${protocol}://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003134 - Stefan Bilz <stefan.bilz@kssg.ch> - Wednesday, November 28, 2018 6:06:07 AM - Kantonsbibliothek St.Gallen IP Address:193.134.32.99

Familiäre Hypercholesterinämie – Diagnose und Therapie

Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia

Manuela Schöb[1], Pascal Müller[2], Yannick Gerth[3], Wolfgang Korte[3], Hans Rickli[4], Michael Brändle[1,5], Andreas Bärlocher[6] und Stefan Bilz[1]

[1]Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Osteologie und Stoffwechselkrankheiten, Kantonsspital St. Gallen
[2]Pädiatrische Gastroenterologie & Ernährungsmedizin, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen
[3]Zentrum für Labormedizin, St. Gallen
[4]Klinik für Kardiologie, Kantonsspital St. Gallen
[5]Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Hausarztmedizin, Kantonsspital St. Gallen
[6]Praxis im Gerbhof, Gossau

Zusammenfassung: Bei der Familiären Hypercholesterinämie (FH) führen heterozygote Mutationen des LDL-Rezeptor-, Apolipoprotein B- oder PCSK9-Gens zu einer zwei- bis dreifachen Erhöhung des LDL-Cholesterins und in der Folge einer frühzeitigen Atherosklerose. Der klinische Phänotyp der FH kann auch entstehen, wenn eine Person Träger mehrerer Genpolymorphismen ist, die in der Summe zu einer ausgeprägten Cholesterinerhöhung führen (polygene FH). Durch eine primärpräventive Therapie mit Statinen wird das kardiovaskuläre Risiko erheblich gesenkt. Allerdings sind in der Schweiz <10 % der von dieser häufigen Erkrankung (Prävalenz 1:250) Betroffenen diagnostiziert und behandelt, sodass ein kardiovaskuläres Ereignis oft die Erstmanifestation darstellt. Eine korrekte Diagnosestellung und nachfolgende Familienuntersuchung sind die Voraussetzung, um möglichst viele Erkrankte zu identifizieren und präventiv mit Statinen zu behandeln. Falls die FH bereits zu einem kardiovaskulären Ereignis geführt hat, kann durch eine lipidsenkende Kombinationstherapie mit Statinen, Ezetimibe und PCSK9-Hemmern eine effiziente LDL-Cholesterinsenkung erreicht und die Prognose verbessert werden.

Schlüsselwörter: Familiäre Hypercholesterinämie, LDL-Rezeptor, Apolipoprotein B, PCSK9, kardiovaskuläre Erkrankungen

Abstract: Familial hypercholesterolemia secondary to heterozygous mutations in the LDL receptor, Apolipoprotein B or PCSK9 gene is characterized by 2- to 3-fold elevated LDL cholesterol levels, premature atherosclerosis and extravascular cholesterol deposits (tendon xanthomata, corneal arcus). The same phenotype may occur if a person carries several LDL cholesterol rising polymorphisms (polygenic FH). Primary prevention with statins has been shown to dramatically reduce the cardiovascular burden in patients with the disease. However, it is estimated that less than 10 % of affected subjects in Switzerland have received the diagnosis, and undertreatment is frequent. Thus, clinical cardiovascular events are still the first manifestation of the disease in many cases. A correct diagnosis in index patients and cascade screening of families are mandatory to identify and treat patients before they suffer the sequelae of untreated severe hypercholesterolemia. In patients with clinical cardiovascular disease combination lipid lowering treatment with potent statins, ezetimibe and the newly available PCSK9 inhibitors will successfully lower LDL cholesterol to normal or even target levels.

Keywords: Familial hypercholesterolemia, LDL-receptor, apolipoprotein B, PCSK9, cardiovascular diseases

Pathophysiologie

Der Phänotyp der FH wird durch eine verminderte Aufnahme von LDL-Partikeln über den LDL-Rezeptor der Leber verursacht. Die häufigste Ursache ist eine Mutation in einem Allel des LDL-Rezeptor-Gens (*LDLR*). Dies führt dazu, dass 50 % der LDL-Rezeptoren der Leber nicht oder eingeschränkt funktionsfähig sind [1]. Punktmutationen des *APOB*-Gens verändern die Struktur des Apolipoproteins B100, das der Ligand für den LDL-Rezeptor ist, und schränken dessen Bindung an den LDL-Rezeptor ein. Diese Form der FH wird auch als Familiär Defektives

Im Artikel verwendete Abkürzungen

APOB	Apolipoprotein B
APOE	Apolipoprotein E
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
FCHL	Familiär kombinierte Hyperlipidämie
FDB	Familiär Defektives Apo B
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density-Lipoprotein
LDL-C	Low-density-Lipoprotein-Cholesterin
LDLR	Low-density-Lipoprotein-Rezeptor
Lp(a)	Lipoprotein (a)
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
SNP	Single Nucleotide Polymorphism

© 2018 Hogrefe

${protocol}://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003134 - Stefan Bilz <stefan.bilz@kssg.ch> - Wednesday, November 28, 2018 6:06:07 AM - Kantonsbibliothek St.Gallen IP Address:193.134.32.99

Apo B 100 (FDB) bezeichnet. «Gain of function»-Mutationen im *PCSK9(Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9)*-Gen bewirken, dass der LDL-Rezeptor nach seiner Internalisierung mit dem LDL-Partikel nicht rezykliert wird und an die Hepatozytenoberfläche zurückkehrt, sondern gemeinsam mit dem LDL in das Lysosom gelangt, wo er abgebaut wird (Abb. 1) [2]. Sind beide Allele des *LDLR-*, *APOB-* oder *PCSK9*-Gens von einer pathogenen Mutation betroffen, führt dies zu einer homozygoten FH, die zu einer sehr starken LDL-C-Erhöhung (>13 mmol/l) und Atherosklerose bereits im Kindesalter führt.

Epidemiologie und Genetik

Die FH aufgrund einer Mutation eines Allels des *LDLR*-Gens ist die häufigste monogenetische Lipidstoffwechselstörung (Prävalenz 1:200 bis 1:500) und folgt einem autosomal-dominanten Erbgang [1]. Die Häufigkeit der Punktmutationen Arg3527Gln (R3500Q) und Arg3527Trp (R3500W) im APOB-Gen ist geografisch äusserst variabel. Die Arg3527Gln-Mutation wird bei ca. 0,1% der nordamerikanischen und nordeuropäischen Kaukasier nachgewiesen, ist aber in der Schweiz wesentlich häufiger (ca. 1:200) [3]. Kürzlich wurden Varianten des *APOE*-Gens identifiziert, die ebenso zum Phänotyp der FH führen [4, 5]. Weltweit sind *LDLR*-Mutationen mit >90 % am häufigsten, *APOB*-Mutationen werden bei 5% und *PCSK9*-Mutationen bei 1% gefunden [6]. Insgesamt kann bei ca. 20–40 % der Patienten mit einer klinisch wahrscheinlichen oder gesicherten FH keine Mutation in den erwähnten Genen festgestellt werden. Bei diesen Patienten ist die Hypercholesterinämie durch eine Akkumulation von genetischen Varianten, die jede für sich einen moderaten, in der Summe dann aber deutlich LDL-steigernden Effekt mit sich bringen, erklärt. Diese Konstellation einer klinisch wahrscheinlichen oder gesicherten FH bei gleichzeitig fehlendem Nachweis einer pathogenen Mutation im *LDLR-*, *APOB-* oder *PCSK9*-Gen wird als polygene FH bezeichnet [7]. Diese tritt familiär gehäuft auf, folgt aber nicht einem autosomal-dominanten Erbgang (Tab. 1). Diese Abgrenzung ist für die Beratung der Familien bedeutend. Die homozygote FH – in der Regel sind Patienten «compound heterozygot», d.h. auf beiden Allelen der erwähnten Gene liegen unterschiedliche pathogene Mutationen vor – ist ungleich seltener und die Prävalenz beträgt ca. 1:1 000 000.

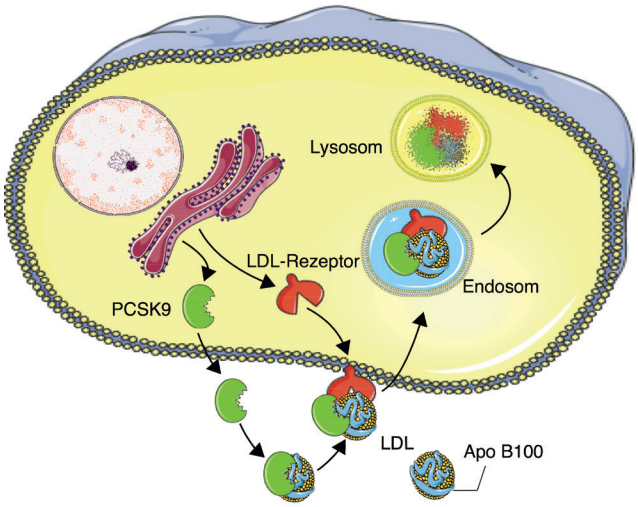

Abbildung 1. Pathophysiologie der Familiären Hypercholesterinämie: A: LDL-Partikel binden über das Apolipoprotein B100 an den LDL-Rezeptor und werden mit diesem internalisiert. Der LDL-Partikel wird lysosomal abgebaut, der Rezeptor rezykliert und kehrt an die Hepatozytenoberfläche zurück. B: PCSK9 ist eine hepatisch sezernierte Protease, die mit dem LDL-Rezeptor-LDL-Komplex assoziiert und verhindert, dass der Rezeptor rezykliert wird. Mutationen im LDL-Rezeptor-, APOB- und «Gain of function»-Mutationen im PCSK9-Gen führen zur Familiären Hypercholesterinämie.

Klinik, Diagnose und Differenzialdiagnose

Klinische Präsentation

Die Klinik der heterozygoten FH ist durch zwei- bis dreifach erhöhte LDL-Cholesterinwerte (5–12 mmol/l), das frühzeitige Auftreten einer manifesten Atherosklerose mit Prädilektion der Koronargefässe, eine positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Ereignisse und das Auftreten lipidspezifischer Stigmata gekennzeichnet. Die LDL-C-Werte sind unbehandelt typischerweise >5 mmol/l und bereits im Kindesalter über der 95. Perzentile gelegen. Das kardiovaskuläre Risiko ist bei Betroffenen bis zu 20-fach erhöht. Ohne Therapie entwickeln 50 % der Männer und 30 % der Frauen vor dem 50. bzw. 60. Lebensjahr eine manifeste Atherosklerose [8]. Aufgrund der initial asymptomatisch verlaufenden Erkrankung stellt ein kardiovaskuläres Ereignis oft die Erstmanifestation der Erkrankung dar. Eine Schweizer Studie zeigt, dass bei ca. 5% aller Patienten mit einer frühzeitigen KHK eine klinisch gesicherte und bei 50 % eine klinisch wahrscheinliche FH gefunden werden kann [9]. Die «kumulative LDL-Last» (LDL-Cholesterin in mmol/l × Lebensalter), ab der eine manifeste Atherosklerose auftreten kann, wird mit 160 mmol/l*Jahre angenommen und bei Betroffenen oft schon mit 35 Lebensjahren erreicht [6]. Sehnenscheidenxanthome, v.a. der Achilles- und Strecksehnen der Hände, sind pathognomonisch und werden bei 30–40 % der betroffenen Erwachsenen beobachtet (Abb. 2). Das Vorliegen eines Arcus cornealis vor dem 45. Lebensjahr ist sehr spezifisch, bei einer allerdings geringen Sensitivität. Die molekulargenetisch definierten Subformen der FH können klinisch im Einzelfall nicht voneinander unterschieden werden. Das FDB hat insgesamt einen etwas milderen Phänotyp als die FH infolge einer LDL-R-Mutation, und bei der polygenen Form ist die LDL-C-Erhöhung durchschnittlich weniger stark als bei Patienten mit einer monogenetischen Form. Bei homozygoten Formen der FH

 © 2018 Hogrefe

${protocol}://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003134 - Stefan Bilz <stefan.bilz@kssg.ch> - Wednesday, November 28, 2018 6:06:07 AM - Kantonsbibliothek St.Gallen IP Address:193.134.32.99

Tabelle 1. Überblick über die molekulargenetischen Grundlagen der Familiären Hypercholesterinämie

	Monogene Formen (autosomal-dominanter Erbgang)				Polygene Form
Betroffenes Gen	LDL-Rezeptor	APO B	PCSK9	APO E	mehrere
Anzahl bekannter Mutationen	>1600	p.Arg3527Gln p.Arg3527Trp	«Gain-of-function»-Mutationen	p.Leu167del («In-frame»-Deletion)	Akkumulation von LDL-C erhöhenden SNPs
Pathophysiologie	Fehlende und/oder defekte LDL-Rezeptoren	Konformationsänderung des Apo B (LDL-R-Ligand)	Störung des LDL-R-Recycling	LDL-R-Aktivität ↓	Variabel
Häufigkeit	Heterozygote 1:250	Heterozygote 1:200 (CH) – 1:1250	2 % der FH-Patienten	1–3 % der FH-Patienten	80 % mit klinischer FH ohne LDLR-, APOB, PCSK9-Mutation

wiederum findet sich bereits im Kindesalter eine massive LDL-C-Erhöhung (>13 mmol/l) und oft vor dem 20. Lebensjahr eine manifeste Atherosklerose.

Diagnose

Die Diagnosestellung erfolgt mit klinischen Scores, in denen die oben geschilderten Befunde zusammengefasst werden. Der Dutch Lipid Clinic Network Score (Tab. 2) wird am meisten verwendet und ist als FH-Score auf der Webseite der AGLA hinterlegt (www.agla.ch). Der Score soll bei allen Patienten mit einer frühzeitigen KHK (Männer <55., Frauen <60. Lebensjahr) und/oder einem LDL-C >5 mmol/l, dem Bekanntwerden einer frühzeitigen KHK oder einem plötzlichen Herztod eines erstgradig Verwandten angewendet werden (Tab. 3). Falls bei bereits behandelten Patienten die LDL-C-Werte vor Therapiebeginn nicht vorliegen, muss der unbehandelte LDL-C-Wert abgeschätzt werden. (Die LDL-C-Senkung beträgt ca. 40 % mit Rosuvastatin 10 mg, Atorvastatin 20 mg und Simvastatin 40 mg, ca. 50 % mit Atorvastatin 40 mg und Rosuvastatin 20 mg, ca. 55–60 % mit Atorvastatin 80 mg und Rosuvastatin 40 mg täglich. Ezetimibe 10 mg senkt das LDL-C um ca. 20 %.) Die Trennschärfe einer alleinigen LDL-C-Bestimmung zur Diagnosestellung einer FH ist im Erwachsenenalter ungenügend. Bei nicht bezüglich weiterer Merkmale einer FH selektionierten Erwachsenen mit einem LDL-C >4,9 mmol/l kann nur in 1–2 % eine pathogene Mutation gefunden werden [10]. Demgegenüber kann bei 57 % von Kindern mit hohen Cholesterinwerten (Gesamtcholesterin >6 mmol/l bzw. >5 mmol/l bei einer positiven Familienanamnese für ein frühzeitiges kardiovaskuläres Ereignis) eine *LDLR*- oder *APOB*-Mutation gefunden werden [11]. Aktuelle Richtlinien empfehlen bei Patienten mit einer klinisch wahrscheinlichen oder gesicherten FH eine molekulargenetische Abklärung, da der Nachweis einer Mutation im *LDLR*-, *APOB*- oder *PCSK9*-Gen auch prognostisch und somit für die Therapiesteuerung relevant ist und ein unerlässliches Element der Diagnostik und des Familienscreenings darstellt [12, 13]. Eine Studie konnte kürzlich zeigen, dass bei Patienten mit einer frühzeitigen KHK und LDL-C-Werten >4,1 mmol/l klinische Scores die Diagnose einer FH in 30–40 % der Patienten mit einer genetisch gesicherten Erkrankung verpassen [14]. Mit neuen molekulargenetischen Verfahren («next-generation sequencing») kann zudem die Mutationsdetektionsrate erhöht werden [15]. Eine britische Studie konnte die Kosteneffektivität des molekulargenetischen Screenings kürzlich nachweisen [16]. Die molekulargenetische Abklärung ist in der Schweiz verfügbar, stellt jedoch keine Position der Analysenliste, sodass die Vergütung nicht geregelt ist.

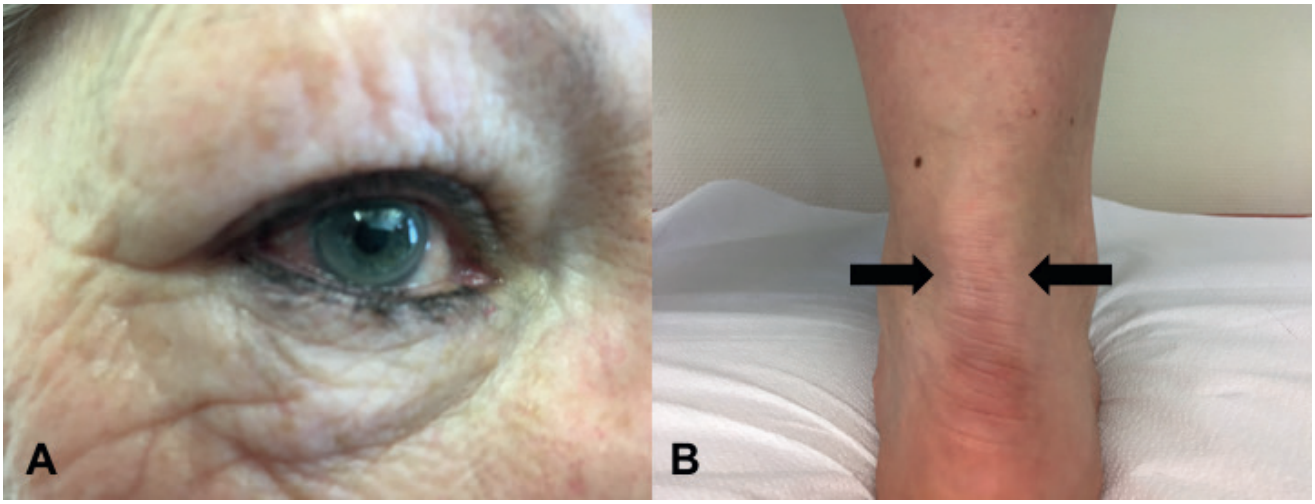

Abbildung 2. Lipidspezifische Stigmata: Arcus cornealis (A) und Achillessehnenxanthome (B), die inspektorisch wenig eindrücklich sind, aber gut palpiert werden können.

${protocol}://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003134 - Stefan Bilz <stefan.bilz@kssg.ch> - Wednesday, November 28, 2018 6:06:07 AM - Kantonsbibliothek St.Gallen IP Address:193.134.32.99

Differenzialdiagnose

Eine manifeste Hypothyreose und ein nephrotisches Syndrom sollen jedenfalls ausgeschlossen werden (TSH-Bestimmung bzw. Urinstatus, Tab. 4). Cholestatische Lebererkrankungen führen zu einer Erhöhung des Gesamtcholesterins, ebenso eine Anorexia nervosa. Medikamente, die typischerweise zu einer LDL-C-Erhöhung führen sind u.a. Cyclosporin A, Everolimus, Sirolimus und Isotretinoin.

Gelegentlich fällt die Abgrenzung zu einer familiär kombinierten Hyperlipidämie («familial combined hyperlipidemia, FCHL») schwer, da auch bei einer FH die Triglyzeride leicht erhöht sein können und/oder zusätzlich sekundäre Hypertriglyzeridämieursachen (Adipositas, Typ-2-Diabetes, etc.) vorliegen [17]. Es handelt sich bei der FCHL um eine familiär gehäuft auftretende, genetisch heterogene, ebenso sehr atherogene Lipidstoffwechselstörung [18]. Die klinische Definition ist durch eine Erhöhung der Triglyzeride >2,0 mmol/l, eine Erhöhung des Apo B100 >1,2 g/l und das Vorliegen desselben Lipidphänotyps und/oder einer frühzeitigen KHK bei erstgradig Verwandten nach Ausschluss einer FH gegeben [19].

Tabelle 2. Dutch Lipid Clinic Network Score zur Diagnosestellung einer Familiären Hypercholesterinämie

Familienanamnese (max. 2 Punkte):	Punkte
Erstgradig Verwandter mit frühzeitiger (m <55, f <60) koronarer Herzkrankheit oder	1
erstgradig Verwandter mit Plasma-LDL-C >5 mmol/l (95. Perzentile)	
Erstgradig Verwandter mit Sehnenscheidenxanthomen oder Arcus lipoides oder	2
Kinder <18 Jahre mit LDL-C >95. Perzentile	
Persönliche Anamnese (max. 2 Punkte):	
Patient mit frühzeitiger (m <55, f <60) koronarer Herzkrankheit	2
Patient mit frühzeitiger (m <55, f <60) PAVK oder zerebrovaskulärer Erkrankung	1
Klinische Untersuchung (max. 6 Punkte)	
Arcus cornealis (lipoides) vor dem 45. Lebensjahr	4
Sehnenscheidenxanthome	6
LDL-Cholesterin (mmol/l)	
>8,5	8
6,5–8,4	5
5,0–6,4	3
4,0–4,9	1
Molekulargenetischer Nachweis einer Mutation im *LDLR*-, *APOB*- oder *PCSK9*-Gen	**8**
>8 Punkte: gesicherte Diagnose einer FH 6–8 Punkte: wahrscheinliche Diagnose einer FH 3–5 Punkte: mögliche Diagnose einer FH <3 Punkte: unwahrscheinliche Diagnose einer FH	

Tabelle 3. Indikationen zur Abklärung auf das Vorliegen einer Familiären Hypercholesterinämie

Frühzeitige atheroklerotische Erkrankung (Männer <55, Frauen <60 Jahre)
Frühzeitige atherosklerotische Erkrankung oder plötzlicher Herztod bei einem erstgradig Verwandten
Gesamtcholesterin >8 mmol/l und/oder LDL-Cholesterin >5 mmol/l bei Erwachsenen Gesamtcholesterin >6 mmol/l und/oder LDL-Cholesterin >4,5 mmol/l bei Kindern
Diagnose einer FH bei einem erstgradig Verwandten

Bei Patienten mit einer frühzeitigen Atherosklerose, die durch das Profil der herkömmlichen Risikofaktoren nicht erklärbar scheint, sollte an eine Lipoprotein(a)-Erhöhung (Lp(a)) gedacht werden. Lp(a)-Werte >50 mg/dl sind ein wichtiger Risikofaktor für eine KHK und auch das Auftreten kalzifizierender Aortenstenosen [17, 20]. Wiederum kann eine starke Erhöhung des Lp(a) den Phänotyp einer FH imitieren, da der Cholesterinanteil des Lp(a) ca. 45 % beträgt und dieser sowohl durch direkte LDL-C-Assays als auch bei der LDL-Berechnung mittels der Friedewald-Formel miterfasst wird.

Schliesslich müssen einige sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselstörungen von der FH abgegrenzt werden (Tab. 5). Diese sollen erwogen werden, wenn neben Zeichen einer Familiären Hypercholesterinämie weitere spezifische klinische Hinweise bestehen und keine Mutation in den bekannten FH-Genen nachweisbar ist. Hierzu gehören die autosomal-rezessive Hypercholesterinämie (ARH) infolge einer Mutation in beiden Allelen des *LDL-receptor-adaptor-protein*-Gens [21, 22], die beta-Sitosterolämie infolge einer Mutation im *ABCG5*- und/oder *ABCG8*-Gens [23], die Cerebrotendinöse Xanthomatose als Folge einer Störung des Gallensäurenstoffwechsels durch eine Mutation der Sterol-27-Hydroxylase (*CYP27A1*) [24] und die Cholesterinesterspeicherkrankheit infolge einer Mutation und eines partiellen Mangels der lysosomalen sauren Lipase (*LIPA*-Genmutation) [25], für die mit Sebelipase neu eine Enzymersatztherapie zur Verfügung steht [26].

Empfehlungen zum Familienscreening

Aufgrund des meist autosomal-dominanten Erbgangs und der sehr hohen Penetranz sind 50 % der erstgradig Verwandten eines Patienten mit einer FH ebenso betroffen. Ein Familienscreening ist somit obligat, sobald ein Indexpatient mit einer wahrscheinlichen oder gesicherten FH identifiziert wurde [12, 27, 28]. Es ist davon auszugehen, dass in der Schweiz <10 % der Betroffenen korrekt diagnostiziert und behandelt sind. Die Familienabklärung

 © 2018 Hogrefe

${protocol}://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003134 - Stefan Bilz <stefan.bilz@kssg.ch> - Wednesday, November 28, 2018 6:06:07 AM - Kantonsbibliothek St.Gallen IP Address:193.134.32.99

Tabelle 4. Abklärungen bei V.a. Familiäre Hypercholesterinämie

Anamnese
Symptome einer klinischen Atherosklerose: Angina pectoris, Claudicatio, etc.
Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren; Medikamentenanamnese (medikamentös induzierte Hyperlipidämien)
Lipidwerte und atherosklerotische Erkrankungen in der Familie (einschliesslich Alter bei Erstmanifestation bzw. -diagnose)
Klinische Untersuchung
Lipidspezifische Stigmata – Arcus cornealis, Sehnenscheidenxanthome an Achillessehnen und Strecksehnen am Handrücken (Palpation!); Xanthelasmen
Klinische Zeichen einer Atherosklerose: Pulse und Strömungsgeräusche (Carotiden, femoro-popliteal)
Blutdruck, Body-Mass-Index
Labor
Lipidprofil (Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyzeride); Lipoprotein (a)
Nüchternglucose und/oder HbA1c, TSH, Urinstatus (sekundäre Hyperlipidämien)
AST, ALT, GGT, CK, eGFR (im Hinblick auf eine Statintherapie)
Molekulargenetische Analyse des LDL-Rezeptor-, *APOB*- und *PCSK9*-Gen (nach Rücksprache mit Lipid-Spezialisten)
Dutch Lipid Clinic Network Score

soll durch ein sogenanntes Kaskaden-Screening erfolgen. Dies bedeutet, dass ausgehend vom Indexpatienten alle erstgradig Verwandten identifiziert, kontaktiert und bei deren Einverständnis klinisch und/oder molekulargenetisch abgeklärt werden. Das Screening wird von so diagnostizierten Patienten ausgehend fortgesetzt [27]. Zur verbesserten Erfassung von FH-Patienten ist es entscheidend, dass die Diagnose einer FH nicht nur eine unmittelbare Therapie, sondern unbedingt auch ein Familienscreening nach sich ziehen muss. Betroffene Kinder sollen frühzeitig von einem spezialisierten Pädiater beraten und behandelt werden.

Kardiovaskuläre Risikoprädiktion bei Patienten mit FH

Betroffene haben ein insgesamt a priori stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (siehe klinische Präsentation). Gängige kardiovaskuläre Risikoscores (AGLA-Score, Score-Charts, etc.) dürfen bei Patienten mit FH nicht herangezogen werden, da diese das Risiko grundsätzlich unterschätzen. Innerhalb des Patientenkollektivs ist das Risiko jedoch wiederum sehr heterogen. Neben den bekannten traditionellen Risikofaktoren Hypertonie, Nikotinabusus und Diabetes mellitus, die aggressiv behandelt und kontrolliert werden müssen, wurden eine Reihe weiterer Faktoren identifiziert, die das Risiko modifizieren: Das Ausmass der LDL-C-Erhöhung ist bedeutend, kann das Risiko aber nicht alleine vorhersagen. Patienten mit einer nachgewiesenen pathogenen Mutation im *LDLR*-, *APOB*- oder *PCSK9*-Gen haben ein deutlich höheres Risiko als solche mit einer polygenen FH [10, 29]. Das Lp(a) als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist bei Patienten mit FH höher als in einem Kontrollkollektiv, und bei Patienten mit frühzeitiger KHK werden besonders hohe Werte beschrieben [30, 31]. Nach einem koronaren Erstereignis haben Patienten mit einer FH ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko für ein Rezidivereignis innerhalb des ersten Jahres verglichen mit Patienten ohne FH [32].

Durch nicht-invasive bildgebende Verfahren können bei bislang nicht von einer manifesten Atherosklerose betroffenen Patienten mit FH konsistent atherosklerotische Veränderungen nachgewiesen werden. Studien liegen für die Messung der Intima-Media-Dicke, die computertomografisch bestimmte koronare Calciumlast (Agatston-Score), die CT-Koronarangiografie oder die Plaquebildgebung mittels hochauflösender MRI-Untersuchungen vor. Der Stellenwert dieser Untersuchungen bei Patienten mit FH kann aufgrund bisheriger Untersuchungen noch nicht abschliessend beurteilt werden. Sie können im Einzelfall zur Steuerung der Therapieintensität herangezogen werden [33].

Therapie der Familiären Hypercholesterinämie

Durch eine frühzeitige und nachhaltige primärpräventive Therapie mit Statinen wird das Risiko für das Auftreten einer potenziell letalen atherosklerotischen Komplikation stark reduziert. Die Therapieziele sind risikoadaptiert und orientieren sich an den generell in der kardiovaskulären Prävention geltenden: Bei allen Patienten soll eine zumin-

© 2018 Hogrefe

${protocol}://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003134 - Stefan Bilz <stefan.bilz@kssg.ch> - Wednesday, November 28, 2018 6:06:07 AM - Kantonsbibliothek St.Gallen IP Address:193.134.32.99

Tabelle 5. Seltene autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankungen, die von der Familiären Hypercholesterinämie abgegrenzt werden müssen

Erkrankung	Genetik, Pathogenese, Prävalenz	Klinik: Leitsymptome/ -befunde	Diagnose	Therapie
Autosomal-rezessive Hypercholesterinämie	LDLR-Adaptor-Protein-1-Mutation, Heterozygotenfrequenz in Sardinien 1:143	Hypercholesterinämie (LDL-C >10 mmol/l), Xanthome, KHK	Familienanamnese, molekulargenetische Analyse	Statine
Sitosterolämie	ABCG5-, ABCG8-Mutation, intestinale Sterolresorption ↑ <1:1 000 000	Hypercholesterinämie, Xanthome, KHK, hämatologische Veränderungen	Pflanzensterole im Plasma erhöht	Ernährungstherapie, Ezetimibe
Cerebrotendinöse Xanthomatose	CYP27A1-Mutation, Defekt der Gallensäurensynthese 1:50 000	Xanthome, Frühzeitige Katarakte, neurologische Veränderungen, normales Cholesterin	Cholestanol im Plasma erhöht,	Chenodeoxycholsäure
Cholesterinesterspeicherkrankheit (Lysosomal Acid Lipase Deficiency, LALD)	LIPA-Mutation, partieller Mangel an lysosomaler saurer Lipase 1:40 000–1:300 000	Hypercholesterinämie, Hepatomegalie, mikrovesikuläre Lebersteatose («NAFLD bei schlanken Patienten»)	Messung der Enzymaktivität in Trockenblutkarte	Ev. Enzymersatztherapie: Sebelipase-alpha

dest 50 %ige LDL-C-Reduktion erreicht werden. Ohne klinisch manifeste Atherosklerose oder dem Vorliegen weiterer unkontrollierter Risikofaktoren ist das LDL-C-Ziel <2,6 mmol/l, in der Sekundärprävention oder bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren <1,8 mmol/l. Für Kinder und Jugendliche liegt der Zielwert bei <3,5 mmol/l (Tab. 6). Mit der zusätzlichen Verfügbarkeit der PCSK9-Hemmer kann es gelingen, diese Ziele bei einer Mehrheit der Patienten zu erreichen [34, 35].

Lebensstil und Ernährung

Die Ernährung sollte auf eine Reduktion von gesättigten und Trans-Fetten abzielen. Eine mediterrane Ernährungsform wird als günstig erachtet, führt jedoch regelhaft nicht zu einer relevanten LDL-C-Senkung [34]. Durch die Verwendung von Phytosterolen und Phytostanolen kann bei einer FH eine kleine zusätzliche LDL-Senkung erreicht werden [36]. Rauchern muss dringend zu einer absoluten Nikotinkarenz geraten werden, auch Passivrauchen ist zu vermeiden. Betroffene sollen zu regelmässiger körperlicher Aktivität ermuntert werden. Bei bislang unbehandelten Patienten nach ca. dem 30. Lebensjahr ohne bekannte Atherosklerose sollte vor dem Beginn eines Trainingsprogrammes eine kardiologische Standortbestimmung einschliesslich eines Belastungstests erfolgen.

Tabelle 6. Therapieziele (LDL-C) bei Familiärer Hypercholesterinämie

Patientengruppe	LDL-C-Ziel
Alle	>50 % Reduktion
Kinder und Jugendliche	<3,5 mmol/l
Erwachsene Primärprävention	<2,6 mmol/l
Erwachsene Sekundärprävention	<1,8 mmol/l

Medikamentöse Therapie (Tab. 7)

Der Einsatz potenter Statine (Atorvastatin ≥40 mg, Rosuvastatin ≥20 mg pro Tag) erlaubt eine LDL-C-Senkung um ca. 50 % und ist die wichtigste Therapiemassnahme. Daten aus Holland und Grossbritannien zeigen, dass durch eine frühzeitige primärpräventive Statintherapie das Herzinfarktrisiko um bis zu 76 % und nahezu auf jenes der nicht betroffenen Bevölkerung reduziert werden kann [37–39]. Dies unterstreicht den enormen Nutzen einer der medikamentösen primärpräventiven Behandlung, die bei schwerer Ausprägung der FH bereits im Kindesalter begonnen werden soll [40]. In der Pädiatrie besteht die längste Erfahrung mit Pravastatin, das ab dem 8. Lebensjahr zugelassen ist. Fluvastatin kann ab dem 9., Simvastatin und Rosuvastatin ab dem 10. Lebensjahr eingesetzt werden. Auch bei Patienten mit einer FH und bereits manifesten KHK kann mit Statinen eine 25 %ige Reduktion der KHK-Mortalität erreicht werden [37].

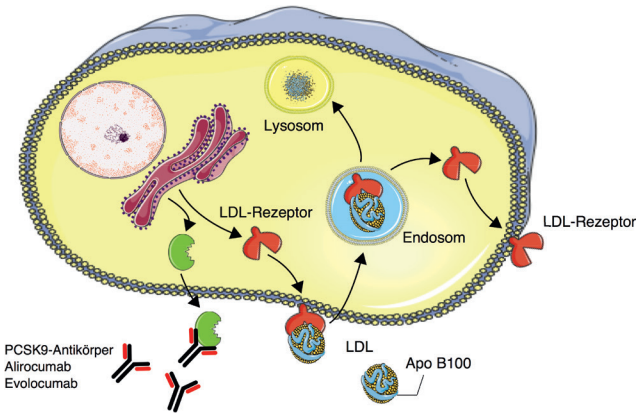

Abbildung 3. Gegen PCSK9-gerichtete monoklonale Antikörper binden an das hepatisch sezernierte PCSK9, das in der Folge nicht an den LDL-LDL-Rezeptor-Komplex bindet. Das LDL-Rezeptor-Recycling kann somit effizient stattfinden.

 © 2018 Hogrefe

${protocol}://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003134 - Stefan Bilz <stefan.bilz@kssg.ch> - Wednesday, November 28, 2018 6:06:07 AM - Kantonsbibliothek St.Gallen IP Address:193.134.32.99

Tabelle 7. Aktuelle medikamentöse Therapieoptionen bei heterozygoter und polygener Familiärer Hypercholesterinämie

Medikament	Indikation
1. Potentes Statin (Atorvastatin ≥40 mg, Rosuvastatin ≥20 mg tgl.)	Alle Erwachsenen, Kinder und Jugendliche siehe Text
2. Zusätzlich Ezetimibe 10 mg tgl.	Wenn Therapieziele mit Statinen nicht erreicht werden
3. Zusätzlich PCSK9-Hemmer (Evolocumab, Alirocumab; gemäss aktueller Limitatio)	Primärprävention: LDL-C >5,0 bzw. 4,5 mmol/l bei weiteren RF* unter Statin ± Ezetimibe Sekundärprävention: LDL-C >3,5 mmol/l unter Statintherapie; LDL-C >2,6 mmol/l unter Statinen bei progredienter KHK (Re-Ereignis innerhalb von fünf Jahren)

* Diabetes mellitus, erhöhtes Lipoprotein (a) >50 mg/dl, ausgeprägte arterielle Hypertonie oder vorzeitige klinisch manifeste familiäre atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (<55 Jahre bei Männern, <60 Jahre bei Frauen)

Ezetimibe, das die intestinale Cholesterinresorption hemmt, ist auch bei Patienten mit FH wirksam und führt zu einer zusätzlichen, ca. 20 %igen LDL-C-Senkung [41]. Der Einsatz von Ezetimibe ist empfohlen, wenn durch eine Statintherapie die genannten Zielwerte nicht erreicht werden. Der Nutzen der zusätzlichen Therapie mit Ezetimibe bei mit Statinen behandelten Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom auf das kardiovaskuläre Risiko ist nachgewiesen [42].

PCSK9-Hemmer sind Antikörper gegen PCSK9, eine hepatisch sezernierte Protease, die mit dem LDL-Rezeptor-LDL-Komplex assoziiert und nach dessen Internalisierung das Recycling des LDL-Rezeptors stört und zu dessen intrazellulärer Degradation führt (Abb. 3) [43]. Evolocumab und Alirocumab sind humanisierte, monoklonale Antikörper gegen PCSK9, die alle zwei Wochen subkutan appliziert werden und das LDL-Cholesterin auch bei FH um 50–60 % senken (Abb. 3). In Kombination mit Statinen kann bei 60–70 % der Patienten mit FH ein LDL-C <1,8 mmol/l erreicht werden [44, 45]. Zusätzlich wird eine ca. 20–25 % Senkung des Lp(a) beobachtet [44, 45]. Die kardiovaskuläre Risikoreduktion durch PCSK9-Hemmer ist mit jener bei Patienten ohne FH vergleichbar [46]. Der Einsatz von PCSK9-Hemmern zusätzlich zu einer Statintherapie soll bei Patienten mit einer FH ohne manifeste

Key messages

- Die Familiäre Hypercholesterinämie ist eine häufige Erkrankung, die mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko einhergeht.
- Die grosse Mehrheit der betroffenen Patienten ist nicht korrekt diagnostiziert und folglich auch nicht adäquat behandelt.
- Die Diagnosestellung kann durch die Verwendung klinischer Scores und/oder durch eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen.
- Durch eine langfristige, primärpräventive Statintherapie, die möglichst zeitnah zur Diagnosestellung und gegebenenfalls bereits im Kindesalter begonnen wird, kann das kardiovaskuläre Risiko erheblich reduziert werden.
- Für Patienten mit sehr schweren Verlaufsformen oder einer bereits manifesten Arteriosklerose steht mit den PCSK9-Hemmern eine neue Therapie zur Verfügung, mit der die LDL-C-Zielwerte bei einer Mehrheit der Patienten erreicht werden können.
- Bei den meisten Patienten mit einer klinisch gesicherten Familiären Hypercholesterinämie liegt eine monogenetische, autosomal-dominant vererbte Erkrankung vor, von der 50 % der erstgradig Verwandten ebenso betroffen ist. Die Diagnosestellung einer Familiären Hypercholesterinämie soll zwingend eine Familienabklärung nach sich ziehen.

Lernfragen

1. Eine Abklärung im Hinblick auf das Vorliegen einer Familiären Hypercholesterinämie ist in folgenden Situationen indiziert: (Mehrfachauswahl)
   a) Frühzeitiges klinisches kardiovaskuläres Ereignis bei einem Elternteil
   b) LDL-Cholesterin >5 mmol/l
   c) Diagnose einer Familiären Hypercholesterinämie bei einem Geschwister
   d) Vorliegen mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren
   e) Lipoprotein(a)-Erhöhung

2. Die Diagnose einer Familiären Hypercholesterinämie erfolgt primär: (Mehrfachauswahl)
   a) Durch die Bestimmung eines Lipidprofils
   b) Durch den Nachweis von Sehnenscheidenxanthomen
   c) Durch eine molekulargenetische Abklärung
   d) Durch die Anwendung klinischer Scores, bspw. des «Dutch Lipid Clinic Network Scores»
   e) Durch den Nachweis eines LDL-C >5 mmol/l

3. Der Beginn einer lipidsenkenden Therapie mit Statinen soll bei erwachsenen Patienten mit FH ohne manifeste Arteriosklerose zu folgendem Zeitpunkt/in folgender Situation empfohlen werden: (Einfachauswahl)
   a) Erst ab dem 30. Lebensjahr
   b) Bei Nachweis eines Calcium-Scores (Agatston-Score) >200 in einem Herz-CT
   c) Bei Diagnosestellung
   d) Nur bei einem LDL-C >6,0 mmol/l
   e) Nach einer mindestens über sechs Monate durchgeführten Ernährungstherapie

© 2018 Hogrefe

${protocol}://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003134 - Stefan Bilz <stefan.bilz@kssg.ch> - Wednesday, November 28, 2018 6:06:07 AM - Kantonsbibliothek St.Gallen IP Address:193.134.32.99

Atherosklerose erwogen werden, wenn eine schwere Verlaufsform mit sehr hohen LDL-C-Werten und/oder zusätzliche Risikofaktoren vorliegen [33, 47]. In der Schweiz werden gemäss der aktuell in Anlehnung an die Empfehlung der ESC/EAS festgelegten Limitatio PCSK-9-Hemmer für Patienten mit einer FH ohne manifeste Atherosklerose durch die Krankenversicherung vergütet, wenn durch Statine (+/–Ezetimibe) ein LDL-C von 5 mmol/l (bzw. 4,5 mmol/l bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren) nicht unterschritten werden kann [47].

Auch bei Patienten mit homozygoter FH sind PCSK9-Hemmer wirksam und können das LDL-C, unabhängig von einer allenfalls durchgeführten LDL-Apherese-Therapie, um 20–30 % senken [48–50]. Für diese Patienten stehen zwei weitere innovative Therapien zur Verfügung: Lomitapide ist ein Hemmer des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins, das in der Leber Apolipoprotein B, das Hauptapoprotein der hepatisch sezernierten Very-low-density-Lipoproteine mit Lipiden (Triglyzeride, Cholesterinester) belädt. Das LDL-C kann durch Lomitapide bei homozygoter FH um ca. 50 % gesenkt werden [51]. Mipomersen ist ein direkt gegen das Apolipoprotein B gerichtetes Antisense-Oligonucleotid, das die hepatische Apo-B-Synthese hemmt und das LDL-C bei homozygoter FH um ca. 25 % senkt [52].

Bibliografie

1. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE: Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. Am J Epidemiol 2004; 160: 407–420.
2. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al.: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003; 34: 154–156.
3. Andersen LH, Miserez AR, Ahmad Z, Andersen RL: Familial defective apolipoprotein B-100: A review. J Clin Lipidol 2016; 10: 1297–1302.
4. Marduel M, Ouguerram K, Serre V, et al.: Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation. Hum Mutat 2013; 34: 83–87.
5. Wintjens R, Bozon D, Belabbas K, et al.: Global molecular analysis and APOE mutations in a cohort of autosomal dominant hypercholesterolemia patients in France. J Lipid Res 2016; 57: 482–491.
6. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al.: Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013; 34: 3478–3490a.
7. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al.: Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. Lancet 2013; 381: 1293–1301.
8. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE: Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. Am J Epidemiol 2004; 160: 421–429.
9. Nanchen D, Gencer B, Auer R, et al.: Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J 2015; 36: 2438–2445.
10. Khera AV, Won H-H, Peloso GM, et al.: Diagnostic yield of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2016 Mar 28; 67: 2578–2589.
11. Klančar G, Grošelj U, Kovač J, et al.: Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 1250–1257.
12. Nordestgaard BG, Benn M: Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? Eur Heart J 2017; 38: 1580–1583.
13. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al.: Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol 2018; 72: 662–680.
14. Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, et al.: Genetically confirmed familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 1732–1740.
15. Elbitar S, Susan-Resiga D, Ghaleb Y, et al.: New Sequencing technologies help revealing unexpected mutations in autosomal dominant hypercholesterolemia. Sci Rep 2018; 8: 1943.
16. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, et al.: Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. Eur Heart J 2017; 38: 1832–1839.
17. Ellis KL, Pang J, Chan DC, et al.: Familial combined hyperlipidemia and hyperlipoprotein(a) as phenotypic mimics of familial hypercholesterolemia: Frequencies, associations and predictions. J Clin Lipidol 2016; 10: 1329–1337.e3.
18. Brouwers MCGJ, van Greevenbroek MMJ, Stehouwer CDA, de Graaf J, Stalenhoef AFH: The genetics of familial combined hyperlipidaemia. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 352–362.
19. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, et al.: A proposal to redefine familial combined hyperlipidaemia – third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during the scientific sessions of the European Society for Clinical Investigation. Eur J Clin Invest 2002; 32: 71–73.
20. Kronenberg F, Utermann G: Lipoprotein(a): resurrected by genetics. J Intern Med 2013; 273: 6–30.
21. Arca M, Zuliani G, Wilund K, et al.: Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis. Lancet Lond Engl 2002; 359: 841–847.
22. Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S: The history of autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. Gene 2015; 555: 23–32.
23. Yoo E-G: Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2016; 21: 7–14.
24. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y: Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 179.
25. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, et al.: Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis 2014; 235: 21–30.
26. Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al.: A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. N Engl J Med 2015; 373: 1010–1020.
27. Santos RD, Frauches TS, Chacra APM: Cascade screening in familial hypercholesterolemia: Advancing forward. J Atheroscler Thromb 2015; 9: 869–880.
28. Ryan A, Byrne CD: Importance of early recognition of heterozygous familial hypercholesterolaemia: Curr Opin Lipidol 2015; 26: 298–303.
29. Tada H, Kawashiri M-A, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M: Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2017; 38: 1573–1579.

 © 2018 Hogrefe

${protocol}://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003134 - Stefan Bilz <stefan.bilz@kssg.ch> - Wednesday, November 28, 2018 6:06:07 AM - Kantonsbibliothek St.Gallen IP Address:193.134.32.99

30. Alonso R, Andres E, Mata N, et al.: Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 1982–1989.
31. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG: High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 577–587.
32. Nanchen D, Gencer B, Muller O, et al.: Prognosis of patients with familial hypercholesterolemia after acute coronary syndromes. Circulation 2016; 134: 698–709.
33. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al.: Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 850–861.
34. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al.: Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. J Clin Lipidol 2014; 8: 148–172.
35. Reiner Ž: Management of patients with familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Cardiol 2015; 12: 565–575.
36. Malhotra A, Shafiq N, Arora A, Singh M, Kumar R, Malhotra S: Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia. Cochrane Database Syst Rev 2014; 6: CD001918.
37. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, et al.: Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Eur Heart J 2008 Nov; 29: 2625–2633.
38. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al.: Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ 2008; 337: a2423.
39. Humphries SE, Cooper JA, Seed M, et al.: Coronary heart disease mortality in treated familial hypercholesterolaemia: Update of the UK Simon Broome FH register. Atherosclerosis 2018; 274: 41–46.
40. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al.: Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J 2015; 36: 2425–2437.
41. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al.: Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. Circulation 2002; 106: 1943–1948.
42. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387–2397.
43. Schulz R, Schlüter K-D, Laufs U: Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Basic Res Cardiol 2015; 110: 4.
44. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al.: PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl 2015; 385: 331–340.
45. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, et al.: ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2015; 36: 2996–3003.
46. Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP, et al.: Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: Results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. J Clin Lipidol 2018; 12: 958–965.
47. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al.: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. Eur Heart J 2017; 38: 2245–2255.
48. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al.: Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl 2015; 385: 341–50.
49. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al.: Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 280–290.
50. Lambert G, Chatelais M, Petrides F, et al.: Normalization of low-density lipoprotein receptor expression in receptor defective homozygous familial hypercholesterolemia by inhibition of PCSK9 with alirocumab. J Am Coll Cardiol 2014; 64: 2299–2300.
51. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al.: Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet Lond Engl 2013; 381: 40–46.
52. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al.: Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl 2010; 375: 998–1006.

Manuskript eingereicht: 13.08.2018
Manuskript angenommen: 24.08.2018
Interessenskonflikte: Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Dr. Stefan Bilz
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie,
Osteologie und Stoffwechselkrankheiten
Departement Innere Medizin
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen

stefan.bilz@kssg.ch

Antworten zu den Lernfragen:
Antworten a), b) und c) sind richtig.
Antworten c) und d) sind richtig.
Antwort c) ist richtig.