



Dansk Cardiologisk Selskab

[www.cardio.dk](http://www.cardio.dk)

# Familiær hyperkolesterolæmi (FH)

- et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

**DCS holdningspapir**  
2019 . Nr. 2

# Familiær hyperkolesterolæmi (FH)

– et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

DCS holdningspapir 2019 Nr. 2

Udgivet februar 2019 af:  
Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab  
Vognmagergade 7, 3. sal  
DK-1120 København K  
dcs@dadlnet.dk

Copyright ©: Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af denne vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskabet.

Layout: Birger Gregers, Frederiksberg



## Familiær hyperkolesterolæmi (FH)

Holdningspapiret er en opdatering af et DCS holdningspapir om familiær hyperkolesterolæmi (FH) først offentliggjort i 2012. Det opdaterede holdningspapir er baseret på et samarbejde mellem arbejdsgruppen Præventiv kardiologi og rehabilitering (lipiddelen) og arbejdsgruppen Arvelige hjertesygdomme i DCS. Penneførere har været *Erik Berg Schmidt, Finn Lund Henriksen, Helle Lyngø Kanstrup, Henning Bundgaard, Ib Christian Klausen, Kristian Korsgård Thomsen, Lia E. Bang og Merete Heitmann*. Reviewers har været *Bent Raungaard, Henrik Kjærulf Jensen og Mogens Lytken Larsen*.

Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Pædiatrisk Selskab har haft mulighed for at kommentere holdningspapiret.

Baggrunden for et opdateret holdningspapir er vigtig ny viden om forekomst, diagnostik og behandling af patienter med FH.

### Hovedbudskaber

- ▶ Nye danske og internationale undersøgelser tyder på at hyppigheden af FH er højere end 1:500 som antaget i mange år, nemlig 1:200-250.
- ▶ Patienter med FH har en betydeligt højere morbiditet og mortalitet af aterosklerotisk hjertekarsygdom end baggrundsbefolkningen. Register- og andre data tyder på, at denne risiko reduceres markant ved behandling.
- ▶ Farmakologisk behandling anbefales startet tidligere end hidtil, nemlig i alderen 8-15 år med skelen til familiehistorik (tidlig forekomst af aterosklerotisk hjertekarsygdom).
- ▶ Den primære farmakologiske behandling udgøres af højst tolererede statindosis evt. suppleret med ezetimibe. Nyere behandlingsprincipper især PCSK9-hæmmere anvendes i stigende omfang.
- ▶ Personer med mistænkt FH henvises til lipidklinik/klinik for arvelige hjertesygdomme med henblik på diagnostik, behandling og familieudredning, herunder evt. gentest for FH.
- ▶ Familieopsporingen systematiseres og udbygges mest muligt for der igennem at identificere flest mulige personer og

familier med FH før udvikling af manifest aterosklerotisk hjertekarsygdom.

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

### Introduktion

FH er en hyppig, autosomal, monogen arvelig form for hyperkolesterolæmi, som man tidligere har ment rammer 1 af 500 danskere. Nye data fra danske og udenlandske studier tyder imidlertid på at FH er hyppigere end tidligere antaget og menes nu at optræde hos 1:200- 1:250 således at ca. 25.000 danskere må formodes at have FH. Hovedparten af disse er ikke diagnosticerede. Der er få danskere diagnosticeret med homozygot/compound heterozygot FH, men bedømt ud fra genhyppighederne er der en del personer, der ikke er diagnosticeret.

FH omfatter en gruppe genetisk betingede sygdomme, hvor fællesnævneren er svært forhøjet plasma lav-densitets lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol) og høj risiko for udvikling af tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom. Således har afficerede individer typisk et LDL-kolesterol niveau, der er ofte er dobbelt så højt som deres ikke afficerede søskende. LDL-kolesterolniveauet ligger hos heterozygote afficerede voksne typisk i intervallet 5-10 mmol/l – hos homozygote endnu højere.

Årsagen til LDL-kolesterol forhøjelsen er, at den kataboliske kapacitet for LDL-kolesterol er reduceret. Dette medfører øget koncentration af LDL-kolesterol i blodet. Det forhøjede LDL-kolesterol skyldes i ca. 90% af tilfældene defekte LDL-receptorer betinget af en LDL-receptor gen mutation, men årsagen kan også være mutationsbetinget defekt i LDL-receptor liganden apolipoprotein B (apoB) (ca. 5-10% af tilfældene). Sjældne årsager til FH er (gain-of-function) mutationer i proprotein convertase subtilisin/Kexin 9 (PCSK9) genet, hvorved nedbrydningen af LDL-receptorer øges samt den recessive udgave af FH med mutation i LDL-receptor adaptor proteinet. Der formodes at være andre, endnu ikke erkendte genændringer, der kan forårsage FH. Det genetiske baggrundsbillede er komplekst, og alene i

LDL-receptor genet kendes over 1700 forskellige mutationer. Kolesterol omsætningsdefekten er til stede fra fødslen.

### Betydning af højt plasma LDL-kolesterol

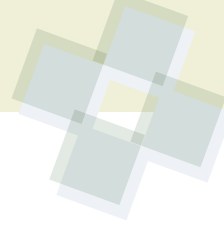
Eksponering af arterievæggene for de høje LDL-kolesterol niveauer fra barndommen betyder, at en ubehandlet yngre mand med FH har en risiko for aterosklerotisk hjertekarsygdom, der er hundrede gange så høj som gennemsnitsmanden uden FH. Generelt er FH patienters risiko for aterosklerotisk hjertekarsygdom mangedoblet hos yngre. Således har cirka 50% af mænd og 30% af kvinder med ubehandlet heterozygot FH haft et myokardieinfarkt, når de er henholdsvis 50 og 60 år gamle. Hos patienter med ubehandlet homozygot FH optræder aterosklerotisk hjertekarsygdom meget tidligt, typisk med debut i anden dekade. Sammenhængen mellem FH og den livslange eksponering for højt LDL-kolesterol og tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom taler for tidlig behandling.

### Diagnostik af FH

Diagnosen klinisk FH bygger på anamnese, objektiv undersøgelse og vurdering af LDL-kolesterol niveau i plasma.

Følgende bør afklares:

- ▶ Forekomst af tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom hos patienten eller i familien (mænd < 55 år, kvinder < 60 år).
- ▶ Forekomst af hyperkolesterolæmi i familien. Ved FH findes et familiemønster typisk for monogen arvegang.
- ▶ Forekomst af senexantomer undersøges ved inspektion / palpation af achillesener, patellarsener og håndens extensorener. Forekomst af senexantomer er ensbetydende med FH, men hos op mod halvdelen af midaldrende FH-patienter kan der ikke påvises senexantomer.
- ▶ Forekomst af 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.
- ▶ Forekomst af xantelasmata og tuberøse



xantomer. Forekomsten er ikke specifik, men taler for FH specielt hos yngre. Personer med disse fund bør tilbydes måling af lipid profil.

- ▶ Bestemmelse af total kolesterol; LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerid og lipoprotein(a) (Lp(a)).
- ▶ Udelukkelse af sekundær dyslipidæmi (se NBV kapitel 28 Dyslipidæmi).

Der findes flere validerede diagnostiske kriterier for klinisk FH. Diagnosen FH baseres i kriterier fra det britiske Simon-Broome Registry (box 2) primært på plasma LDL-kolesterol > 4.9 mmol/l og forekomst af senexantomer.

Kriterierne fra Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), hvor gentest er central (boks 3) anvendes i stigende omfang internationalt og anbefales også benyttet i Danmark.

### Boks 1: Hvornår skal FH mistænkes?

- ▶ LDL-kolesterol > 5,0 mmol/l hos voksne
- ▶ LDL-kolesterol > 4,0 mmol/l ved alder < 18 år
- ▶ Højt kolesteroltal i familien
- ▶ Aterosklerotisk hjertekarsygdom hos yngre person
- ▶ Tidlig forekomst af aterosklerotisk hjertekarsygdom i familien

### Boks 2: Diagnostiske kriterier for klinisk FH.

(Simon Broome)

- ▶ LDL-kolesterol > 5 mmol/l (> 4 mmol/l ved < 18 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 aterosklerotisk hjertekarsygdom i familien; før 60-års alderen hos førsteledsslægtninge og før 50-års alderen hos andenledsslægtninge (= sandsynlig FH).

KOMMENTARER:

### Boks 3: Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCN) for Familiær Hyperkolesterolæmi

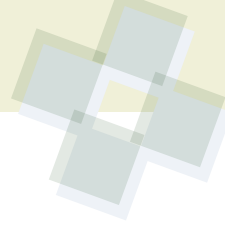
Kriterie	Score	Patient score
<b>FAMILIEHISTORIE</b>		
Førsteledsslægtning med kendt præmatur hjertekarsygdom (mænd < 55 år, kvinder < 60 år)	1	
ELLER Førsteledsslægtning med kendt LDL-kolesterol > 95. percentil for alder og køn		
Førsteledsslægtning med senexantomer og/eller arcus cornealis	2	
ELLER Børn < 18 år med LDL-kolesterol > 95. percentil for alder og køn		
<b>KLINISK ANAMNESE</b>		
Præmatur koronararteriesygdom (mænd < 55 år, kvinder < 60 år)	2	
Præmatur cerebral eller perifer arteriesygdom (mænd < 55 år, Kvinder < 60 år)	1	
<b>OBJEKTIV UNDERSØGELSE</b>		
Senexantomer	6	
Arcus cornealis før 45-årsalderen	4	
<b>LDL-kolesterol (mmol/l) – UBEHANDLET</b>		
LDL-kolesterol ≥ 8,5	8	
LDL-kolesterol 6,5-8,4	5	
LDL-kolesterol 5,0-6,4	3	
LDL-kolesterol 4,0-4,9	1	
<b>DNA-analyse</b> Sygdomsassocieret mutation påvist i LDL-receptorgenet, ApoB genen eller PCSK9 genen	8	
<b>PATIENTENS SAMLEDE SCORE</b>		

DIAGNOSE	POINT
Definitiv FH	>8
Sandsynlig FH	6-8
Mulig FH	3-5
Ikke-sandsynlig FH	<3

### Højt Lipoprotein(a) som årsag til klinisk FH – og som risikofaktor ved FH

Lipoprotein(a) (Lp(a)) er en hyppig kausal genetisk risikofaktor for aterosklerotisk sygdom og akut myokardieinfarkt. Lp(a) består af en LDL-partikel, hvor apoB i disulfidbinding er bundet til et stort glycoprotein – apolipoprotein(a) (apo(a)). Dannelsen af apo(a) er genetisk bestemt. Kolesterolindholdet i Lp(a) udgør cirka 30% af den totale lipoprotein masse. Da kolesterol i Lp(a)

'medmåles' i LDL kolesterol er det forståeligt, at Lp(a) kan spille en rolle i forhold til diagnostik af FH. En nyere dansk undersøgelse har således vist, at 25% af personer med klinisk FH opfylder de diagnostiske kolesterol kriterier på grund af højt Lp(a). Da højt Lp(a) endvidere er en risikofaktor for aterosklerose bidrager det også til familiær forekomst af aterosklerotisk hjertekarsygdom og akut myokardieinfarkt. Lp(a) bør således altid måles hos patienter, der udredes for FH på baggrund af såvel diagnostiske som prognostiske overvejelser.



## 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 ofte som kombinationsbehandling. Behandlingen er livslang og kræver regelmæssig opfølgning.

Tidlig og effektiv intervention over for patienter med FH kan formentlig reducere risikoen for aterosklerotisk hjertekarsygdom til tæt på 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 og behandling af evt. allerede eksisterende aterosklerotisk hjertekarsygdom.

## Non-farmakologisk behandling

FH er i sig selv en markant risikofaktor, og optræden af andre risikofaktorer er derfor problematisk. Etablering af hjertesund levevis så tidligt i livet som muligt er essentielt. Henvielse til klinisk diætist/cand.scient. i klinisk ernæring bør tilbydes.

## Farmakologisk behandling

Næsten alle med FH har behov for supplerende farmakologisk behandling (se boks 4) og højdosis statin udgør den primære farmakologiske behandling (boks 5). Der er ofte behov for at supplere med ezetimibe og hos nogle patienter også med PCSK9-hæmmere. Der er to præparater på markedet evolocumab og alirocumab, der begge typisk gives som injektion hver anden uge. Studier hos personer med FH (og andre patientkategorier) har vist en reduktion af plasma LDL-kolesterol på ca. 60% ved behandling med disse præparater. Der foreligger to store publicerede studier (Fourier: evolocumab) og (Odyssey Outcomes: alirocumab) hvor resultaterne har været temmeligt enslydende med en signifikant reduktion af hårde endepunkter på ca. 15%. Behandlingen med PCSK9-hæmmere er forholds-

vis dyr og præparaterne udleveres p.t. fra hospital vederlagsfrit til patienterne. Der er i Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) fremlagt kriterier for anvendelse af præparaterne (boks 6),

### Boks 4: Behandlingsmål ved FH.

- ▶ LDL-kolesterol < 2,6 mmol/L.
- ▶ Hos patienter med særlig høj risiko herunder patienter med påvist aterosklerotisk hjertekarsygdom bør LDL-kolesterol være < 1,8 mmol/L.
- ▶ Målene kan være svære at opnå hos patienter med FH, men man bør altid forsøge at opnå mindst en 50% reduktion af plasma LDL-kolesterol

### Boks 5: Farmakologisk behandling ved FH.

- ▶ Statin er førstevalgspræparat (typisk atorvastatin 40-80 mg eller rosuvastatin 20-40 mg dgl).
- ▶ Ved utilstrækkelig effekt af maksimal dosis statin/højeste dosis statin der tolereres af patienten suppleres med kolesterolabsorptionsinhibitor (ezetimib 10 mg dgl.) eller galdehyrebindingende anionbyttere (colestyramin 12-24 g dgl./colesevelam 3,75 g dgl.)
- ▶ Kombination af ezetimib og anionbytter kan i udvalgte tilfælde med værdier tæt på behandlingsmål forsøges
- ▶ Ved utilstrækkelig effekt af ovenstående overvejes PCSK9-hæmmere (se også boks 6)
- ▶ Hvis der fortsat er utilstrækkelig effekt, kan plasma LDL-aferease i sjældne tilfælde komme på tale.

### Boks 6: RADS kriterier for anvendelse af PCSK9-hæmmere

FH-primær profylakse		FH-sekundær profylakse
< 2 risikofaktorer	<b>≥ 2 af følgende risikofaktorer:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Familiær disposition</li> <li>▶ Mandligt køn</li> <li>▶ Ryger</li> <li>▶ Hypertension</li> <li>▶ Diabetes (type 1 og 2)</li> <li>▶ Lp(a) &gt;50 mg/dL</li> <li>▶ HDL &lt; 1,0 for mænd 1,2 for kvinder</li> <li>▶ &lt; 50% LDL-reduktion på gængs behandling</li> </ul>	<b>Manifest kardiovaskulær sygdom eller diabetes med mikrovaskulære komplikationer</b>
<b>Overvej PCSK9-hæmmer ved:</b> LDL-kolesterol > 4 mmol/L	<b>Overvej PCSK9-hæmmer ved:</b> LDL-kolesterol > 3,5 mmol/L	<b>Overvej PCSK9-hæmmer ved:</b> LDL-kolesterol > 3,0 mmol/L
Trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling	Trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling	Trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling

## 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 plasma LDL-aferease eller meget sjældent levertransplantation.

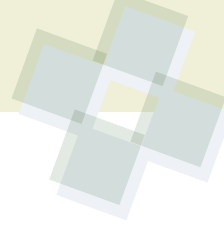
## Behandling af gravide

Der foreligger meget begrænsede data vedrørende lipidsænkende behandling og sikkerhed hos gravide og ammende. Det anbefales, at kvinder informeres om at stoppe behandling med lipidsænkende medicin mindst 3 måneder før graviditetsønske. Behandling genoptages, når amning er afsluttet. Der er sædvanligvis ikke grund til at kontrollere lipidstatus i denne periode.

Hos gravide eller ammende med etableret aterosklerotisk hjertekarsygdom eller homozygot FH kan farmakologisk behandling (primært anionbyttere) og/eller plasma LDL-aferease overvejes.

## Behandling af børn

Børn involveres i en egentlig FH udredningsproces, hvis der ud fra kaskadescreening (se nedenfor) af voksne slægtninge påvises FH. Ved FH er LDL-kolesterol niveauet meget ofte allerede forhøjet i fostertilstanden, og endothel dysfunktion og øget arterie carotis



intima-media tykkelse kan erkendes allerede fra 7-10 års alderen.

Børn har yderst sjældent symptomer eller synlige stigmata ved FH. Ekstravaskulære kolesterolaflejringer som senexanthomer, kutane xanthomer, xanthalasmata, og supravulvære aortastenose ses næsten udelukkende hos børn med homozygot FH.

Barneårene er ideelle til sondring imellem FH og non-FH, idet påvirkningen af såvel hormonelle forhold som livsstil er minimal. Hvis barnet er proband, kan gentestning af forældrene overvejes som alternativ til gen-testning af det afficerede barn. I forhold til gentestning af søskende, vil man ofte vente til 15-16 års alderen og indtil da håndtere klinisk ud fra lipidprofilen. Søskende kan undersøges klinisk og biokemisk fra 5-årsalderen. Piger og drenge bør undersøges på samme indikation og i samme alder. Afklaring skal finde sted så tidligt som muligt ved mistanke om homozygot FH – dvs. ved xanthomer hos barnet eller ved affektion af begge forældre. Børn med homozygot FH skal henvises til center med mulighed for plasma LDL-aferease .

### Boks 8: Fremgangsmåde ved heterozygot FH hos børn.

- ▶ Tidlig identificering af børn med FH mhp. etablering af hjertesund livsstil før puberteten.
- ▶ Farmakologisk behandling kan startes med statin ved 8-10 års alderen. Ved alvorlig familieanamnese kan endnu tidligere start overvejes.
- ▶ Fra 8-10 års alderen er behandlingsmålet for LDL-kolesterol  $\leq 3,5$  mmol/l – ved højt Lp(a) skærpes målet.
- ▶ Børn skal henvises til specialiserede lipidklinikker med relevant tilknytning af pædiater, kardiolog/lipidolog, lipidsygeplejerske og diætist.
- ▶ Ved behov henvises til psykolog og klinisk genetiker.

### Boks 7: Diagnosen FH hos børn.

- ▶ LDL-kolesterol  $>5$  mmol/l (evt  $>4$  mmol/l – se nedenfor) ved to målinger, tre måneder efter diætetisk rådgivning, indikerer høj sandsynlighed for FH.
- ▶ Ved forekomst af tidlig hjertekarsygdom hos 1. ledsslægtning (forældre og søskende) og/eller højt LDL-kolesterol ( $>5$  mmol/l) hos en forælder, er der høj sandsynlighed for FH hvis barnets LDL-kolesterol  $> 4$  mmol/l.
- ▶ Ved 'positiv gentest' hos forældre, indikerer et LDL-kolesterol  $>3,5$  mmol/l hos barnet høj sandsynlighed for FH

Hjertesund levevis er fundamentet i behandlingen af familier med FH også hos børnene.

Den farmakologiske hjørnesteen er statin. Alle statiner er principielt anvendelige, men erfaringen og observationstiden er længst med pravastatin. Generelt indledes i laveste anbefalede dosis og optitreres til LDL-kolesterol behandlingsmålet er nået. Ved utilstrækkelig respons er tillæg af ezetimibe en mulighed hos børn over 10 år. Anionbytter giver som resinpulver (colestyramin eller colestipol) kan også anvendes, medens colesevelam ikke er registreret til anvendelse hos børn. I PCSK9-hæmmergruppen har alene evolocumab indikation ved homozygot FH.

## 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 i fællesskab af den praktiserende læge og lejlighedsvist af lipidklinikken/klinik for arvelige hjertesygdomme.

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

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

## Organisering af familieopsporing ved FH

Der er kun identificeret en mindre del af de estimerede ca. 25.000 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. Ved identifikation af en patient med sikker eller sandsynlig FH, bør der tilbydes familieudredning, såfremt patienten har slægtninge, som skønnes at kunne have gavn af at blive undersøgt og behandlet for FH. Her vil probanden blive kontaktperson / bindeled til sine førsteledsslægtninge.

I Danmark varetages behandling og familieopsporing af en række afdelinger med særlig interesse og viden indenfor dette område særligt lipidklinikker/klinikker for arvelige hjertesygdomme. Der eksisterer derfor i dag de nødvendige organisatoriske forhold for at gennemføre familieopsporing og behandling af FH i Danmark.

Klinisk genetikere kan inddrages.

## Konsekvenser af påvisning af FH hos slægtninge

Slægtningeundersøgelse skal forudgås af information om forventet effekt, »bivirkninger«, juridiske forhold mv., før udredning iværksættes. Påvisning af FH hos en *a priori* rask slægtning som led i familieudredning vil udover livslang medikamentel behandling og kontrol kunne medføre en række juridiske implikationer i forhold til tegning af livsfor sikring, oprettelse af pension, adoptions- og erhvervsforhold etc.

Dette indebærer, at man sædvanligvis ikke bør iværksætte nærmere diagnostiske undersøgelser af slægtninge til patienter med FH hos praktiserende læge, i ambulatorier mv. uden grundig information, men alene sikre henvisning til lipidklinik/klinik for arvelige hjertesygdomme.

### Boks 9: Hvem bør henvises til familieudredning ved FH?

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

## Gentest og kaskadescreening

Der tilbydes sædvanligvis genetisk testning af probanden med FH, hvis probanden har slægtninge, der forventes at ville kunne have gavn af resultatet. En negativ molekylær-genetisk undersøgelse udelukker ikke FH, da en sygdomsfremkaldende mutation kun kan påvises hos ca. 60% af probander med klinisk FH. Der er høj penetrans ved FH, men enkelte ( $<1\%$ ) med mutation udvikler ikke hyperkolesterolemia.

## Kaskade-screening

Når der er identificeret en person med





**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 høj sandsynlighed for FH. Personen behandles efter generelle retningslinjer.

Slægtning med LDL-kolesterol i dette niveau har lav 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.

klinisk FH, bør vedkommendes førsteleds-slægtninge tilbydes udredning (se boks 9).

Når en familie er identificeret med klinisk FH, benyttes lavere grænseværdier for at stille diagnosen FH (tabel 1).

Efterhånden som nye familiemedlemmer diagnosticeres med FH, udvides screeningen til disses førsteleds-slægtninge (= kaskadescreening).

### Boks 10: Familieudredningens indhold.

- ▶ Probanden henvises til den lokale lipidklinik/ klinik for arvelige hjertesygdomme, hvor familieudredningen bør foregå.
- ▶ Probanden benyttes som bindeled/kontakt til slægtninge.
- ▶ 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 lipidstatus.
- ▶ Kendes probandens sygdomsfremkaldende mutation, kan slægtningen tilbydes specifik undersøgelse for netop denne mutation.

## Aktuelle tiltag

Der er også fra Folketinget fokus på at opspore og behandle personer med FH, idet der er afsat satspuljemidler hertil. I første omgang oprettes en landsdækkende database via Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), hvor patienter med FH registreres gennem det nationale web-baserede system Progeny. Alle lipidklinikker/klinikker for arvelige hjertesygdomme vil blive pålagt at indføre patienter med FH

i Progeny med henblik på at registrere og kvalitetssikre opsporing af FH. Desuden åbnes mulighed for et landsdækkende samarbejde omkring opsporing, familieudredning og behandling af patienter med FH.

## Referencer

- Arvelige hjertesygdomme hos børn. DCS vejledning 2016 nr 1. Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Pædiatrisk Selskab [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk)
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37:2999-3058.
- Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhansen MA et al.: Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. Semin Vasc Med 2004;4:59 – 65.
- Dyslipidæmi. Kapitel 28: Den Nationale Kardiologiske Behandlingsvejledning 2018. Dansk Cardiologisk Selskab. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk)

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;5:133-40.

Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al.: 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.

Langsted A, Kamstrup PR, Benn M et al.: High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4: 577-87.

Kjærgaard KA, Christiansen MK, Schmidt M, Olsen MS, Jensen HK. Long-Term Cardiovascular Risk in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Relatives Identified by Cascade Screening. J Am Heart Assoc. 2017 Jun 26;6(6). Pii: e005435. doi:10.1161/JAHA

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](http://www.nice.org.uk/CG71).

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016 ;252:207-274

Rapport vedrørende praktiske retningslinier for og kvalitetssikring af genetisk udredning og rådgivning. DSMG, 2009.

Starr B, Hadfield SG, 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;46:791-803.

Wiegman A, Gidding SS, Watts GF 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;36:2425-37.

World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO; 1999