kenntnis des molekularen Defekts erlaubt eine Stratifizierung und individuelle Anpassung der Therapie.

Therapie

Durch die frühzeitige Diagnose von FH-Patienten können rechtzeitig Maßnahmen zur Senkung der Cholesterinkonzentration eingeleitet werden (adäquate Ernährung, ausreichend Bewegung, nicht rauchen, cholesterinsenkende Medikamente).

Ziel der Therapie ist es, den LDL-C Wert auf 100 mg/dl oder mindestens um 50 Prozent zu senken. Heterozygote FH-Patienten sprechen in der Regel gut auf Pharmakotherapie mit Statinen an. Sie senken das LDL-C, indem die Synthese von funktionsfähigen LDL-Rezeptoren, ausgehend vom gesunden Allel, gesteigert wird. Falls Statine nicht ausreichen, werden weitere Medikamente wie Colesevelam oder Ezetimib hinzugefügt. Bei sehr hohen LDL-C Werten, ungenügendem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie und Nachweis arteriosklerotischer Gefäßveränderungen kommt die LDL-Apherese zur Anwendung.

In Einzelfällen wirken Statine auch bei homozygoten Patienten, weil noch eine gewisse Restaktivität der LDL-Rezeptoren vorhanden sein kann. Die in diesen Fällen erzielten Absenkungen des LDL-C reichen aber bei weitem nicht aus, sodass die im Plasma akkumulierenden LDL-Konzentrationen mittels LDL-Apherese eliminiert werden müssen. Auch Lebertransplantationen sind erfolgreich durchgeführt worden; mit der Spenderleber werden funktionierende LDL-Rezeptoren zur Verfügung gestellt, die einen normalen Katabolismus der LDL gewährleisten.

Mittelfristig wird es zu einer weiteren Verbesserung der derzeitigen Behandlungsoptionen bei FH kommen, da vielsprechende neue therapeutische Methoden entwickelt wurden (Antisense-Oligonukleotide, Antikörper oder Antagonisten der PCSK9, Hemmstoffe des hepatischen mikrosomalen Transferproteins). Mit diesen neuen Therapeutika, die zusätzlich zu der bewährten Therapie mit Statinen eingesetzt werden, wird es möglich sein, LDL-C Konzentrationen zumindest bei heterozygoter FH weitgehend zu normalisieren und damit wahrscheinlich die Prognose der Patienten derjenigen der gesunden Normalbevölkerung anzunähern.