



Erstellung eines gesamtösterreichischen Registers zur Erfassung der Familiären Hypercholesterinämie

Pilotprojekt Wien, Innsbruck, Graz

Österreichische Atherosklerosegesellschaft (AAS) e.V.

Mit Unterstützung von Univ.Prof. Dr. Winfried März, Synlab Akademie Mannheim, sowie Dr. Nina Schmidt, D A C H Gesellschaft Hamburg

Verantwortlichkeiten und Anschriften:

Projektleitung der Gesamtstudie:

Univ.Prof. DDr. Christoph Binder

Dept. of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna

Lazarettgasse 14, Bauteil 25.2/6

1090 Wien

Tel. +43-1-40400 73755

E-Mail: christoph.binder@meduniwien.ac.at, christoph.binder@aas.at

Projektinitiative:

Univ.Prof. Dr. Hans Dieplinger

Sektion für Genetische Epidemiologie,

Department für Medizinische Genetik,

Molekulare und Klinische Pharmakologie,

Medizinische Universität Innsbruck

Schöpfstraße 41, 6020 Innsbruck

Tel. +43-512-9003-70570

E-Mail: hans.dieplinger@i-med.ac.at, hans.dieplinger@aas.at

Projektkoordination:

Gabriele Hanauer-Mader

Tel. +43 676 530 38 85

Email: g.hanauer@aon.at, g.hanauer@aas.at

Ärztliche Leitung der Studie in Wien:

Univ.Prof. Dr. Thomas Stulnig

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

Klinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien

Tel. +43-1-40400-61027

E-Mail: thomas.stulnig@meduniwien.ac.at

Ärztliche Leitung der Studie in Graz:

Univ.Prof. Dr. Hermann Toplak

Universitätsklinik für Innere Medizin

Medizinische Universität Graz

Kaiser-Josef-Platz 3, 8010 Graz

Tel.+43-316-385-80246

E-Mail: hermann.toplak@medunigraz.at

Ärztliche Leitung der Studie in Innsbruck:

Univ.Prof. Dr. Christoph Ebenbichler

Universitätsklinik für Innere Medizin I

Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35, 6020 Innsbruck

Tel +43- 512-504-23269

E-Mail: christoph.ebenbichler@i-med.ac.at

Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in Österreich sowie in allen westlichen Industrieländern dar. Daher ist es erstaunlich, dass es bislang keine Strategien bzw. Programme zur frühzeitigen Identifizierung von Personen mit sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gibt. Eine häufige Stoffwechselstörung, die familiäre Hypercholesterinämie (FH), ist mit einem sehr hohen Herz-Kreislauf-Risiko verbunden und führt bereits im jungen Alter zu kardiovaskulären Ereignissen. Mittels Kaskadenscreening können, ausgehend von einem Index-Patienten, Verwandte ersten und zweiten Grades untersucht und nach erfolgter Diagnose einer frühzeitigen Behandlung zugeführt werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass ähnliche Programme neben dem persönlichen Leid der Betroffenen beträchtliche finanzielle Einsparungen für das Gesundheitssystem nach sich ziehen.

Ziel dieses Projektes ist es, ein solches Kaskadenscreening zunächst im Raum Wien, Innsbruck und Graz in Form eines Pilotprojektes zu etablieren und die Akzeptanz und Effektivität eines solchen Screenings zu untersuchen. Der Versorgungs- und Behandlungsstatus von Betroffenen mit FH in den drei Regionen soll erhoben, in einem Register dokumentiert und ausgewertet werden, in das auch die im Rahmen des Projektes identifizierten Indexpatienten aufgenommen werden. Dieses Register soll als Grundlage für ein österreichweites Register für FH-Betroffene dienen. Es wird dazu dienen, die Behandlung und Versorgung von FH-Betroffenen in Österreich zu vereinheitlichen und zu verbessern. Ähnliche Register sind bereits in einigen Ländern Europas sowie in Australien mit Erfolg etabliert.

Die vorliegende Projektbeschreibung lehnt sich, mit Anpassungen an die Situation in Österreich, weitgehend an eine bereits angelaufene ähnliche Initiative im Raum Mannheim/Deutschland an, die von Prof. Winfried März ins Leben gerufen wurde.

1. Zielsetzung

- A. Erhebung des Versorgungs- und Behandlungsstatus von Betroffenen mit FH im Raum Wien, Innsbruck und Graz.
- B. Beurteilung der Effektivität eines Früherkennungsprogramms zur Erfassung von FH in der Bevölkerung mittels Kaskadenscreening (Verwandte 1. und 2. Grades des Indexpatienten)
- C. Besondere Bedeutung für betroffene Kinder, bei denen die Diagnostik der FH aufgrund fehlender regelmäßiger Blutuntersuchungen unnötig verzögert wird. Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist unerlässlich, um schwerwiegende atherosklerotische Folgeerkrankungen zu verhindern. Die frühzeitige Diagnose der Erkrankung macht es möglich, die kardiovaskuläre Prognose annähernd zu normalisieren und die Therapietreue der Betroffenen zu verbessern. Dieser Aspekt stellt daher eine besonders wirksame Form einer Primärprävention dar.
- D. Erhebung der Akzeptanz eines systematischen Screenings außerhalb der onkologischen Thematik bei Ärzten und Betroffenen
- E. Aufbau eines Registers mit bereits bekannten oder im Rahmen des Projekts neu ermittelten Indexpatienten, das als Grundlage für ein nationales Register für FH-Betroffene dient.

2. Hintergrund

2.1. Familiäre Hypercholesterinämie

Während in verschiedenen Regionen Österreichs Früherkennungsprogramme für erblichen Brustkrebs ins Leben gerufen wurden und einen hohen Grad an Akzeptanz bei Ärzten und der betroffenen Bevölkerung aufweisen, gibt es im Gegensatz dazu für **kardiovaskuläre Erkrankungen**, welche die häufigste Todesursache in Österreich darstellen, **bislang keine flächendeckenden Früherkennungsprogramme**. Dies liegt vor allem daran, dass kardiovaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel Herzinfarkt, Schlaganfall oder periphere Verschlusskrankheit zumeist multifaktoriell bedingt sind,

also durch viele erbliche Prädispositionen und Umwelteinflüsse verursacht sind. Es gibt jedoch eine häufige Stoffwechselerkrankung, die **familiäre Hypercholesterinämie**, die mit einem sehr hohen Risiko verbunden ist und bereits im jungen Alter zu kardiovaskulären Ereignissen führt. Die klassische Ursache der FH sind Veränderungen des LDL-Rezeptors, die zu einer Verminderung oder dem völligen Fehlen funktionstüchtiger LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und konsekutiv zu erhöhten Konzentrationen des LDL-Cholesterins im Blut führen. In selteneren Fällen werden strukturelle Abweichungen des Apolipoprotein B, des wesentlichen Liganden des LDL-Rezeptors, oder aber der PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) gefunden. PCSK9 ist eine Protease, die am zellulären Abbau von LDL-Rezeptoren beteiligt ist. Wenn sie eine erhöhte Aktivität aufweist, werden mehr LDL-Rezeptoren abgebaut und LDL-Cholesterin steigt an (siehe Übersichtsarbeit (1)).

FH folgt einem autosomal dominanten Erbgang. Das bedeutet, dass die Hälfte aller Familienmitglieder von dieser Erkrankung betroffen ist. Homozygote Betroffene leiden an einem besonders schweren Verlauf, sodass sich die koronare Herzkrankheit häufig schon im ersten Lebensjahrzehnt manifestiert und die meisten Betroffenen an kardiovaskulären Komplikationen wie tödlichem Myokardinfarkt vor dem 40. Lebensjahr sterben. Älteren Literaturangaben zufolge kommt die heterozygote FH mit einer Häufigkeit von ca 1:500 in der Bevölkerung vor. Daten aus Holland, wo die FH Diagnostik bereits weitgehend flächendeckend durchgeführt wurde, weisen jedoch auf eine etwa doppelt so hohe Häufigkeit hin, sodass man auch in Österreich mit einer Prävalenz von ca 1:200 bis 1:250 rechnen muss, was im Klartext heißt, dass es höchstwahrscheinlich bis zu 40.000 FH Betroffene gibt, von denen derzeit maximal 10-15% diagnostiziert und entsprechend therapiert werden. Unglücklicherweise wird diese Stoffwechselstörung oft erst nach Auftreten einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung (z.B. nach einem Herzinfarkt in jungen Jahren) erkannt und behandelt. Zu diesem Zeitpunkt ist die Arteriosklerose bereits sehr weit fortgeschritten, weshalb es zu erheblichen Mehrkosten im Gesundheitssystem (stationäre Behandlung, Eingriffe wie PTCA, Stentimplantation, Bypassoperation, Rehabilitationsmaßnahmen, Medikamente) sowie zu einer hochgradigen Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen, Arbeitsausfällen und verminderter Leistungsfähigkeit kommt.

Zwischen 5 und 10 Prozent aller Koronarkranken unter 55 Jahren sind von einer heterozygoten FH betroffen. LDL-Cholesterin Konzentrationen sind mit 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.

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	
Sehnenxanthome	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	
Mutationsnachweis	8

Nur aufgrund der Lipidbefunde wird die Diagnose FH in der allgemeinen Bevölkerung zu häufig gestellt. Nur etwa ein Zehntel aller Betroffenen mit isolierter Erhöhung des LDL-Cholesterins (Typ IIa Hyperlipoproteinämie) haben tatsächlich eine FH. Differentialdiagnosen sind vor allem die familiär kombinierte Hyperlipoproteinämie

und die "polygene" Hypercholesterinämie. Andererseits wird innerhalb der betroffenen Familien die Diagnose FH zu selten gestellt, da andere Einflüsse bei Merkmalsträgern den Rezeptordefekt partiell kompensieren können und dann normale Cholesterinkonzentrationen gefunden werden. Diese Überlegungen unterstreichen die Bedeutung einer sorgfältigen Diagnostik und Differentialdiagnostik inklusive molekulargenetischer Abklärung, die einer Bestätigung bzw Erweiterung gleichkommt.

Dies wird in allen aktuellen Leitlinien (z.B. der European Atherosclerosis Society, EAS) empfohlen (3). Für die molekulargenetische Diagnostik ist die Sequenzierung des LDL-R, von ApoB-100 und PCSK9 angeraten. In Kombination mit einem Kaskaden-Screening der erst- und zweitgradigen Angehörigen ist die molekulargenetische Diagnostik kosteneffektiv (4, 5). Ein Kaskadenscreening funktioniert bei FH sehr gut, da durch den dominanten Erbgang ungefähr jedes zweite Familienmitglied betroffen ist. Somit kann mit wenig Aufwand eine große Anzahl Betroffener identifiziert und einer Behandlung zugeführt werden. Betroffene Kinder und Jugendliche profitieren hiervon in besonderem Maße, da bei ihnen routinemäßige Blutuntersuchungen meist nicht gemacht werden.

Die Standardtherapie bei erhöhten LDL-Cholesterin-Werten ist eine Behandlung mit Statinen zur Lipidsenkung (6, 7). Diese ist bei FH zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu beginnen. Als Zielwert gilt für Erwachsene mit FH eine LDL-C-Konzentration von <100 mg/dl (2,6 mmol/L), bei vorhandener Artherosklerose-Manifestation sogar <70 mg/dl (1,8 mmol/L). Sind diese Zielwerte nicht zu erreichen, so soll eine Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 50% unter Einsatz der höchstmöglichen verträglichen, zugelassenen Statindosis erfolgen. Für Kinder nach dem 10. Lebensjahr wird ein Zielwert < 135 mg/dl vorgeschlagen. Für Kinder vor dem 10. Lebensjahr stehen nicht-medikamentöse und diätetische Maßnahmen im Vordergrund (3, 8, 9).

Bei unzureichender Reduktion des LDL-C-Wertes durch Statine soll eine Kombinationstherapie mit dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib und/oder einem Anionenaustauscher erfolgen (10, 11). In besonders schweren Fällen oder bei Betroffenen mit homozygoter FH erfolgt eine Behandlung mittels Lipidapherese, welche zu einer Absenkung des LDL-C und des Lp(a) um mehr als 50% führt (12-16). Seit kurzem steht nun auch eine völlig neue Generation von cholesterinsenkenden

Medikamenten, die sogenannten PCSK9-Inhibitoren, zur Verfügung, die eine weitere substantielle Absenkung der LDL Cholesterinwerte bewirkt und vorerst bei Unverträglichkeit von bzw. Nichtansprechen auf Statine(n) zum Einsatz kommt und in Österreich auch bereits in der Sekundärprävention zugelassen und erstattet wird.

Bei erfolgreicher Reduktion des LDL-C-Wertes in den Bereich der Zielwerte gleicht sich das Risiko von FH-Betroffenen, an koronaren Herzerkrankungen zu erkranken, dem von gesunden Personen an (7).

Eine aktuelle Stellungnahme der European Atherosclerosis Society (EAS) legt die Einführung eines strukturierten Kaskaden-Screenings für FH-Betroffene in allen europäischen Ländern nahe, um der zu niedrigen Diagnosestellung und der nicht ausreichenden Behandlung von FH-Betroffenen entgegenzutreten (3). In den Niederlanden wurde ein solches Screening bereits 1994 eingeführt; es führte dazu, dass mehr als 33.000 FH-Fälle diagnostiziert wurden. In Österreich gibt es bisher kein vergleichbares Vorhaben.

Wie sich zeigte, ist es von großem Nutzen, wenn die Erkrankung bereits im Kindesalter diagnostiziert wird, um geeignete Präventionsmaßnahmen einleiten zu können. Dazu sei auf ein kürzlich publiziertes Children Consensus Papier der EAS verwiesen, das die Wichtigkeit der möglichst frühen FH Diagnose bei Kindern betont (17). Um einen reibungslosen und standardisierten Ablauf zu garantieren, werden hierzu gewöhnlich StudienassistentInnen eingesetzt. Diese suchen potenziell betroffene Familienmitglieder auf und sind für die standardisierte Erhebung der Daten, die Entnahme einer Blutprobe für die Diagnostik und für die Dokumentation zuständig.

3. Implikationen des Projektes

Die Resultate des Vorhabens haben Implikationen in verschiedenen Bereichen:

3.1. Spezieller klinischer Nutzen

- Identifizierung von FH-Betroffenen unter den Angehörigen von Indexpatienten. Das ist vor allem für Kinder wichtig, bei denen die Diagnostik der FH aufgrund fehlender regelmäßiger Blutuntersuchungen unnötig verzögert wird. Falls mit Hilfe des familiären Kaskadenscreenings eine FH bestätigt wird, stehen höchst

effektive Therapien zur Verhinderung von atherosklerotischen Folgeerkrankungen zur Verfügung, die rechtzeitig eingesetzt werden können.

- Abschätzung des zukünftigen kardiovaskulären Risikos bei von FH Betroffenen und ihren Familienmitgliedern.
- Erkenntnis über die Akzeptanz des Screeningprozesses und verbesserte Therapietreue der Betroffenen.
- Wissenschaftlicher Fortschritt auf dem Gebiet der Risikostratifizierung sowie der personalisierten Therapie.

3.2. Implikationen für Public Health

Wir werden Effektivität und die Akzeptanz einer frühen Diagnostik ermitteln, die darauf abzielt, betroffene Personen mit sehr großem kardiovaskulärem Risiko effizient zu identifizieren. Es ist vorgesehen, die Methoden dieser Pilotstudie auf weitere Regionen Österreichs bis hin zur flächendeckenden Erfassung aller Betroffenen auszudehnen. Somit könnten potentiell die Krankheitslast durch Störungen des Fettstoffwechsels sowie dadurch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen verringert werden.

3.3. Volkswirtschaftliche Auswirkungen

Die Investitionen in dieses Projekt werden durch die nicht zu unterschätzenden positiven volkswirtschaftlichen Auswirkungen wie Verlängerung einer gesunden Lebenserwartung, verringerter Erwerbseinschränkung, Morbidität und Mortalität sowie daraus resultierender geringerer Behandlungsfolgekosten mehr als kompensiert. Bei rechtzeitiger Diagnose von FH (beispielsweise im Kindes- oder Jugendalter), ist von Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen auszugehen, die dem Gesundheitssystem ganz zu schweigen vom persönlichen Leid der Betroffenen hohe Kosten für Folgeerkrankungen und Therapien ersparen würde. Eine eigens auf Österreich zugeschnittene Kosten/Nutzenstudie bzgl. eines landesweiten FH Registers,

wie es sie schon in einigen Ländern (Spanien, UK, etc) gibt, ist in Kooperation mit Prof. Uwe Siebert (UMIT, Hall) in Vorbereitung.

3.4. Wissenschaftliche Implikationen

Die Ermittlung der Effektivität und der Akzeptanz des hier vorgeschlagenen Kaskadenscreenings ist für Forscher, die in diesem Bereich arbeiten, von großem Wert. Obwohl bereits eine große Anzahl von Mutationen (v.a. im LDL-Rezeptor-Gen) bekannt sind, kann die Entdeckung neuer, FH-verursachender Mutationen nicht ausgeschlossen werden. Das Programm würde zudem die Entwicklung und Anwendung neuer Medikamente und Interventionen fördern, andererseits wäre eine effizientere und kostengünstigere Versorgung der Betroffenen mit Fettstoffwechselerkrankungen möglich.

4. Projektziele

Primäre Ziele dieses Vorhabens sind

- a) die Erhebung des Versorgungs- und Behandlungsstatus von Betroffenen mit FH in den Städten Wien, Innsbruck und Graz (als Pilotprojekt).
- b) die Beurteilung der Effektivität eines Früherkennungsprogramms zur Erfassung von FH in der Bevölkerung mittels Kaskadenscreening (Verwandte ersten und zweiten Grades des Indexpatienten).
- c) der Aufbau einer flächendeckenden Datenbank von Indexpatienten, die als Grundlage für den Aufbau eines nationalen Registers für FH-Betroffene im Einklang mit dem Gentechnik Gesetz in Österreich dient.

5. Methoden

5.1. Kaskadenscreening auf familiäre Hypercholesterinämie

Je früher die Therapie einsetzt, umso wirksamer ist sie hinsichtlich der Verminderung klinischer Endpunkte. Vorbildlich bei der Früherkennung der FH sind die

Niederlande. Hier wurde seit 1994 im Rahmen eines staatlich geförderten Programms systematisch nach Risikopatienten gesucht, um sie über geeignete Vorbeugungs- oder Behandlungsmöglichkeiten frühzeitig informieren zu können (3). Falls der Hausarzt einen auffälligen Cholesterinwert festgestellt hat, empfiehlt er den Betroffenen eine weiterführende Diagnostik. Hier ist insbesondere eine enge Kooperation mit der Labormedizin angestrebt. Medizinische Labors sind dazu angehalten, bei verdächtigen Laborbefunden den Hausarzt über eine mögliche FH zu informieren. Falls sich der Verdacht auf FH bestätigt und die von FH Betroffenen dazu ihr Einverständnis geben, kontaktieren Projektmitarbeiter auch Familienangehörige und informieren Sie über Möglichkeiten zur Früherkennung der FH. Die Projektmitarbeiter können vor Ort eine Blutprobe entnehmen und an das Labor zur Auswertung schicken. Speziell geschulte Fachärzte besprechen die Diagnose und mögliche Maßnahmen mit dem Hausarzt, der künftig ein besonderes Augenmerk auf Folgeerscheinungen von FH legt und den Betroffenen individuelle Empfehlungen zur bestmöglichen Erhaltung ihrer Gesundheit geben kann. Alle Projektmitarbeiter werden vertraglich an die Einhaltung strikter Datenschutzbestimmungen gebunden.

Mit dieser Früherkennung können auch Kinder mit der seltenen, schwersten Form der Erkrankung, der homozygoten FH, noch vor dem Auftreten der Krankheitssymptome erkannt werden. Diese tritt dann auf, wenn beide Elternteile an FH leiden und Mutationen an ihre Kinder weitergeben. Durch rechtzeitige medikamentöse Behandlung können diese Menschen ein normales Leben führen; unerkannt und unbehandelt würden die meisten bereits in jungen Jahren an Herzinfarkt sterben.

Die Erfolge des Früherkennungsprogramms in den Niederlanden sind beeindruckend: Über jeden Betroffenen mit FH konnten durchschnittlich 8 weitere FH-Betroffenen aus dessen Verwandtenkreis identifiziert und über Therapiebeziehungsweise Vorbeugungsmöglichkeiten informiert werden. Pro 100 Betroffenen traten bei geeigneter Behandlung durchschnittlich 26 Herzinfarkte weniger auf als bei unbehandelten Betroffenen.

Die benötigten Mittel für den Aufbau und Betrieb eines vergleichbaren Netzwerks stehen dabei in keinem Verhältnis zu den im Gesundheitswesen eingesparten Kosten. Die frühzeitig identifizierten Betroffenen haben die Möglichkeit, durch geeignete, meist

kostengünstige Behandlung und veränderte Lebensweise ihr persönliches Herzinfarkt- oder Schlaganfall-Risiko ganz erheblich zu senken.

5.2. Machbarkeit

Aufgrund seines Pilotcharakters wird das Vorhaben zunächst auf die Städte Wien, Innsbruck und Graz mit langjähriger Erfahrung in der Lipid- und Atheroskleroseforschung beschränkt werden. Zusammen zählen alle drei Städte mehr als 2 Millionen Einwohner; daher sind bei einer Prävalenz von 1:500 mindestens 4000 (!) Betroffene mit FH zu erwarten, von denen bislang nur ein Bruchteil in angemessener Behandlung sein dürfte. Wenn die Häufigkeit der Diagnose in etwa dem holländischen Beispiel folgt, werden wahrscheinlich sogar weit mehr als 4000 FH Betroffene in den drei Städten diagnostiziert werden.

Wir haben das Ziel, mittels Kaskadenscreening in zwei Jahren die Hälfte dieser Betroffenen

- zu identifizieren,
- biochemisch und klinisch zu untersuchen,
- einer angemessenen, standardisierten Behandlung zuzuführen und
- die strukturelle Grundlage für eine Nachbeobachtung im Hinblick auf Langzeitkomplikationen zu legen
- Erfahrungen zu sammeln, die in die Etablierung eines österreich-weiten FH-Registers einfließen werden

Annahmen: Im Durchschnitt wird bei klinischem Verdacht auf FH in etwa einem Drittel der untersuchten Betroffenen die Diagnose zu bestätigen sein. Das Verhältnis zwischen Indexpatienten und untersuchten Angehörigen beträgt etwa 1 plus 3, d.h. auf einen untersuchten Indexpatienten kommen etwa 3 untersuchte Angehörige.

Bei tatsächlich mehr als 4000 Betroffenen in Wien, Innsbruck und Graz wären damit mindestens etwa 1000 Indexpatienten potentiell zu identifizieren. Wir gehen davon aus, dass sich die 1000 Indexpatienten auf rund 1000 allgemeinärztliche Praxen und weitere 1000 internistische Praxen in allen 3 Städten zusammen verteilen. Wir gehen weiterhin

davon aus, dass sich von 2000 Ärzten die Hälfte, also ca 1000 beteiligen. Damit könnten ca 500 Indexpatienten identifiziert werden. Da sich nur bei etwa einem Drittel der Betroffenen, bei denen aufgrund klinischer Kriterien ein Verdacht auf FH besteht, die Diagnose sichern lässt, sind 1500 inkriminierte Indexpatienten zu untersuchen. Da je gesichertem Indexpatient drei weitere Personen untersucht werden, sind 1500 weitere Untersuchungen und damit insgesamt 3000 Untersuchungen notwendig. Dadurch wäre es möglich, tatsächlich die Hälfte der angenommenen FH-Betroffenen, also mindestens 2000, zu identifizieren.

5.3. Rekrutierung

An der Studie werden sich drei Personengruppen beteiligen: 1) Ärzte, 2) die von diesen jeweils behandelten Betroffenen, 3) sowie deren Angehörige, auch wenn sie nicht bei dem jeweiligen Arzt in Behandlung sind. Einschluss- und Ausschlusskriterien werden unten im Einzelnen abgehandelt.

5.3.1. Prüfarzte

Zur Teilnahme an der Studie werden praktische Ärzte, Fachärzte für Allgemeinmedizin, hausärztlich und fachärztlich tätige Internisten, Kinderärzte und Kardiologen eingeladen. Die Ärzte sollen in Wien, Innsbruck und Grazinkl. Umgebung (bis etwa 30 km Umkreis) niedergelassen sein. Vor und nach molekulargenetischer Abklärung von FH hat laut in Österreich gültigem Gentechnikgesetz eine humangenetische Beratung des Betroffenen zu erfolgen. Diese Beratung wird im vorliegenden Projekt entweder durch den zuweisenden Arzt (falls er/sie dazu berechtigt ist) oder durch die involvierten Humangenetikzentren durchgeführt.

5.3.2. Indexpatienten

Als Indexpatienten werden Personen eingeschlossen, bei denen ohne lipidsenkende Behandlung ein LDL-Cholesterin von 190 mg/dl oder mehr und/oder ein Gesamtcholesterin von 290 mg/dl oder mehr dokumentiert ist. Bei Erwachsenen ab 18

Jahren muss der Dutch Lipid Clinic Network Score als zusätzliches Einschlusskriterium angewendet werden (bei Kindern erweist sich der Simon-Broome-Score als sinnvoller). Bei Betroffenen, die bereits eine Behandlung mit Statinen erhalten und bei denen Vorwerte ohne Behandlung nicht bekannt sind, wird auf den Vorwert anhand des eingesetzten Statins und der Dosis geschlossen werden. Bei Betroffenen, die andere lipidsenkende Medikamente erhalten, wird von einer Senkung des LDL-Cholesterins um 15 Prozent bei Therapie mit Fibraten und um 10 Prozent bei Gabe eines Austauschharzes ausgegangen werden.

Ferner können Personen eingeschlossen werden, bei denen Sehnenxanthome, eine positive Familienanamnese für Hypercholesterinämie, oder eine positive Familienanamnese für Myokardinfarkt vor dem 50. Lebensjahr bei Großeltern, Onkel, Tante oder vor dem 60. Lebensjahr bei Eltern, Geschwistern oder Kindern vorliegen.

Von einer Teilnahme ausgeschlossen werden sollen: Personen, die eine schriftliche Einwilligung in die Teilnahme ablehnen; Personen, die klinisch eine offensichtliche Beeinträchtigung ihrer kognitiven Funktionen erkennen lassen; Personen, die nicht in der Lage sind, den Zweck des Projekts zu verstehen; Betroffenen bei denen dekompensierte, akute psychiatrische Erkrankungen diagnostiziert wurden; Betroffenen mit akuten Erkrankungen; Betroffenen nach Operationen innerhalb der letzten drei Monate.

5.3.3. Angehörige

Eingeschlossen werden Verwandte ersten und zweiten Grades von Betroffenen mit FH, unabhängig von Alter und Geschlecht. Von einer Teilnahme ausgeschlossen werden sollen: Personen, die eine schriftliche Einwilligung in die Teilnahme ablehnen; Personen, die klinisch eine offensichtliche Beeinträchtigung ihrer kognitiven Funktionen erkennen lassen; Personen, die nicht in der Lage sind, den Zweck des Projekts zu verstehen; Betroffene, bei denen dekompensierte, akute psychiatrische Erkrankungen diagnostiziert wurden; Betroffene mit akuten Erkrankungen; Betroffene nach Operationen innerhalb der letzten drei Monate, Betroffene mit chronischen, überwiegend nicht-kardialen Erkrankungen (zum Beispiel chronische Niereninsuffizienz und

Hämodialyse, schwere rheumatische Arthritis, maligne Krankheit in den letzten 5 Jahren).

Alle potentiellen Teilnehmer an diesem Register werden über Ziele und Ablauf des Vorhabens schriftlich und mündlich aufgeklärt. Sie können erst teilnehmen, wenn Sie ihr Einverständnis schriftlich bekundet haben. Sie können ihr Einverständnis nach Aufnahme in das Register jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

5.4. Untersuchungsprogramm

Alle untersuchten und erhobenen Daten der rekrutierten Patienten werden mittels zweier elektronischer Fragebögen in die Dateneingabepattform Askimed eingegeben: die von der Study Nurse einzugebenden Bereiche umfassen demographische Daten, Allgemeine Untersuchungen, Familienanamnese und Laborparameter. Die vom zuständigen Arzt einzugebenden Daten entsprechen den Bereichen klinische Anamnese, klinische bzw. molekulare Diagnose von FH, Lipidsenkende Medikation sowie Lipidapherese (falls angewandt). Zusätzlich werden bei einer Follow-Up-Untersuchung Outcome-Daten erfasst und eingetragen.

5.4.1. Klinische Dokumentation

Erhebung der Risikofaktoren, u.a. Raucherstatus, Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Ernährungsgewohnheiten (EPIC . Fragebogen), körperliche Aktivität, Medikamente, weitere Erkrankungen, frühere Operationen. Klinische Untersuchung: Blutdruckmessung, Knöchel-Arm-Index (ABI), Körpergröße, Gewicht, Bauchumfang, BMI, Ultraschall der Halsschlagadern sofern möglich, Stammbaumerstellung.

5.4.2. Labordiagnostik

Folgende Laborparameter werden erfasst und dokumentiert: Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Lp(a), Apo AI, Apo B, AST, Creatinkinase, ALT, Alkalische Phosphatase, GGT, hs-CRP, Nüchtern glukose,

Harnsäure, HbA1c, Harnstoff, Bilirubin, Kreatinin enzymatisch, TSH, eGFR und Albumin im Harn. Über Indikationen für diese und weiterführende Laboruntersuchungen entscheidet der behandelnde Arzt im Rahmen seines allgemeinen vertragsärztlichen Versorgungsauftrags. Eine FH ist wahrscheinlich, wenn LDL-Cholesterinkonzentrationen über 190 mg/dl gemessen werden, Sehnenxanthome vorliegen und die Hälfte der Verwandten ersten Grades ebenfalls erhöhte LDL-Cholesterinwerte haben. Punkteschemata wie der DLCN-Score erleichtern die Diagnostik und werden daher zusätzlich als Einschlusskriterium verwendet (2).

5.4.3. Molekulare Diagnostik der FH

Folgende Argumente sprechen für die Einleitung einer molekularen Diagnostik bei Verdacht auf FH:

Nach Identifizierung des genetischen Defektes in einer Familie können Mutationsträger unter den Angehörigen zweifelsfrei identifiziert werden. Da Schweregrad der FH maßgeblich von der Art der Mutation abhängen, wird die Risikoabschätzung bei molekular diagnostizierten FH Betroffenen und damit auch die individuell angepasste Therapie durch die molekulare Diagnostik erheblich verbessert. Die Detektion im Kindes- und Jugendalter ermöglicht eine rechtzeitige Therapie. Erfahrungen in Ländern mit langjähriger Praxis der molekular diagnostischen Abklärung von FH haben deutliche Verbesserungen bei der Therapie-Disziplin gezeigt.

Die Diagnostik der FH erfolgt daher neben der Klinik und klassischer Laborbefunde auch mittels molekularer Diagnostik. Mutationen in sogenannten FH-Genen sollen untersucht werden: LDL-Rezeptor, Apolipoprotein B, das Transportprotein für LDL und gleichzeitig Hauptligand des LDL-Rezeptors, sowie PCSK9, ein Adapterprotein des LDL-Rezeptors.

Weltweit sind bisher weit mehr als 1700 unterschiedliche Mutationen im LDL-Rezeptor bekannt. Überwiegend handelt es sich hierbei um Punktmutationen. Ist die Mutation in einer Familie bekannt, so ist die Suche nach weiteren Betroffenen leicht. In selteneren Fällen können Mutationen 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 FH Diagnose in der allgemeinen Bevölkerung zu häufig gestellt. Nur etwa ein Zehntel aller Betroffenen mit isolierter Erhöhung der LDL-C Konzentrationen (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 FH Diagnose zu selten gestellt, da andere genetische und Umwelteinflüsse bei Merkmalsträgern den Rezeptordefekt partiell kompensieren können und dann normale Cholesterinkonzentrationen gefunden werden.

Neben der Genodis 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 Betroffenen hängt der klinische Ausprägungsgrad stark von weiteren genetischen und Umwelteinflüssen ab.

Für dieses Pilotprojekt wird die molekulargenetische Abklärung von FH am Institut für Labormedizin der Medizinischen Universität Wien, an der Sektion für Humangenetik der Medizinischen Universität Innsbruck und am Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz durchgeführt.

5.5. Ethikkommission, Datensicherheit, Datenschutz und Datenspeicherung

Das Vorhaben wurde den Ethikkommissionen der Medizinischen Universitäten in Wien, Innsbruck und Graz zur Prüfung vorgelegt und in allen drei Fällen bewilligt. Bei österreichweiter Ausdehnung des Projektes müssen fallweise ebenfalls Ethikkommissionsanträge an die zuständigen Kommissionen gestellt werden.

Die Daten der Betroffenen werden mit der Web-basierten Datenbank AskiMed erfasst und gespeichert. Die Sicherheit der Daten wird durch das Hosting der Datenbank

auf einem externen Server gewährleistet. Speicherung und Verarbeitung der Daten erfolgen in Übereinstimmung mit den Auflagen des Gentechnik-Gesetzes sowie des Bundesdatenschutzgesetzes.

Zieht ein Patient seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück, werden seine Daten gelöscht und seine eingefrorenen biologischen Materialien vernichtet.

Die Österreichische Atherosklerosegesellschaft AAS wird als Datenträger und . besitzer bestimmt. Ein von der AAS installiertes Board entscheidet, wer auf diese Daten zugreifen darf. Alle Projektmitarbeiter werden vertraglich zu strengster Geheimhaltung gemäß Datenschutzgesetz von 2000 verpflichtet.

5.6. Implementierung

Das Forschungsvorhaben wird im Rahmen der Österreichischen Atherosklerose Gesellschaft (AAS) durchgeführt. Die AAS (<http://www.aas.at>) widmet sich der Forschung auf den Gebieten der Atherogenese und anderer mit einem veränderten Lipidmetabolismus einhergehender Krankheiten, wie Adipositas und Diabetes. Das Hauptaugenmerk wird dabei auf die Identifizierung, Aufklärung und Analyse von Risikofaktoren, sowie die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen gelegt. Um der breiten Öffentlichkeit neueste Forschungsergebnisse zugänglich zu machen und Richtlinien zur Behandlung von Hyperlipidämien auszuarbeiten, ist die Mitgliedschaft in der AAS für alle Forscher und Mediziner offen.

Dieses Projekt wird außerdem in enger Kooperation mit fachverwandten österreichischen wissenschaftlichen Gesellschaften (Kardiologie, Öst. Herzfonds, Diabetes- und Lipidgesellschaften, Rehakliniken) sowie der österreichischen Patientenorganisation FHcholAustria (<http://www.fhchol.at>) durchgeführt. Gerade in Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen hat sich gezeigt, dass Betroffene zu Recht ein immer größeres Mitspracherecht einfordern, wenn es darum geht, Bewusstsein für ihre Erkrankung in der breiten Öffentlichkeit zu schaffen, andere Betroffene über die Erkrankung und ihre Risiken aufzuklären, bei Präventionsmaßnahmen maßgeblich unterstützend einzugreifen und adäquate Therapien einzufordern, mitunter mit Druckausübung auf die Gesundheitspolitik. Der

moderne, emanzipierte und gebildete Patient versteht sich als gleichberechtigter Partner von Ärzten und Wissenschaftlern und kann so einen wertvollen Beitrag zur Umsetzung des Projektes leisten, das letztendlich allen FH-Betroffenen zugutekommt und Herz-Kreislaufkrankungen, immerhin Todesursache Nr. 1 in Österreich und weltweit, verhindern hilft.

Zur Implementierung des Früherkennungsprogramms waren und sind folgende weitere Schritte notwendig

- Administrative Vorarbeiten. Erstellung von: detailliertem Untersuchungsprotokoll, Patientenaufklärung, Einverständniserklärungen, Datenschutzkonzepten, Anträge an die zuständigen Ethik-Kommissionen, Kooperationsverträge mit Arztpraxen
- Rekrutierung von Projektmitarbeitern und StudienassistentInnen
- Erstellung von Informationsmaterialien und Formularen. Patienteninformationen (deutsch, englisch, türkisch, serbokroatisch), Arztinformationen, Erhebungsinstrumente, Implementierung der Web-basierten Datenbank Askimed.)
- Information von etwa 3000 allgemeinärztlichen, kinderärztlichen und internistischen Praxen in Wien, Innsbruck, Graz über Ziele und Ablauf des Früherkennungsprogramms in Schriftform, bei Netzkonferenzen und in Form von Informationsveranstaltungen
- Information der Bevölkerung über das Früherkennungsprogramm durch regelmäßige Pressearbeit, Telefonaktionen und Vortragsveranstaltungen in allgemeinärztlichen und internistischen Praxen der Städte Wien, Graz und Innsbruck
- Konfektionierung der Blutentnahme-Materialien
- Rekrutierung und Initialisierung der teilnehmenden Arztpraxen (etwa 1500)
- Screening der bei den teilnehmenden Arztpraxen in Behandlung befindlichen Betroffenen auf FH anhand des Dutch Lipid Clinic Network Punktescores bzw. bei Kindern Simon Broome Score

- Einladung der in Frage kommenden Betroffenen durch die teilnehmenden Hausärzte
- Einschluss der teilnahmebereiten Betroffenen in das Programm durch die Projektmitarbeiter, Erhebung klinischer und biochemischer Daten, Gefäßstatus
- Kontaktierung der Angehörigen bei positivem Befund des Indexpatienten durch den Betroffenen selbst, den behandelnden Arzt oder den Projektmitarbeiter
- Einschluss der teilnahmebereiten Angehörigen in das Programm durch den Projektmitarbeiter
- Biochemische und klinische Untersuchung der Angehörigen. Negative Angehörige verbleiben in der Studie und dienen für eine spätere Langzeituntersuchung als Kontrollen

5.7. Auswertung und Erfolgskriterien

- Die Ergebnisse aus dem Patientenfragebogen, der klinischen Untersuchung und die Ergebnisse der Blutanalysen werden in einer Web-basierten Datenbank dokumentiert und ausgewertet (AskiMed).
- Wegen des autosomal dominanten Vererbungsmusters ist etwa die Hälfte aller Familienmitglieder von FH betroffen. Als effektives Früherkennungsprogramm würde eine Detektionsrate von einem weiteren FH . Fall pro Indexpatient gelten.
- Es erfolgt die Bestimmung der Assoziation des Schweregrades der FH mit Endorganschäden.
- Die Ergebnisse des gesamten Projektes werden (unter strikter Einhaltung des Datenschutzes) öffentlich zugänglich sein und in regelmäßigen Abständen (z.B. anlässlich der Jahrestagungen der AAS) präsentiert und publiziert werden.

-

5.8. Zeitplan

- **März - Dezember 2015**

- Administrative Vorarbeiten. Erstellung von: detailliertem Untersuchungsprotokoll, Patientenaufklärung, Einverständniserklärungen, Datenschutzkonzepten, Anträgen an die zuständigen Ethik-Kommissionen, Kooperationsverträge mit Arztpraxen, Erhebungsinstrumente
 - Rekrutierung der Projektmitarbeiter
 - Erstellung von Informationsmaterialien und Formularen, Patienteninformationen, Arzthinformationen, Information von allgemeinärztlichen und internistischen Praxen der Städte Wien, Innsbruck und Graz über Ziele und Ablauf des Früherkennungsprogramms in Schriftform, bei Netzkonferenzen und in Form von Informationsveranstaltungen
 - Konfektionierung der Blutentnahme-Materialien
 - Rekrutierung und Initialisierung der teilnehmenden Arztpraxen
 - Gründung einer Arbeitsgruppe (AG-FH) im Rahmen der AAS, die jedoch auch Nicht-AAS-Mitglieder inkludiert, bei der Jahrestagung der DACH Gesellschaft am 11.9.2015 in St. Gilgen. Die AG-FH wird sich in Zukunft um neue Mitglieder erweitern und soll sich (mindestens) jährlich treffen.
- **Seit Jänner 2016 (nach erfolgtem positivem Votum der Ethikkommissionen)**
- Information der Bevölkerung über das Früherkennungsprogramm durch regelmäßige Pressearbeit, Telefonaktionen und Vortragsveranstaltungen in allgemeinärztlichen und internistischen Praxen Städte Wien, Graz und Innsbruck
 - Einrichtung der Web-basierten Datenbank AskMed
 - Diskussion der ersten Ergebnisse und Erfahrungen in der AG-FH, Entwicklung von Konzepten für die Implementierung von Früherkennungsprogrammen in anderen Regionen Österreichs
 - Screening der bei den teilnehmenden Arztpraxen in Behandlung befindlichen Betroffenen auf familiäre Hypercholesterinämie anhand des Dutch Lipid Clinic Network Punktescores, bzw. bei Kindern anhand des Simon Broome-Scores

- Einladung der in Frage kommenden Betroffenen durch die teilnehmenden Hausärzte
- Einschluss der teilnahmebereiten Betroffenen in das Programm durch die Projektmitarbeiter, Erhebung klinischer Daten, Gefäßstatus
- Kontaktierung der Angehörigen bei positivem Befund des Indexpatienten durch die Projektmitarbeiter
- Einschluss der teilnahmebereiten Angehörigen in das Programm durch Projektmitarbeiter

6. Projektkosten

Die Abschätzung des Mittelbedarfs erfolgt proportional zu den Leistungszahlen und Aufwendungen des veröffentlichten Jahresberichts und der Leistungszahlen der niederländischen Stiftung für die Erkennung der familiären Hypercholesterinämie (Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie, www.stoeh.nl, Webseite nicht mehr öffentlich verfügbar) für das Kalenderjahr 2009 und unter Berücksichtigung einmaliger, initialer Mehraufwendungen für die Etablierung des Kaskadenscreenings im Österreichischen Gesundheitssystem. Hierzu gehört die Erstellung des Studienprotokolls, der Erhebungsinstrumente, die Etablierung der Prozesse und Datenverarbeitung.

Die Finanzen werden von der Österreichischen Atherosklerosegesellschaft verwaltet, welche auch Adaptierungen in der Verteilung innerhalb einzelner Kategorien vornimmt sowie für den widmungsgerechten Einsatz der Mittel verantwortlich zeichnet. Zur Finanzierung dieses Pilotprojektes, aber auch des darauf basierenden österreichweiten Aufbaus des FH Registers werden sowohl Sponsorengelder verschiedener industrieller Partner als auch Unterstützungen der öffentlichen Hand (Gesundheitsfonds, Krankenkassen, etc) benötigt und beantragt. Den unterstützenden industriellen Partnern und öffentlichen Organisationen werden jedoch keinerlei Exklusivrechte bezüglich Daten und Ergebnissen eingeräumt.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass der Kostenplan keinerlei Aufwendungen für Laborkosten bzw. Molekulardiagnostik enthält. Die Projektabwicklung erfolgt also

unter der Annahme, dass diese Kosten zur Gänze von den Krankenkassen getragen werden. Entsprechende Verhandlungen werden noch zu führen sein. Sollte dies nicht möglich sein, wären die anfallenden Projektkosten deutlich höher.

7. Perspektiven

Mittelfristig wird es zu einer Verbesserung der Behandlungsoptionen bei FH kommen (etwa durch PCSK9-Antikörper oder Antagonisten). Mit diesen neuen Therapeutika, die zusätzlich zu den bewährten Statinen eingesetzt werden, wird es möglich sein, LDL-Cholesterin Konzentrationen auch bei schwerer FH auch ohne die belastende Behandlung mit LDL-Apherese vollständig zu normalisieren und damit wahrscheinlich deren Prognose derjenigen der gesunden Normalbevölkerung anzunähern.

Beides, Fortschritte in der Diagnostik und Therapie werden auch in anderen Bereichen der Medizin neue Dimensionen der Krankheitsprävention eröffnen, deren Translation erst noch zu erfolgen hat. Die Implikationen dieses Projekts gehen daher weit über das untersuchte Krankheitsbild hinaus, indem sowohl Translationshindernisse identifiziert und diese paradigmatisch durch eine Sensibilisierung von Ärzten und Betroffenen für künftige Strategien der Prävention überwunden werden können.

Langfristiges Ziel des Projekts ist der Aufbau eines österreichweiten Registers für FH-Betroffene. Dazu sollen zunächst, nach erfolgreichem Anlaufen des Projekts im Raum Wien, Innsbruck und Graz und dem Aufbau des Registers für diese Regionen, weitere FH-erfahrene Zentren in Salzburg, Linz, Bregenz, Feldkirch, Klagenfurt, etc. in das Register eingebunden werden, um die bestehenden Netzwerkstrukturen und die Registerplattform zu testen.

8. Literatur

1. Klose G, Laufs U, Marz W, and Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:523-9.

2. Marks D, Thorogood M, Neil HA, and Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168:1-14.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, 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. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-90a.
4. Ademi Z, Watts GF, Pang J, Sijbrands EJ, van Bockxmeer FM, O'Leary P, Geelhoed E, and Liew D. 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.
5. Wonderling D, Umans-Eckenhuis MA, Marks D, Defesche JC, Kastelein JJ, and Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med*. 2004;4:97-104.
6. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, and Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124:2202-7.
7. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:2423.
8. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
9. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1168 e1- e60.
10. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.
11. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Endo M, Kusakabe N, Tanioka T, Kato H, and Shoji T. The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis*. 2006;186:126-31.
12. Hemphill LC. Familial hypercholesterolemia: current treatment options and patient selection for low-density lipoprotein apheresis. *J Clin Lipidol*. 2010;4:346-9.

13. Keller C. LDL-apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience. *Atheroscler Suppl.* 2009;10:21-6.
14. McGowan MP. Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: Management of severely elevated LDL cholesterol--the role of LDL-apheresis. *J Clin Lipidol.* 2013;7(3 Suppl):S21-6.
15. Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, Hagenah GC, Schulz EG, Wieland E, and German Apheresis Working G. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012;7:15-9.
16. Thompson GR. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl.* 2013;14(1):67-70.
17. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Boren J, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015.
18. Widhalm K, Dirisamer A, Lindemayr A, and Kostner G. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:239-47.