

Familiäre Hypercholesterinämie - LDL -Rezeptor-Defizienz (FH)

Die überwiegende Anzahl an genetisch bestätigten Diagnosen von familiärer Hypercholesterinämie betreffen Mutationen im LDL-Rezeptorgen; es wurden jedoch auch seltenere Mutationen in anderen Genen beschrieben bzw. in noch unbekanntem Genen gesucht.

Das „FH Konsortium Tirol“ plant ein „Register für Familiäre Hypercholesterinämie“ in Kooperation mit Patientenorganisation FHchol Austria/Patienteninitiative¹, mit dem Ziel der landesweiten und flächendeckenden Erfassung und Behandlung von FH Patienten, da bislang weniger als 10% aller potentiellen Patienten diagnostiziert und damit behandelt sind. Das Land Tirol fördert den Aufbau dieses Registers mit 100.000€

Ätiologie: Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist bedingt durch Mutationen im Gen für den LDL-Rezeptor, die FH wird autosomal-dominant vererbt

Häufigkeit: homozygote Form der familiären Hypercholesterinämie (1:250.000 bis 1:1.000.000 kaukasischer Neugeborener) Hypercholesterinämie (meist >600 mg/dl)

Risiken: Unbehandelt tritt bei betroffenen Kindern ein Myokardinfarkt oft schon vor dem 20. Lebensjahr auf, es wird sogar von Kindern im 8. Lebensjahr berichtet

Screening: Das FH-Konsortium Tirol sieht den Einschluss von FH Betroffenen nach klinischen und genetischen Kriterien vor, wobei erstere durch international etablierte Punktescores definiert sind. Kaskadenscreening (Untersuchung der Nachkommen eines FH-Patienten) wird nur bei genetisch bestätigten Personen durchgeführt.

Therapie:

2015 wurde von der EMA der neue Cholesterinsenker Evolozumab¹ (Repatha[®]) für Erwachsene und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien zugelassen.

Wer soll gescreent werden?

S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen nennen zwei unterschiedliche Screening-Strategien:

Individuelle Diagnostik/selektives Screening

„Eine positive Familienanamnese (Verwandte 1. und 2. Grades) für Hypercholesterinämien oder frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, angiographisch gesicherte koronare Herzkrankheit, stabile oder instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod,

¹ <http://www.fhchol.at/ueber-fhchol-austria/unsere-partner/foerderer-goenner.html>

Apoplexie, periphere arterielle Verschlusskrankheit) vor dem Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 65 Jahren (Frauen) begründet den Verdacht auf das mögliche Vorliegen einer primär genetischen Hypercholesterinämie beim verwandtem Kind, und sollte Anlass zur Durchführung einer gezielten Diagnostik ab dem Alter von 2 Jahren geben.“

Nicht-selektives Screening auf Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter

„...Da jedoch viele Eltern noch jung sind und (noch) keine klinische Manifestation der Folgen einer Hyperlipidämie aufweisen oder ihre Cholesterinspiegel selbst nicht kennen, wird durch ein solches, an der Familienvorgeschichte orientiertes, diagnostisches Vorgehen die Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen mit behandlungswürdiger Hypercholesterinämie nicht erkannt. Bei positiver Familienanamnese bei Verwandten 1.+ 2. Grades... sollte in jedem Lebensalter, in der Regel ab dem 2. Lebensjahr, eine Lipidbestimmung angeboten werden. (St. Konsens)..“

Anmerkung: Wenn auch Verwandte 2. Grades einbezogen werden, trifft dies wohl auf einen sehr großen Teil aller Kinder zu!

Mit einer Häufigkeit von 1: 250.000 – 1.000.000 sind in Tirol höchstens ein paar Fälle von homozygoter FH zu erwarten. Durch Kaskadenscreening konnten in Innsbruck bisher jedoch schon 72 von FH Betroffene rekrutiert, identifiziert und in das eigens für das FH Register entwickelte Patientendatenerfassungs- und –Verwaltungsprogramm AskiMed aufgenommen werden. Hierbei werden, ausgehend von einem Indexpatienten, seine/ihre Kinder und erst- sowie zweitgradige Verwandte untersucht.

Heterozygote FH

Häufigkeit: **Die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie ist eine der häufigsten kongenitalen Stoffwechselstörungen**, die in der kaukasischen Bevölkerung mit einer Frequenz von ungefähr 1:500 vorkommt. Die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie führt zu einer etwa 50%igen Reduktion funktionstüchtiger LDL-Rezeptoren auf Leberzellen. Bereits in der frühen Kindheit kommt es zu einer starken Erhöhung des Cholesterins (meist >300 mg/dl) und des LDL-Cholesterins (meist >200 mg/dl)².

Risiken: unbehandelt führt diese Stoffwechselstörung zu frühzeitigen Gefäßschäden und einem stark erhöhten Risiko für vorzeitige Herzinfarkte.

Repatha® wurde von der EMA bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie zugelassen wenn:

- mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden, oder

² http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-068l_s2k_Hyperlipid%C3%A4mien_Kinder_Jugendliche_2016-02.pdf

- bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Kritisch wird angemerkt, dass ein Interessenskonflikt bei den Sponsoren des FH-Registers aus der pharmazeutischen Industrie (z.B. Amgen, Sanofi) bestehen könnte³.



Die Wirkung von Repatha® auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.⁴

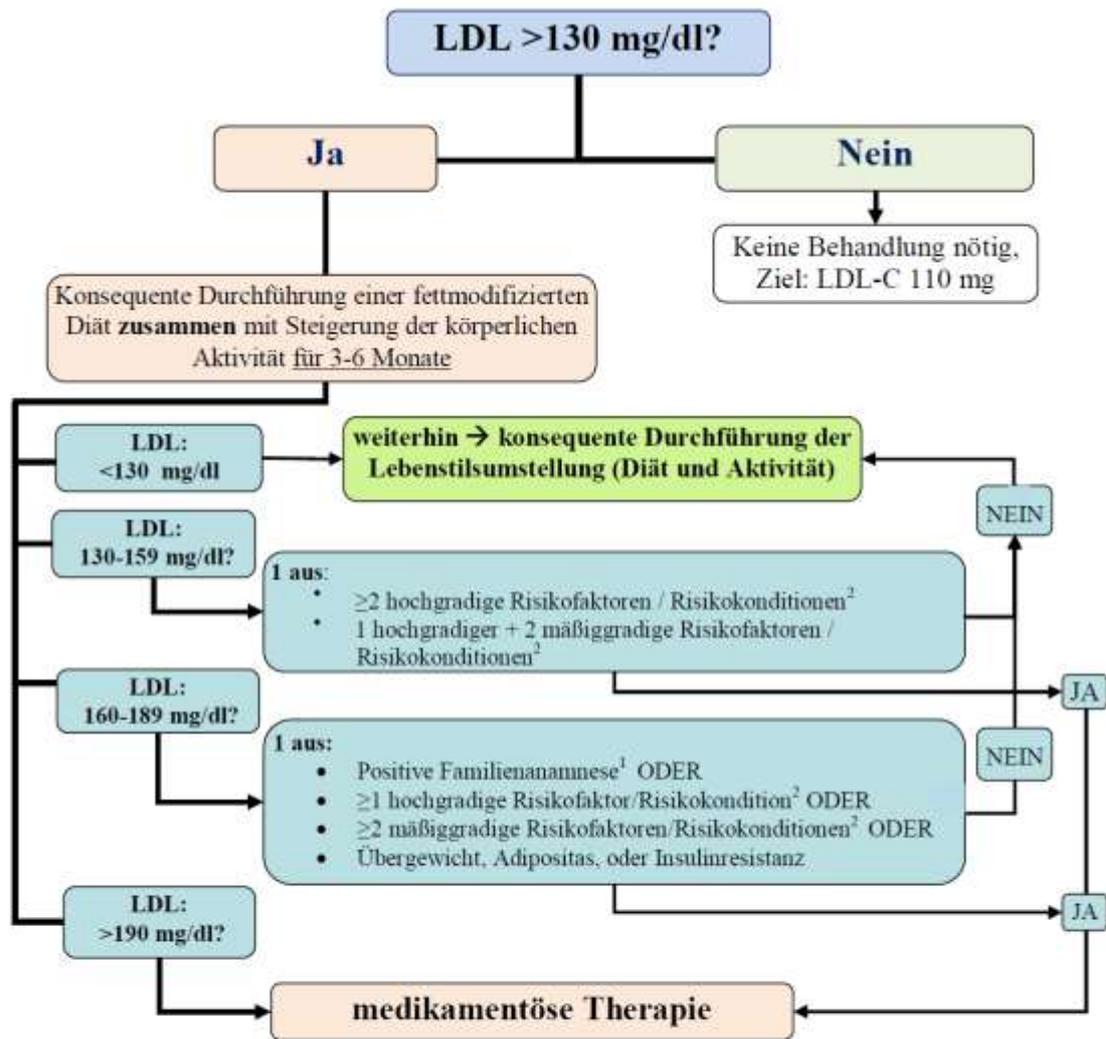
Das Arzneitelegramm sieht als Indikation für das extrem teure Evolocumab ausschließlich als Reserveoption für Patienten mit **homozygoter** familiärer Hypercholesterinämie⁵.

[2 MIO. € PRO VERHINDERTES EREIGNIS, NUTZEN IN EUROPA UNSICHER, KEIN EINFLUSS AUF DIE STERBLICHKEIT... zur FOURIER-Studie mit Evolocumab](#)

³ FH Konsortium Tirol Sitzungsprotokoll vom 7. 12. 2017

⁴ [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/003766/WC500191398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf) Seite 3

⁵ https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=109_01&artikel=1511109_01



¹ >1 betroffenen Verwandten 1. Grades <55J (m) bzw. <65 J. (w) mit KHK*
² siehe Tabelle 5

Abbildung 1: Algorithmus für die Behandlung bei erhöhtem LDL-Cholesterin