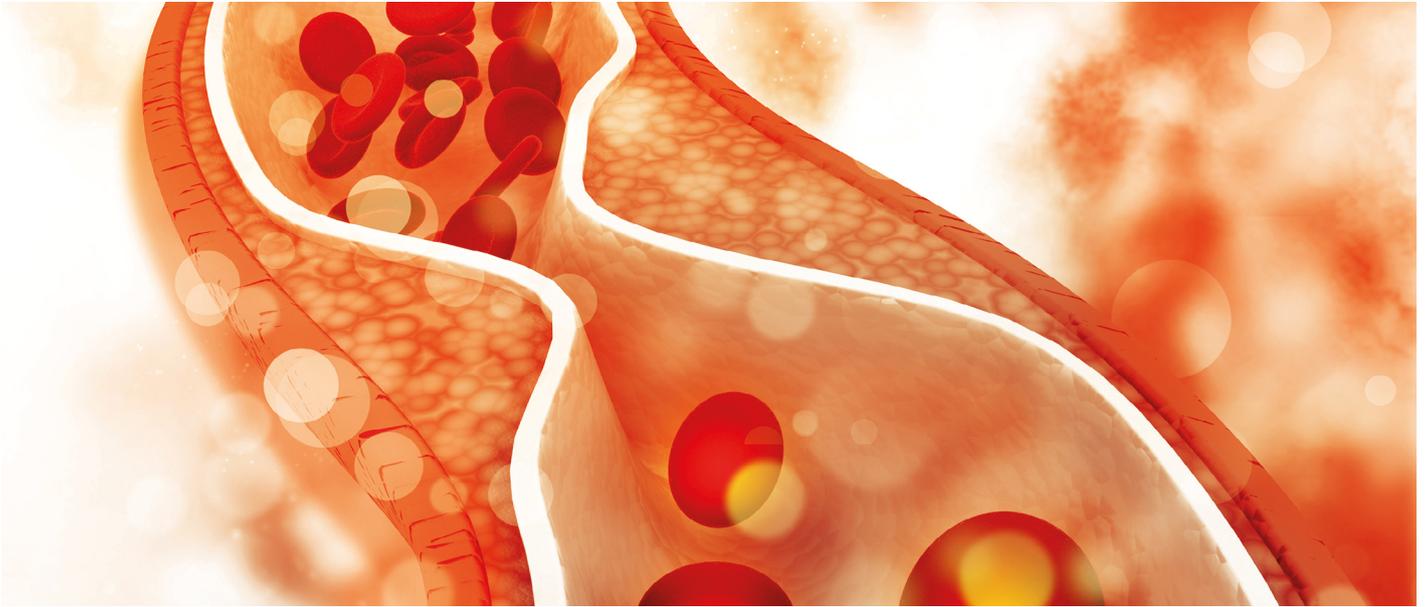




# // FAMILIÄRE HYPERCHOLESTERINÄMIE

## MOLEKULARGENETISCHE DIAGNOSTIK IST DER GOLDSTANDARD FÜR EINE SICHERE DIAGNOSE UND FRÜHE THERAPIE



Einige der Patienten in nahezu jeder Hausarztpraxis sind von familiärer Hypercholesterinämie (FH) betroffen. Die molekulargenetische Diagnostik ist der Goldstandard zur Absicherung der Diagnose. Sie liefert die Begründung für eine intensive Behandlung und vereinfacht das Screening der Familienmitglieder. Durch die frühe und eindeutige Diagnostik kann bei einer Vielzahl der Betroffenen das Arteriosklerose-Risiko auf das der Allgemeinbevölkerung gesenkt und frühe kardiovaskuläre Ereignisse vermieden werden.

### URSACHEN DER FH

Hauptursache einer FH sind Mutationen, die die Funktion des LDL-Rezeptors (LDLR) beeinflussen. In 60 % - 80% der Fälle sind dies Mutationen im LDLR-Gen, aber auch Mutationen in weiteren Genen wie APOB (Apolipoprotein B) oder PCSK-9. In ihrer Konsequenz führen sie zu einem gestörten Abbau der LDL-Partikel.

Die Schwere der Mutation wirkt sich unterschiedlich auf das kardiovaskuläre Risiko im Erwachsenenalter aus. Daher ist die Kenntnis der vorliegenden genetischen Defekte für die prognostische Einschätzung des Patienten und für die Auswahl einer geeigneten Therapie von Bedeutung.

### HOHE KARDIOVASKULÄRE RISIKEN

Bei Patienten mit einer heterozygoten FH ist das Risiko für eine frühzeitige koronare Herzerkrankung (KHK) 20-fach erhöht und eine symptomatische Koronargefäßerkrankung vor dem 50. Lebensjahr wahrscheinlich.

Werden Patienten mit einer homozygoten FH nicht behandelt, versterben sie oft schon vor dem 30. Lebensjahr durch einen Myokardinfarkt. Eine frühe Diagnose in Kombination mit einer konsequenten Therapie reduziert dieses kardiovaskuläre Risiko deutlich, bei heterozygoten Patienten sogar auf das der Allgemeinbevölkerung.

#### EINFACHE ANFORDERUNG, KEINE FALLWERTERHÖHUNG

- Probenmaterial: 5 ml EDTA-Blut
- Anforderung mit Überweisungsschein (Muster 10), Auftrag: FH-Genotypisierung
- Diagnose: V. a. Familiäre Hypercholesterinämie; ICD-10 Code: E78.0
- Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten gemäß GenDG nötig. Eine genetische Beratung ist nur bei der prädiktiven Untersuchung von Angehörigen erforderlich

### FH IST UNTERDIAGNOSTIZIERT UND UNTERTHERAPIERT

In Deutschland sind zwischen 160.000 und 400.000 Menschen betroffen. Die FH ist damit eine der häufigsten genetisch bedingten (vererbten) Stoffwechselstörungen. Wahrscheinlich sind in Deutschland nur ca. 15 % der Fälle bekannt. Die Diagnose wird typischerweise erst nach einem frühen koronaren Ereignis gestellt bzw. bei familiärer Häufung von Myokardinfarkten.

### KLINISCHER VERDACHT? BEWEISE AUS DEM LABOR

Bei folgenden Faktoren empfiehlt die Europäische Arteriosklerose-Gesellschaft eine weiterführende Diagnostik:

- Gesamt-Cholesterin  $\geq 310$  mg/dl bei Erwachsenen bzw.
- $\geq 230$  mg/dl bei Kindern /Jugendlichen  $< 18$  Jahre
- Frühe KHK bzw. Atherosklerose
- Entsprechende Familienanamnese
- Vorhandensein von Xanthomen oder Xanthelasmen

Der molekulargenetische Nachweis des Gendefektes bestätigt die Diagnose „Familiäre Hypercholesterinämie.“

### NUTZEN DER MOLEKULARGENETISCHEN DIAGNOSTIK

- Höhere Spezifität der Diagnostik
- Profunde Begründung der Behandlungsintensität
- Bessere Prognoseabschätzung
- Wertvolle Hilfestellung bei der Familienberatung

### NEUE THERAPIE-OPTIONEN

Ziel der Therapie ist eine deutliche Senkung des LDL-Cholesterinspiegels, wobei, je nach Erkrankungsstadium, unterschiedliche Zielwerte gelten. In der Therapie werden bevorzugt Statine eingesetzt und den Patienten ein gesunder Lebensstil empfohlen. In besonders schweren Fällen kommt eine Lipoprotein-Apherese zum Einsatz. Erste Daten sprechen dafür, dass die neu verfügbaren PCSK9-Inhibitoren eine weitere wirksame Behandlungsoption für FH-Patienten sind.

### DIAGNOSTISCHE KRITERIEN FÜR DIE KLINISCHE DIAGNOSE EINER HETEROZYGOTEN FH

Die Diagnose einer FH kann auch nach den „Dutch Lipid Clinic Kriterien“ gestellt werden, dann aber bereits zumeist erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Jedes Kriterium wird hier mit einer bestimmten Punktzahl bewertet. Anhand der Punktzahl kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer FH abgeschätzt werden.

	KRITERIEN	SCORE
Familiäre Vorgeschichte	Verwandter 1. Grades mit frühzeitiger KHK und/oder Verwandter 1. Grades mit LDL $> 95.$ Perzentile	1
	Verwandter 1. Grades mit Sehnenxanthomen und/oder Kinder $< 18$ Jahre mit LDL-C $> 95.$ Perzentile	2
Klinische Vorgeschichte	Patient hat eine frühzeitige KHK	2
	Patient hat eine frühzeitige cerebrovaskuläre oder peripher vaskuläre Erkrankung	1
Ärztliche Untersuchung	Sehnenxanthome	6
	Arcus cornealis im Alter $< 45$ Jahre	4
LDL-Cholesterin	$> 325$ mg/dl ( $>8,5$ mmol/l)	8
	251-325 mg/dl (6,5-8,4 mmol/l)	5
	191-250 mg/dl (5,0-6,4 mmol/l)	3
	155-190 mg/dl (4,0-4,9 mmol/l)	1
Molekulargenetische Diagnostik	Nachweis einer Mutation (z. B. LDLR, Apo B, PCSK9)	8
Eindeutige FH		Score $> 8$
Wahrscheinliche FH		Score 6-8
Mögliche FH		Score 3-5
Keine Diagnose		Score $< 3$

### LITERATUR

1. Klose G. et al.: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 111, Heft 31-32. 4. August 2014
2. Empfehlungen zur Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis (Stand September 2011); Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen e.V.
3. Nordestgaard et al.: European Heart Journal 2013; online 15. August