



Familiær hyperkolesterolæmi (FH)

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Cardiologisk Selskab (DCS).

Arbejdsgruppens medlemmer (alfabetsk):

- Lia E. Bang
Rigshospitalet
- Henning Bundgaard
Rigshospitalet
- Finn Lund Henriksen
Odense Universitetshospital
- Henrik Kjærulf Jensen
Aarhus Universitetshospital Skejby
- Ib Christian Klausen
Regionshospitalet Viborg
- Mogens Lytken Larsen
Odense Universitetshospital
- Bent Raungaard (Formand)
Aalborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital
- Erik Berg Schmidt
Aalborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital
- Kristian Thomsen
Sydvestjysk Sygehus Esbjerg

DCS' anbefalinger

Præsymptomatisk behandling af FH reducerer morbiditeten og mortaliteten af aterosklerotisk hjertekarsygdom betydeligt. For at udnytte den tidlige behandling bedst muligt, har DCS' arbejdsgruppe i dette holdningspapir understreget følgende:

- At diagnosen FH – eller sandsynlig FH – er klart defineret og i klinikken relativt enkel at adskille fra øvrige dyslipidæmier.
- At behandlingsmålene ved FH skærpes i overensstemmelse med ESC's seneste anbefalinger, dvs til plasma LDL kolesterol < 2,5 mmol/l (<1,8 mmol/l hos højrisiko-patienter).
- At behandling af børn og gravide/amnende kvinder præciseres.
- At patienten med diagnosen FH – eller sandsynlig FH – henvises til lipidklinik/center for arvelig hjertesygdom eller anden part med ekspertise i familieopsporing.
- At familieopsporingen systematiseres og udbygges mest muligt for der igennem at identificere flest mulige patienter med FH før udvikling af manifest aterosklerotisk hjertekarsygdom.

Anbefalingerne er i overensstemmelse med ESC's nyligt publicerede rekommandationer vedrørende håndtering af dyslipidæmi.

Kommissorium

Familiær hyperkolesterolæmi (FH) er en hyppig, autosomal, monogen arvelig form for hyperkolesterolæmi, som rammer ca. 1 ud af 500 danskere, og som ubehandlet medfører betydelig risiko for tidlig iskæmisk hjertekarsygdom og død. Der ønskes en kort beskrivelse af tilstanden, herunder dennes epidemiologi og patofysiologi. Der ønskes redegjort for 1) retningslinier for diagnostik, herunder diagnostiske kriterier og undersøgelsesmetoder – klinisk og genetisk, 2) familieudredning, 3) behandling, herunder anbefalinger til behandlingsmål, 4) håndtering af specielle grupper, herunder børn og gravide, og 5) hvorledes den nationale organisering af familieopsporing og opfølgning vil kunne optimeres. Holdningspapiret ønskes udarbejdet efter DCS' retningslinier.

Introduktion

Familiær hyperkolesterolæmi (FH) omfatter en gruppe genetisk betingede sygdomme, som er forbundet med svært forhøjet plasma kolesterolniveau og med høj risiko for udvikling af tidlig aterosklerotisk sygdom. Det er specifikt niveauet af lav-densitets lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol), der er højt. Således har afficerede individer typisk et LDL-kolesterolniveau, der er dobbelt så højt som deres ikke afficerede søskende. LDL-kolesterolniveauet ligger hos heterozygote afficerede voksne typisk i interval-

let 5-10 mmol/l – hos homozygote endnu højere.

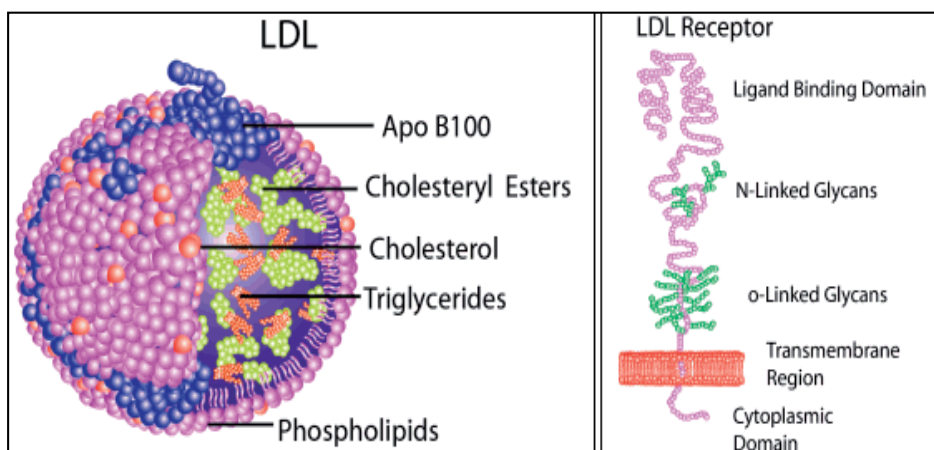
Årsagen til LDL-kolesterolforhøjelsen er, at den kataboliske kapacitet for LDL-kolesterol er reduceret. Dette medfører øget koncentration af LDL-kolesterol i blodet. Det forhøjede LDL-kolesterol skyldes oftest (ca. 90% af tilfældene) defekte LDL-receptorer betinget af en LDL-receptor gen-mutation, men årsagen kan også være mutationsbetinget defekt i LDL-receptorliganden apolipoprotein B (apoB) (ca. 5-10% af tilfældene) (se figur). FH kan også skyldes mutationer i proprotein convertase subtilisin/Kexin 9 (PCSK 9) genet, hvorved nedbrydningen af LDL-receptorer øges. Der formodes at være andre, endnu ikke erkendte gen-ændringer. Det genetiske baggrundsbillede er således komplekst, og alene i LDL-receptor genet kendes over 1600 forskellige mutationer.

Hypphighed og arvegang

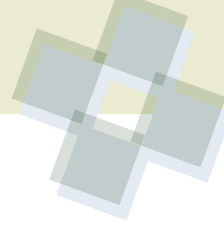
FH er en autosomal dominant arvelig sygdom. Den estimerede prævalens af heterozygot FH er ca. 0,2% (1:500) i de fleste befolkninger herunder også den danske. I Danmark er der således ca. 10.000 personer med heterozygot FH. Homozygot FH forventes hos én pr. million individer. Kolesterolomsætningsdefekten er tilstede ved fødslen.

Betydning af forhøjet LDL kolesterolniveau

Eksponeringen af arterievæggene for de høje LDL-kolesterolniveauer fra barndom-



Figur. Illustration af LDL-partiklen og LDL-receptoren.



men betyder, at en ubehandlet yngre mand med FH har en risiko for aterosklerotisk hjertekarsygdom, der er hundrede gange så høj som gennemsnitsmanden uden FH. Generelt er FH patienters risiko for hjertekarsygdom mangedoblet. Således har cirka 50% af mænd og 30% af kvinder med ubehandlet heterozygot FH haft et letalt eller ikke letalt myokardieinfarkt, når de er henholdsvis 50 og 60 år gamle. Hos patienter med ubehandlet homozygot FH optræder de aterosklerose relaterede sygdomme meget tidligt, typisk med debut i anden dekade.

Tidlig opsporing og behandling

Sammenhængen mellem FH og den livslange eksponering for højt LDL-kolesterol og tidlig hjertekarsygdom taler for tidlig behandling. Da FH ydermere er en underdiagnosticeret og underbehandlet tilstand med markant effekt af tidlig behandling, har DCS taget initiativ til udarbejdelsen af et holdningspapir, hvor diagnostik, behandling og opsporing af børn og voksne med FH gennemgås.

Diagnostik

Klinisk diagnose

Der findes flere validerede diagnostiske kriterier for klinisk FH. Det anbefales, at kriterierne fra Simon-Broome Registry benyttes, og nærværende holdningspapir bygger på disse. Alternativt kan kriterierne fra Dutch Lipid Clinic Network eller U.S. Make Early Diagnosis Prevent Early Death (MEDPED) benyttes.

Diagnosen klinisk FH bygger på anamnese, objektiv undersøgelse og vurdering af LDL-kolesterolniveauet i plasma. Diagnosen kræver derfor afklaring af følgende:

- Forekomst af tidlig hjertekarsygdom hos patienten eller i familien (mænd < 50 år, kvinder < 60 år).
- Forekomst af hyperkolesterolemie i familien. Ved FH findes et familiemønster for monogen arvegang.
- Senexantomer. Inspektion / palpation af achillessener, patellarsener og håndens extensorsener. Forekomst af senexantomer er ensbetydende med FH, men hos ca. halvdelen af midaldrende FH-patienter

kan der ikke påvises senexantomer.

- Arcus cornea (delvis eller komplet). Forekomst før 45 års alderen taler stærkt for FH, mens arcus cornea hyppigt forekommer hos ældre uden at der foreligger FH.
- Xantelasmata og tuberøse xantomer. Forekomsten er ikke specifik, men taler for FH specielt hos yngre. Personer med disse fund bør tilbydes måling af kolesteroltal.
- Kolesteroltal; LDL-, HDL-, total-kolesterol og triglycerid.
- Udelukkelse af sekundær dyslipidæmi (se NBV, Dyslipidæmi).

Boks 1.

Hvornår skal FH mistænkes?

LDL-kolesterol > 5,0 mmol/l hos voksne

LDL-kolesterol > 4,0 mmol/l ved alder < 16 år

Diagnosen FH

Diagnosen FH kan stilles, når patienten har LDL > 5 mmol/l (> 4 mmol/l ved < 16 år) kombineret med mindst et yderligere klinisk kriterium (se boks 2). Diagnosen kan være sikker eller sandsynlig afhængigt af, hvilke kriterier der er opfyldt.

Boks 2.

Diagnostiske kriterier for klinisk FH.

LDL > 5 mmol/l (> 4 mmol/l ved < 16 år) og mindst et af følgende kriterier er opfyldt;

- Patienten eller førsteledsslægtning har senexantomer (= sikker FH).
- Førsteledsslægtning med LDL-kolesterol > 5,0 mmol/l (voksne) eller > 4,0 mmol/l (barn < 16 år) (= sandsynlig FH).
- Forekomst af tidlig hjertekarsygdom i familien; før 60-års alderen hos førsteledsslægtninge og før 50-års alderen hos andenledsslægtninge (= sandsynlig FH).

Diagnosen FH kan også stilles sikkert ved påvisning af sygdomsfremkaldende mutation i LDL-receptoren, apoB eller PCSK9.

Behandling, behandlingsmål og opfølgning

Behandlingen af patienter med FH omfatter en kombination af non-farmakologisk og farmakologisk intervention. De fleste patienter har behov for farmakologisk behandling og ikke sjældent en kombinationsbehandling. Behandlingen er livslang og kræver regelmæssig opfølgning.

Tidlig intervention over for patienter med FH kan formentlig reducere risikoen for aterosklerotisk hjertekarsygdom til det samme niveau, som er gældende for resten af befolkningen.

I håndteringen af patienter med FH indgår undersøgelse for og behandling af øvrige risikofaktorer for aterosklerotisk hjertekarsygdom (hypertension, overvægt, diabetes mellitus, fysisk inaktivitet, rygning, mv), samt håndtering af evt. aterosklerotisk sygdom.

Non-farmakologisk behandling

Hos patienter med FH er risikofaktorerne for hjertekarsygdom de samme som hos resten af befolkningen. Den non-farmakologiske intervention omfatter derfor hjertesund levevis.

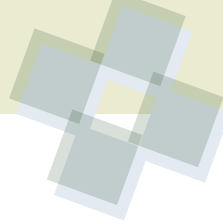
Farmakologisk behandling og behandlingsmål

Alle (stor set) med FH har behov for supplerende farmakologisk behandling.

Boks 3.

Behandlingsmål ved FH.

- LDL-kolesterol < 2,5 mmol/l.
 - Hos personer med særlig høj risiko herunder personer med hjertekarsygdom bør LDL-kolesterol være < 1,8 mmol/l.
- Disse mål kan være svære at opnå hos personer med FH, men man bør altid forsøge at opnå mindst en 50% reduktion af LDL.



Boks 4.

Farmakologisk behandling ved FH.

- ♦ Statin er førstevalgspræparat (sædvanligvis atorvastatin 80 mg dgl.).
- ♦ Ved utilstrækkelig effekt af maksimal dosis potent statin kan der suppleres med
 - ♦ kolesterolabsorptionsinhibitor (ezetimibe (Ezetrol) 10 mg dgl.)
 - ♦ galdesyrebindende resin (colestyramin (Questran) 12-24 g dgl. eller colesvelam (Cholestagel) 3750 g dgl.) eller
 - ♦ nikotinsyre (niacin tilsat laropirant (Tredaptive) (1-2 g dgl.).
- ♦ Ved utilstrækkelig effekt heraf kan benyttes behandling med maksimal dosis potent statin i kombination med to eller flere andre lipidregulerende farmaka.
- ♦ Hvis der fortsat er utilstrækkelig effekt kan LDL-aferease i sjældne tilfælde komme på tale.

Behandling af gravide

Der foreligger meget begrænsede data vedrørende lipidsænkende behandling og sikkerhed hos gravide og ammende.

Det anbefales, at kvinder informeres om at stoppe behandling med lipidregulerende medicin mindst 3 måneder før graviditetsønske. Behandling genoptages, når amningen er afsluttet. Der er sædvanligvis ikke grund til at kontrollere lipidstatus i perioden.

I tilfælde, hvor aterosklerotisk hjertesygdom allerede forekommer, eller den gravide har homozygot FH, kan farmakologisk behandling (primært resin) og/eller LDL-aferease overvejes.

Behandling af børn

Børn af forældre med FH bør leve hjertesundt som resten af familien.

Farmakologisk behandling baseres på et statin og i særlige tilfælde kombinationsbehandling (se afsnittet »Undersøgelse af børn«).

Behandling af børn er en specialistopgave.

Behandling af homozygot FH

Behandlingen af denne alvorlige men

sjældne tilstand er en specialistopgave, der udover medikamentel behandling (der sjældent er tilstrækkeligt effektiv) kan omfatte LDL-aferease eller levertransplantation.

Opfølgning

Når behandlingsmålet eller det bedst opnåelige resultat er nået, tilrådes klinisk og biokemisk kontrol en til to gange årligt efter vanlige retningslinjer (se NBV, Dyslipidæmi). Er der ydermere iværksat familieudredning, kan den ukomplicerede voksne patient følges af den praktiserende læge.

Slægtninge med en påvist sygdomsassocieret mutation, men uden hyperkolesterolæmi kontrolleres årligt med kolesterolmålinger – efter 25 års alderen dog med længere intervaller.

Opfølgning af patienten med FH indebærer også fokus på den non-farmakologiske del og på evt. udvikling af symptomer på aterosklerotisk sygdom.

Organisering af familieopsporing ved FH

Motivation for familieopsporing og primær profylakse

Der er kun identificeret en mindre del af de estimerede ca. 10.000 danskere med FH. Da tidlig opsporing og behandling er afgørende for prognosen ved FH, er der en potentiel betydelig morbiditets- og mortalitetsgevinst ved en systematisk identifikation af FH, familieopsporing og primær profylaktisk behandling.

I Danmark varetages behandling og familieopsporing af en række afdelinger med særlig interesse og viden indenfor dette område (lipidklinikker) suppleret af centrene for arvelige hjertesygdomme, der blev oprettet på baggrund af DCS rapporten »Arvelige hjertesygdomme« fra 2006. Bl.a. på baggrund af en betydelig dansk forskningsaktivitet indenfor lipidområdet – og ikke mindst indenfor området FH – er der opbygget særdeles gode laboratorieforhold mht. at udføre molekylærgenetisk testning. Der eksisterer derfor i dag de nødvendige organisatoriske forhold for at gennemføre familieopsporing og behandling af FH i Danmark.

Med dette holdningspapir ønsker DCS at facilitere identifikationen af patienter med FH og at stimulere til henvisning af patienter

med påvist FH (probanderne) til lipidklinikkerne/centre med henblik på systematisk familieudredning.

Praktisk fremgang ved familieudredning

Ved identifikation af en patient med sikker eller sandsynlig FH, bør det overvejes at tilbyde familieudredning. Dette vil være relevant, såfremt patienten har slægtninge, som skønnes at kunne have gavn af at blive undersøgt og behandlet for FH.

Boks 5.

Kriterier for at tilbyde klinisk familieudredning af førsteledsslægtninge.

- ♦ FH diagnosen er sikker eller sandsynlig.
- ♦ Probanden har slægtninge.
- ♦ Slægtningene forventes at ville kunne have gavn af udredningen.

Findes familieudredning indiceret, henvises probanden til et center, der håndterer arvelige hjertesygdomme eller en lipidklinik. Her vil probanden blive kontaktperson / bindeled til sine førsteledsslægtninge.

Der er i hver region mindst et center eller lipidklinik, der har ekspertise i håndtering af FH.

Konsekvenser af påvisning af FH hos slægtning

Påvisning af FH hos en *a priori* rask slægtning som led i familieudredning vil udover livslang medicinsk behandling og kontrol kunne medføre en række juridiske implikationer i forhold til tegning af livsforsikring, oprettelse af pension, adoptions- og erhvervsforhold mv.

Derfor skal slægtningeundersøgelse forudgås af information om forventet effekt, »bivirkninger«, juridiske forhold mv., før testningen iværksættes.

Dette indebærer, at man sædvanligvis ikke bør iværksætte nærmere diagnostiske undersøgelser på slægtninge til patienter med FH hos praktiserende læge, i ambulatorier mv. uden en sådan grundig information, men alene sikre henvisning til center eller lipidklinik.



Boks 6.

Hvem bør henvises til familieudredning ved FH?

Alle – herunder praktiserende læger, kardiologer, intern medicinere, pædiatere mv bør henvises til familieudredning ved påvist / mistanke om FH.

Der henvises i øvrigt til afsnittet *Alment* side 6-12 og Appendiks side 32-35 i DCS' vejledning om *Arvelige hjertesygdomme*, 2006.

Gen-testning

Der tilbydes sædvanligvis genetisk testning af probanden med FH hvis:

- Probanden har slægtninge, der forventes at ville kunne have gavn af resultatet. Dette vil overvejende knytte sig til, at opfølgningen af slægtningen ved negativ genetisk undersøgelsesresultat af vedkommende kan afsluttes – eller
- Hvis prænatal diagnostik/præimplantations gendiagnostik kan blive relevant (forventes meget sjældent anvendt ved FH) – eller af hensyn til muligheden for genetisk rådgivning i relation til familieplanlægning.

Den vigtigste del af gen-testningen (den molekylær-genetisk undersøgelse) omfatter undersøgelse for LDL-receptormutation og apoB-mutation.

En negativ molekylær-genetisk undersøgelse udelukker ikke FH, da en sygdoms-fremkaldende mutation kun kan påvises hos godt halvdelen af probander med klinisk FH. Der er høj penetrans ved FH, men enkelte (<1%) med mutation udvikler ikke hyperkolesterolæmi.

Kaskade-screening

Når der er identificeret klinisk FH, bør vedkommendes førsteledsslægtningene tilbydes udredning (se boks 5).

Når en familie er identificeret med klinisk FH, benyttes lavere grænseværdier for hyperkolesterolæmi hos slægtninge (se nedenfor).

De aldersspecifikke grænseværdier for slægtninge er angivet i tabel 1.

Tabel 1.

Aldersspecifikke grænseværdier for diagnostisk hyperkolesterolæmi hos slægtninge.

	LDL-kolesterol (mmol/l)					
	Alder (år)					
	0 – 14	15 – 24	25 – 34	35 – 44	45 – 54	≥ 55
Kvinde	≥ 3,8	≥ 3,9	≥ 4,3	≥ 4,4	≥ 4,9	≥ 5,3
	≤ 3,3	≤ 3,2	≤ 3,5	≤ 3,6	≤ 3,9	≤ 4,3
Mand	≥ 3,5	≥ 3,5	≥ 4,6	≥ 4,8	≥ 5,3	≥ 5,3
	≤ 3,0	≤ 2,9	≤ 3,7	≤ 3,9	≤ 4,3	≤ 4,2

- Slægtning med LDL-kolesterol i dette niveau har lav sandsynlighed for FH. Personen behandles efter generelle retningslinjer (NBV11).
- Slægtning med LDL-kolesterol i dette niveau har høj sandsynlighed for FH. Diagnosen FH er usikker for slægtning med LDL-kolesterol imellem de anførte niveauer. LDL-kolesterolbestemmelse bør gentages. Er værdien fortsat imellem de anførte niveauer, bør målingen gentages årligt. Forbliver værdien imellem de anførte niveauer, behandles patienten efter generelle retningslinjer (NBV11).

Efterhånden som nye familiemedlemmer diagnosticeres med FH, udvides screeningen til deres førsteledsslægtninge (= kaskade-screening).

Boks 7.

Familieudredningens indhold.

- Probanden henvises til det lokale center/lipidklinik, hvor familieudredningen bør foregå.
- Probanden benyttes som bindeled/kontakt til slægtningene.
- Slægtningene informeres om rationale for tilbuddet om undersøgelse samt mulige fordele og ulemper af undersøgelsen herunder mulige negative erhvervs-, forsikrings- adoptions- og pensionsmæssige konsekvenser.
- Accepterer slægtningen udredningstilbuddet, indledes med klinisk undersøgelse og bestemmelse af kolesterol-niveau.
- Kendes probandens sygdoms-fremkaldende mutation, kan slægtningen tilbydes specifik undersøgelse for netop denne mutation – hvis kriterier for genetisk udredning er opfyldte (se afsnittet »Gen-testning«).

Undersøgelse af børn

Diagnosen FH kan oftest (men ikke altid) stilles fra fødslen, men er specielt relevant fra det tidspunkt, hvor farmakologisk behandling kommer på tale. Det er individuelt i hvilken alder, det er mest hensigtsmæssigt at tilbyde diagnostik af børn og unge i

familier med kendt FH. I de fleste familier bør diagnostik tilbydes i ca. 15 års alderen. Svær familieanamnese med tidlig forekomst af aterosklerotisk hjertekarsygdom taler for tidligere diagnostik og behandling. Igen bygger det på en individuel vurdering, men det synes rationelt i de sværeste tilfælde at tilbyde diagnostik og farmakologisk behandling fra 6-10 års alderen. Er der mistanke om homozygot FH bør diagnostik iværksættes så tidligt som muligt, dvs. også hos helt små børn.

Der er helt særlige etiske og juridiske udfordringer i forbindelse med håndtering af udredning af børn (se *Arvelige hjertesygdomme*, DCS, 2006 side 8-9).

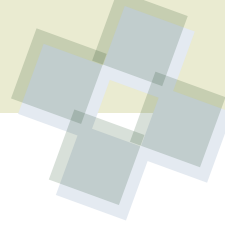
Genetisk rådgivning

Patienter og slægtninge (både mænd og kvinder) gives genetisk rådgivning i relation til testning og informeres om muligheden for rådgivning ved klinisk genetiker, særligt i relation til familieplanlægning.

Boks 8.

Den genetisk rådgivnings indhold.

- Verifikation af diagnose.
- Optegning af stamtavle.
- Præ- og post-test rådgivning.
- Gen-testning, herunder tolkning af gen-svar.
- Risikovurdering på familieniveau.
- Drøftelse af reproduktive forhold.
- Information om juridiske og forsikringsmæssige forhold.
- Opsporing af risikopersoner.



Boks 9.

DCS' initiativer vedrørende dyslipidæmi omfatter bl.a.:

- ♦ I 2006 udgivet rapporten »Arvelige hjertesygdomme«, som bl.a. omhandler FH.
- ♦ Udarbejdet National Behandlingsvejledning om dyslipidæmi.
- ♦ Etableret et nationalt WEB-baseret stamtavleprogram (PROGENY), som faciliterer udredningen af familier med slægtninge, der er bosat i forskellige dele af landet.

Referencer

- Arvelige hjertesygdomme, DCS vejledning. 2006. Nr. 1. Dansk Cardiologisk Selskab. www.cardio.dk.
- Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ: Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4:59 – 65.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
- Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5(3):133-40.
- Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, Naoumova T, Thompson GR, Seed M, Durrington PN, Miller JP, Betteridge DJ, Neil HA: Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006;43: 943 – 949.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: The identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. 2008 (Clinical Guideline 71). www.nice.org.uk/CG71.
- NBV11. Den nationale kardiologiske behandlingsvejledning. 2011. Dansk Cardiologisk Selskab. www.cardio.dk.
- Rapport vedrørende praktiske retningslinier for og kvalitetssikring af genetisk udredning og rådgivning. DSMG, 2009.
- Starr B, Hadfield SC, Hutten BA, Lansberg PJ, Leiren TP, Damgaard D, Neil HA, Humphries SE: Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(6):791-803.
- World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO; 1999.