

**DANSK
CARDIOLOGISK
SELSKAB**



Familiær hyperkolesterolæmi

– et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

DCS holdningspapir 2024

Familiær hyperkolesterolæmi

– et holdningspapir fra
Dansk Cardiologisk Selskab

Udgivet maj 2024 af:
Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab
Vognmagergade 7, 3. sal
DK-1120 København K
dcs@cardio.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: Charlotte Falk,
Falk og musen, Svaneke

Familiær hyperkolesterolæmi

Holdningspapiret er en opdatering af et DCS's holdningspapir om familiær hyperkolesterolæmi (FH) først offentliggjort i 2012, og senere revideret i 2019. Det opdaterede holdningspapir er baseret på et samarbejde mellem arbejdsgruppen Præventiv kardiologi og rehabilitering og arbejdsgruppen Arvelige hjertesygdomme i DCS. Penneførere har været Martin Bødtker Mortensen, Erik Berg Schmidt, Finn Lund Henriksen, Helle Lyngø Kanstrup, Henning Bundgaard, Ib Christian Klausen, Kristian Korsgård Thomsen, Lia E. Bang, Berit Storgaard Hedegaard, Christian Sørensen Bork og Merete Heitmann.

Baggrunden for et opdateret holdningspapir er vigtig ny viden om diagnostik og behandlingsmuligheder af patienter med FH. De nuværende henvisningskriterier for personer mistænkt for FH synes relevante, genetisk udredning bør anvendes i større omfang end hidtil, og Lipoprotein(a) (lp(a)) bør måles hos alle mistænkt for FH. Derudover har der været nye organisatoriske tiltag og etableret en national kvalitetsdatabase (Databasen for Familiær Hyperkolesterolæmi) i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP) som har til formål at monitorere og forbedre kvaliteten af opsporing, diagnosticering og behandling af FH i Danmark (1-2).

Hovedbudskaber

- Hyppigheden af FH menes at være 1:200-250 svarende til at ca. 30.000 danskere har FH, hvilket gør det til den hyppigste monogent arvelige årsag til tidlig hjertekarsygdom i Danmark. Hovedparten af de patienter, som forventes at have FH, er endnu ikke diagnosticeret. Kendte sygdomsfremkaldende genvarianter i LDLR, APOB eller PCSK9 generne, der kan forårsage FH, påvises hos 60-80% af de personer, som opfylder kriterierne for en sikker klinisk FH diagnose.
 - Ubehandlet er FH forbundet med en mangefold øget risiko for at udvikle aterosklerotisk hjertekarsygdom – især præmatur aterosklerotisk hjertesygdom. Denne risiko kan reduceres markant ved lipidsænkende behandling. Tidlig intervention kan formentlig reducere risikoen til samme niveau som for baggrundsbefolkningen.
 - FH skal mistænkes hos voksne >40 år ved LDL-kolesterol ≥ 5.0 mmol/L og hos personer <40 år ved LDL-kolesterol ≥ 4.0 mmol/L samt hos personer med LDL-kolesterol ≥ 4.0 mmol/L og tidligt indsættende hjertekarsygdom.
 - Udredning og initial behandling af FH er en specialistopgave. Personer mistænkt for FH bør derfor henvises til én af landets lipidklinikker, der er specialiseret i FH, med henblik på diagnostik (herunder evt. gentest), behandling og familieudredning.
 - Familieopsporing (kaskadescreening) af førsteledsslægtninge til patienter med FH systematiseres i regi af lipidklinikkerne med henblik på effektivt at identificere flest mulige patienter og familier med FH, inden der udvikles symptomgivende og potentielt livstruende aterosklerotisk hjertekarsygdom.
- Farmakologisk behandling anbefales startet i alderen 7-15 år hos børn og unge med FH. Forekomst af præmatur aterosklerotisk hjertekarsygdom i familien taler for tidlig start allerede fra 7-10 års alderen.
 - Den farmakologiske behandling udgøres af statiner (primært atorvastatin og rosuvastatin), ezetimib og PCSK9-hæmmere.
 - Både statiner og ezetimib er veldokumenterede og billige præparater, der udgør grundstenen i behandlingen af patienter med FH. OrINATION af PCSK9-hæmmere i Danmark er baseret på retningslinjer fra Medicinrådet og er på grund af prisen forbeholdt personer, som ikke tåler traditionel lipidsænkende behandling samt patienter som på trods af maksimal tolerabel kombinationsbehandling med statin og ezetimib fortsat har betydelig hyperkolesterolæmi og er langt fra behandlingsmålet.
 - Der blev i 2020 etableret en landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase via RKKP – Databasen for Familiær Hyperkolesterolæmi, hvorigennem en række indikatorer følges med henblik på at monitorere og forbedre kvaliteten af opsporing, diagnosticering og behandling af FH i Danmark.

Introduktion

FH er en hyppig, autosomal, monogen arvelig form for hyperkolesterolæmi, som optræder hos ca. 1:200-1:250 personer, således at ca. 30.000 danskere forventeligt har FH. Hovedparten af disse personer er ikke diagnosticerede i dag. Fænotypen ved FH er karakteriseret ved et svært forhøjet niveau af plasma lavdensitets lipoprotein (LDL)-kolesterol og høj risiko for udvikling af tidligt indsættende aterosklerotisk hjertekarsygdom - især iskæmisk hjertesygdom. Personer med FH har typisk et LDL-kolesterol niveau, der er omkring dobbelt så højt som hos søskende, der ikke har FH. LDL-kolesterolniveauet ligger hos patienter med heterozygot FH (dvs patienter, der har arvet én genvariant som kan forårsage FH) typisk i intervallet 5-10 mmol/l. Hos patienter med homozygot FH er LDL-kolesterolniveauet endnu højere.

Årsagen til at LDL-kolesterol er forhøjet ved FH er, at kapaciteten til at fjerne LDL-partikler fra blodet er reduceret. En sygdomsfremkaldende FH variant påvises hos op til 60-80% af patienterne, som har definitiv FH. Patogene FH varianter er i ca. 90% af tilfældene lokaliseret til det kodende gen for LDL-receptoren og fører til defekte LDL-receptorer, men årsagen kan også være en genetisk betinget defekt i LDL-receptor liganden apolipoprotein B (APOB) (ca. 5-10% af tilfældene). Sjældne årsager til FH er (gain-of-function) varianter i proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) genet, hvorved nedbrydningen af LDL-receptorer øges. Yderligere findes en sjælden recessiv udgave af FH som skyldes en genetisk variation i LDL-receptor adaptor proteinet (LDLRAP). Der formodes desuden at være andre, endnu ikke erkendte genetiske varianter, der kan forårsage FH.

Det genetiske baggrundsbillede er komplekst, og alene i LDL-receptor genet kendes over 1800 forskellige genetiske varianter, hvoraf over halvdelen vurderes at være patogene. Betydningen af de enkelte varianter varierer fra næsten total

nedsættelse af proteinfunktionen (=medfører ekstremt høje LDL-kolesterolniveauer) til let nedsættelse af proteinfunktionen (=mindre høje LDL-kolesterol niveauer). Kolesterol omsætningsdefekten er til stede fra fødslen. Fravær af patogene genetiske varianter i LDLR, APOB eller PCSK9 generne ses hos 20-40% af de patienter, som opfylder de diagnostiske kriterier for klinisk FH med baggrund i bl.a. LDL-kolesterol niveau, anamnese med personlig eller familær forekomst af tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom eller påviste kolesterolaflejningsstigmata.

BOKS 1

Anbefalinger til henvisning til lipidklinik på mistanke om FH

- LDL-kolesterol ≥ 5.0 mmol/l ved alder ≥ 40 år
- LDL-kolesterol ≥ 4.0 mmol/l ved alder < 40 år
- LDL-kolesterol ≥ 4.0 mmol/l hos personer med tidlig forekomst af aterosklerotisk hjertekarsygdom (mænd < 55 år, kvinder < 60 år)
- Førsteledsslægtninge til patienter med FH som led i kaskadescreening

Det anbefales, at den angivne LDL-kolesterolforhøjelse bekræftes ved mindst 2 målinger med mindst 1 uges interval, og at sekundær dyslipidæmi udelukkes eller søges bedst muligt behandlet før henvisning (3).

Betydning af højt plasma LDL-kolesterol

Eksponering af arterievæggene for høje LDL-kolesterol niveauer fra barndommen betyder, at ateroskleroseprocessen igangsættes tidligt. Derfor er FH patienters risiko for at udvikle aterosklerotisk hjertekarsygdom, herunder især tidlig indsættende iskæmisk hjertesygdom, mangefold forøget hos patienter med FH. Tidligere undersøgelser har vist, at omkring 50% af mænd og 30% af kvinder med ubehandlet heterozygot FH har haft et myokardieinfarkt, når de er henholdsvis 50 og 60 år gamle. Hos patienter med ubehandlet homozygot FH optræder aterosklerotisk hjertekarsygdom typisk med debut af klinisk sygdom allerede inden 30 års alderen. Meget tyder på, at tidlig initiering af lipidsænkende behandling hos patienter med FH kan reducere risikoen for aterosklerotisk hjertekarsygdom til et niveau omkring baggrundsbefolkningen, hvilket illustrerer vigtigheden af at opspore og behandle patienter med FH tidligt.

Diagnostik af FH

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

Følgende forhold bør afklares hos patienter mistænkt for FH:

- Forekomst af tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom hos patienten eller i familien (mænd < 55 år, kvinder < 60 år).
- Forekomst af hyperkolesterolemie i familien. Ved FH findes et familiemønster typisk for monogen arvegang, dvs. at ca. halvdelen af familien har forhøjede LDL-kolesterolniveauer, mens den anden halvdel har normale niveauer.
- Forekomst af senexantomer undersøges ved inspektion / palpation af achillessener, patellarsener og hændernes extensorsener. Forekomst af senexantomer er ensbetydende med, at patienten har FH, men ses sjældent i nutidig praksis.
- Forekomst af arcus cornea (delvis eller komplet) før 45 års alderen taler stærkt for FH, men er sjældent forekommende. Arcus cornea forekommer derimod hyppigt hos ældre uden at det skyldes FH.

- Forekomst af xantelasmata og tuberøse xantomer er ikke specifik for FH, men taler for lipidforstyrrelse hos yngre. Personer med disse fund bør tilbydes måling af lipidprofil.
- Bestemmelse af total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL(høj-densitets lipoprotein)-kolesterol, triglycerid og Lp(a).
- Udelukkelse af sekundær dyslipidæmi som betydende årsag (se NBV kapitel 28: Dyslipidæmi).

BOKS 2

Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Score

Kriterier	Score
Familiehistorie	
Førsteledsslægtning med kendt præmatur hjertekarsygdom (mænd < 55 år, kvinder < 60 år) ELLER Førsteledsslægtning med kendt LDL-kolesterol $> 95.$ percentilen for alder og køn	1
Førsteledsslægtning med senexantomer og/eller arcus cornealis ELLER Børn < 18 år med LDL-kolesterol $> 95.$ percentilen for alder og køn	2
Klinisk anamnese	
Præmatur koronararteriesygdom (mænd < 55 år, kvinder < 60 år)	2
Præmatur cerebral eller perifer arteriesygdom (mænd < 55 år, Kvinder < 60 år)	1
Objektiv undersøgelse	
Senexantomer	6
Arcus cornealis før 45-årsalderen	4
LDL-kolesterol (ubehandlet)	
LDL-kolesterol ≥ 8.5 mmol/l	8
LDL-kolesterol 6.5-8.4 mmol/l	5
LDL-kolesterol 5.0-6.4 mmol/l	3
LDL-kolesterol 4.0-4.9 mmol/l	1
DNA analyse	
Sygdomsassocieret genvariant påvist i LDL-receptorgenet, APOB genen eller PCSK9 genen	8

Patientens samlede score beregnes. Kun højeste score tæller inden for hver af de 5 områder.

Diagnose	Patientens score
Definitiv FH	> 8
Sandsynlig FH	6-8
Mulig FH	3-5
Ikke-sandsynlig FH	< 3

Der findes flere validerede diagnostiske kriterier for FH. I Danmark anbefales kriterierne fra Dutch Lipid Clinic Network (DLCN). Molekylær genetisk undersøgelse for kendte sygdomsfremkaldende FH genvarianter i LDLR, APOB eller PCSK9 generne udgør et vigtigt redskab i udredning af FH (Boks 2), og som også anvendes i stigende omfang internationalt.

Danske forskningsresultater har vist, at blandt personer mistænkt for FH kan andelen som efterfølgende diagnosticeres med FH øges markant, når genetisk undersøgelse anvendes i udredningen af FH (4). Genetisk undersøgelse hos patienter med klinisk FH defineret ved en DLCN score ≥ 6 er desuden vist at kunne øge opsporingen af FH blandt slægtninge sammenlignet med familieudredning baseret på kliniske oplysninger alene.

Højt Lp(a) som årsag til klinisk FH – og som prognostisk risikofaktor ved FH

Forhøjet Lp(a) er en hyppigt forekommende risikofaktor for aterosklerotisk sygdom, herunder især akut myokardieinfarkt. Lp(a) består af en LDL-partikel, hvor apoB via disulfidbinding er bundet til et stort glycoprotein – apolipoprotein(a). Kolesterolindholdet udgør omkring 30% af den totale masse af Lp(a), og niveauet af Lp(a) i blodet er helt overvejende genetisk bestemt. Da kolesterolindholdet i Lp(a) 'måles med' i LDL-kolesterol i blodet, kan et højt Lp(a) niveau spille en rolle i forhold til diagnostikken af FH. En nyere dansk undersøgelse (5) har således vist, at omkring 25% opfylder kriterierne for klinisk FH blandt andet på grund af højt Lp(a), og 15% opfylder disse kriterier når personer med en positiv gentest medregnes. Da højt Lp(a) er en risikofaktor for aterosklerose, bidrager det også til familiær forekomst af aterosklerotisk hjertekarsygdom. Lp(a) bør derfor 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. Hos voksne med FH er der som udgangspunkt indikation for farmakologisk behandling for at nå behandlingsmålene (Boks 3). Behandlingen er som udgangspunkt livslang og kræver regelmæssig opfølgning. I håndteringen af patienter med FH indgår undersøgelse for og behandling af øvrige risikofaktorer

BOKS 3

Behandlingsmål ved FH

Primær prævention

- LDL-kolesterol <2.6 mmol/L og mindst 50% reduktion af LDL-kolesterol, hvis der ikke er andre betydende risikofaktorer for aterosklerotisk hjertekarsygdom
- LDL-kolesterol <1.8 mmol/L og mindst 50% reduktion af LDL-kolesterol, hvis der er ≥ 1 anden større risikofaktor for aterosklerotisk hjertekarsygdom (rygning, diabetes mellitus, familiær disposition til tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom, betydelig forhøjet Lp(a) (>400 nmol/l), hypertension, mandligt køn)

Sekundær prævention

LDL-kolesterol <1.4 mmol/L og mindst 50% reduktion af LDL-kolesterol fra udgangspunktet

for aterosklerotisk hjertekarsygdom (fx 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 for hjertekarsygdom, og optræden af andre risikofaktorer bør derfor forebygges eller behandles bedst muligt. Etablering af og vejledning i hjertesund levevis tidligt i livet er essentielt. Henvisning til klinisk diætist/cand.scient. i klinisk ernæring bør tilbydes alle patienter med FH.

Farmakologisk behandling

Stort set alle patienter med FH har behov for supplerende farmakologisk behandling, og højdosis statin udgør den primære farmakologiske behandling (Boks 4). En stor andel af patienterne med FH har behov for at supplere deres statin behandling med ezetimib for at nå deres behandlingsmål. Nogle patienter vil trods ovenstående kombinationsbehandling med maximal tolerabel dosis statin og ezetimib fortsat have LDL-kolesterolniveauer over behandlingsmålet, og hos sådanne patienter kan behandling med PCSK9-hæmmere komme på tale. Der er to monoklonale-antistoffer på markedet, evolocumab og alirocumab, der begge typisk gives som injektion hver anden uge. Derudover findes et præparat baseret på small interfering RNA (siRNA), der gives hver 6. måned, og som hæmmer translationen af PCSK9 (inclisiran). Studier hos personer med FH (og andre patientkategorier) har vist en reduktion af plasma LDL-kolesterol på ca. 50-60% ved behandling med disse præparater rettet mod hæmning af aktiviteten af PCSK9. Der foreligger to store publicerede studier (Fourier: evolocumab) og (Odyssey Outcomes: alirocumab), der har dokumenteret, at de monoklonale PCSK9-hæmmere reducerer risikoen for kardiovaskulære hændelser og død. En sådan effekt foreligger på nuværende tidspunkt ikke dokumenteret for inclisiran. Behandling med PCSK9-hæmmere er forholdsvis dyr, og Medicinrådet har udarbejdet kriterier for anvendelse af præparaterne (der henvises til seneste kriterier på

BOKS 4

Farmakologisk behandling ved FH

- Statin er førstevalgspræparat og der vælges typisk atorvastatin 40-80 mg eller rosuvastatin 20-40 mg dagligt.
- Hvis behandlingsmålet ikke opnås med maximal tolerabel statindosis, kan kolesterolabsorptions-hæmmeren, ezetimib 10 mg dagligt tillægges.
- I sjældne tilfælde kan tillæg af anionbytter (colestyramin 12-24 g dagligt eller colesevelam 3,75 mg dagligt) som dobbelt- eller triple-behandling (statin, ezetimib og anionbytter) overvejes til udvalgte patienter, der er tæt på behandlingsmålet, og som ikke opfylder kriterierne for behandling med PCSK9-hæmmer.
- PCSK9-hæmmere kan tillægges maksimalt tolerabel statin og ezetimib behandling, såfremt behandlingsmålet ikke er nået i henhold til Medicinrådets kriterier. Tåles PCSK9-hæmmere ikke kan Inclisiran være et alternativ.
- LDL-aferease kan i meget sjældne tilfælde være en mulighed, såfremt der med ovenstående farmakologiske behandlingsmuligheder ikke kan opnås et acceptabelt LDL-kolesterol-niveau.

www.medicinraadet.dk). Patienter, der opfylder kriterierne, får præparaterne udleveret vederlagsfrit.

Behandling af homozygot FH

Behandlingen af denne alvorlige men sjældne tilstand er en specialisopgave, der udover medikamentel behandling 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 (eller stort behandlingsønske hos patienten) kan farmakologisk behandling (primært anionbyttere) og/eller plasma LDL-aferease overvejes.

Behandling af børn

Børn udredes overvejende for FH som led i kaskadescreening (se nedenfor), når der er påvist FH hos en førsteledsslægting. Ved FH er LDL-kolesterol niveauet ofte allerede forhøjet i fostertilstanden, og tidlige aterosklerosetegn i carotiderne 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 supravulvulær aortastenose ses næsten udelukkende hos børn med homozygot FH. Barneårene er ideelle til sondring imellem FH og non-FH som forklaring på hyperkolesterolæmi, idet påvirkningen af såvel hormonelle forhold som livsstil er mindre end i voksenalderen. I forhold til gentestning af børn som led i kaskadescreening kan dette tilbydes allerede fra 7 til 10 års alderen og bør altid forudgås af rådgivning af forældrene. Desto alvorligere familieanamnese, desto tidligere undersøgelse af barnet. Piger og drenge bør undersøges på samme indikation og i samme alder. Ved mistanke om potentiel homozygot FH (begge forældre har FH, eller xantomer hos barnet), skal afklaring finde sted så tidligt som muligt. Børn med homozygot FH skal henvises til center med mulighed for plasma LDL-aferease.

Hjertesund levevis er vigtig i behandlingen af familier med FH, også hos børnene. Den farmakologiske hjørnsten

BOKS 5

Fremgangsmåde ved heterozygot FH hos børn

- Tidlig identificering af børn med FH allerede fra 7-10 års alderen med henblik på etablering af hjertesund kost og evt. opstart af farmakologisk behandling.
- Som led i familieudredningen af barnet kan der tilbydes gentest, hvis der er påvist en sygdomsfremkaldende FH variant i familien.
- Behandlingsmålet for børn er generelt et LDL-kolesterol <3.5 mmol/L. Ved forhøjet Lp(a) >50 mg/dL (105 nmol/L) kan skærpede mål overvejes ud fra familieanamnesen.
- Børn behandles i lipidklinikker ofte i et samarbejde mellem kardiolog/lipidolog, pædiater, lipidsygeplejerske og diætist.
- Ved behov henvises til psykolog.

BOKS 6

Diagnose af FH hos børn baseret på LDL-kolesterolniveauer

- Et LDL-kolesterol ≥ 4.0 mmol/L ved 2 målinger hos børn <18 år skal give mistanke om FH, såfremt betydende årsager til sekundær dyslipidæmi er udelukket.
- Ved forekomst af tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom hos førsteledsslægtinge (forældre eller søskende) og/eller højt LDL-kolesterol (≥ 5.0 mmol/L) hos en forælder, er der høj sandsynlighed for FH hvis barnet har LDL-kolesterol ≥ 4.0 mmol/L.
- Ved kendt FH-variant hos forældre, indikerer et LDL-kolesterol >3.5 mmol/L hos barnet en høj sandsynlighed for FH.

er statinbehandling. Generelt indledes behandling hos børn i laveste anbefalede dosis (rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg eller pravastatin 10 mg dagligt) og optitreres til LDL-kolesterol behandlingsmålet er nået. Behandling med rosuvastatin kan øges til højst 10 mg for børn 6 til 9 år og til højst 20 mg for børn 10 til 17 år. Behandling med pravastatin kan øges til højst 20 mg for børn op til 13 års alderen, og herefter kan øges til 40 mg dagligt afhængig af behandlingsrespons. Ved utilstrækkelig respons er tillæg af ezetimib en mulighed hos børn over 10 år. I PCSK9-hæmmergruppen har alene evolocumab indikation hos børn med 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 kapitel 28: Dyslipidæmi). Er der iværksat familieudredning, kan den ukomplicerede voksne patient med FH følges i fællesskab med patientens praktiserende læge med vurdering i lipidklinikken/klinik for arvelige hjertesygdomme. Slægtinge med en påvist sygdomsfremkaldende FH genvariant, men endnu 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 behandling og på udvikling af symptomer på aterosklerotisk hjertekarsygdom.

BOKS 7

Familieudredningens indhold

- Den første person i familien mistænkt for FH (probanden) henvises til nærmeste lipidklinik, hvor diagnosen afklares og evt. efterfølgende familieudredning foretages.
- Probanden benyttes som bindeled/kontakt til slægtinge.
- Slægtingen informeres om rationalet for tilbuddet om undersøgelse samt fordele og ulemper af undersøgelserne, herunder mulige negative erhvervs-, forsikrings- og pensionsmæssige konsekvenser.
- Accepterer slægtingen udredningstilbuddet, indledes med klinisk undersøgelse og bestemmelse af lipidstatus. Hvis probanden har fået påvist en sygdomsfremkaldende genvariant, som kan forårsage FH, kan førsteledsslægtinge tilbydes gentest for den i familien kendte genvariant (prædiktiv gentest).

TABEL 1

Aldersspecifikke grænseværdier for diagnostik af FH hos slægtninge

	0-14 år	15-24 år	25-34 år	35-44 år	45-54 år	≥55 år
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 orange niveau har høj sandsynlighed for FH. Personen behandles efter generelle retningslinjer.

Slægtning med LDL-kolesterol i grønne 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.

Organisering af FH familieopsporing ved 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. Hos patienter med sikker eller sandsynlig FH (DLCN ≥6) bør systematisk familieudredning tilbydes, såfremt patienten har slægtninge, som skønnes at kunne have gavn af at blive undersøgt og behandlet for FH. Her vil probanden initielt være kontaktperson og bindeled til sine førsteledsslægtninge (Boks 7). I Danmark varetages behandling og familieopsporing af lipidklinikker med særlig interesse og viden indenfor dette område.

Konsekvenser ved 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 potentielt kunne medføre en række juridiske implikationer i forhold til tegning af livsforsikring og pensionsordning og i forhold til erhvervsforhold. Dette indebærer, at man sædvanligvis ikke bør iværksætte nærmere diagnostiske undersøgelser af slægtninge til patienter med FH hos fx praktiserende læge eller i andre ambulatorier, men i stedet henvise til en lipidklinik.

Gentest og kaskadescreening

Der tilbydes sædvanligvis genetisk testning af probanden under mistanke for FH, såfremt dette forventes at have en klinisk betydning. Resultatet af en genetisk undersøgelse for FH kan have afgørende betydning for udredningen af FH i forhold til opsporing og udredning af slægtninge. En negativ molekylær-genetisk undersøgelse udelukker ikke FH. Der er høj penetrans ved FH, men enkelte (<1%) med en sygdomsfremkaldende variant udvikler ikke hyperkolesterolemie. Forhøjet Lp(a) samt polygenetisk hyperkolesterolemie kan også være årsagen til forhøjet LDL-kolesterol og give anledning til at kliniske kriterier for FH opfyldes.

Udredning af familien - kaskadescreening

Når der er identificeret en person med FH, bør vedkommendes førsteledsslægtninge tilbydes udredning i en lipidklinik evt. i samarbejde mellem en lipidklinik og en klinisk genetisk afdeling. Dette koordineres af lipidklinikken. Når en familie er identificeret med FH, benyttes hos slægtningene lavere grænseværdier for at stille diagnosen FH (Tabel 1). Efterhånden som nye familiemedlemmer diagnosticeres med FH, udvides screeningen til disses førsteledsslægtninge (= kaskadescreening).

PROGENY

Patienter med FH registreres i det nationale webbaserede system: PROGENY: Et stamtræprogram, som blandt andet anvendes til opsporing af arvelige hjertesygdomme, herunder FH. Lipidklinikker fra hele landet kan tilgå familiens stamtræ i PROGENY som f.eks. er optegnet i andre lipidklinikker på tværs af regioner, hvorved man kan samarbejde om familieopsporing og behandling, uanset hvor i landet familiemedlemmer/slægtninge er bosiddende.

Databasen for familiær hyperkolesterolemie

Databasen for Familiær Hyperkolesterolemie er en landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase i regi af RKKP, som skal monitorere og forbedre kvaliteten af opsporing, diagnosticering og behandling af patienter med FH i Danmark. Databasens indikatorsæt består af 14 indikatorer for diagnosticering, kaskadescreening, non-farmakologisk behandling, farmakologisk behandling, opnåelse af behandlingsmål for LDL-kolesterol og incidens af tidlig aterosklerotisk hjertekar-sygdom. Databasen gik i drift i efteråret 2020 (2).

Referencer:

1. Danske Regioners rapport om FH. Løsningsforslag til regionernes videre arbejde med familiær hyperkolesterolemie. August 2019.
2. Databasen for Familiær Hyperkolesterolemie – Præsentation af de første data. Bundgaard H, Snoer M, Havndrup O, Bang LE, Henriksen FL, Kanstrup HL, Klausen IC, Schmidt EB, Heitmann M, Thomsen KK, Nordestgaard BG, Skovby F, Hostrup CT, Fauerby NA, Kruse C, Kobelgaard LH, Thomsen L, Krusenstjerna-Hafstrøm T, Meldgaard A, Mortensen MB, Jensen JS, Nielsen PR, Weiss A, Hansen CP. Ugeskrift for Læger maj 2022.
3. Familiær hyperkolesterolemie. Lundgaard AM, Kanstrup HL, Bang LE, Heitmann M. Månedsskrift for almen praksis juni/juli 2020
4. Genetic testing increases the likelihood of a diagnosis of familial hypercholesterolaemia among people referred to lipid clinics: Danish national study. Hedegaard BS; Bork CS; Kanstrup HL; Thomsen KK; Heitmann M; Bang LE; Henriksen FL; Andersen LJ; Gohr T; Mouridsen MR; Soya AMB; Elpert FP; Jakobsen TJ; Sjø A; Joensen AM; Nordestgaard BG; Klausen IC; Schmidt EB. *Atherosclerosis* 2023;373:10-16 (doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.003)
5. High lipoprotein(a) may explain one quarter of diagnoses of clinical familial hypercholesterolemia in lipid clinics: Results from a Danish nationwide study. Hedegaard BS, Nordestgaard BG, Kanstrup HL, Thomsen KK, Bech J, Bang LE, Henriksen FL, Andersen LJ, Gohr T, Larsen LH, Soja AMB, Elpert FP, Jakobsen TJ, Sjø A, Joensen AM, Klausen IC, Schmidt EB, Bork CS. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2024;109(3):659-667 (doi: 10.1210/clinem/dgag625).