

Familiäre Hypercholesterinämie in Deutschland

Familial Hypercholesterolemia in Germany

Autoren

Nina Schmidt¹, Gerald Klose², Ulrike Schatz³, Ulrich Laufs⁴, Winfried März^{5,6,7,8}

Institute

- 1 CaRe High, D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V., Mannheim
- 2 Prof. Klose, Gemeinschaftspraxis für Innere Medizin, Gastroenterologie und Kardiologie Beckenbauer & Maierhof, Bremen
- 3 Abteilung für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
- 4 Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig
- 5 CaRe High, D•A•CH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V., Hamburg
- 6 V. Medizinische Klinik, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Medizinische Fakultät Mannheim, Mannheim
- 7 Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labor Diagnostik, Medizinische Universität Graz, Österreich
- 8 Synlab Akademie, Synlab Holding Deutschland GmbH, Mannheim und Augsburg

Schlüsselwörter

LDL-Cholesterin, Herz-Kreislauf-Erkrankung, familiäre Hypercholesterinämie

Key words

LDL cholesterol, cardiovascular disease, familial hypercholesterolemia

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1200-1404>

Aktuell Kardiologie 2020; 9: 363–369 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 2193-5203

Korrespondenzadresse

Dr. Nina Schmidt
CaRe High, D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.
Industriestraße 41, 68169 Mannheim
Tel.: 01 73/1 88 92 72, Fax: 06 21/86 42 98 75
info@carehigh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine häufige, erbliche Störung im Cholesterinstoffwechsel. Sie kommt in ihrer heterozygoten Ausprägung mit einer Häufigkeit um 1 : 300 in der deutschen Bevölkerung vor, wird aber in der Regel zu selten und zu spät diagnostiziert. Das hohe kardiovaskuläre Risiko der Betroffenen kann durch eine frühzeitige medikamentöse Therapie reduziert werden. Die Verdachtsdiagnose wird anhand von klinischen Merkmalen wie erhöhte LDL-Cholesterinwerte und kutane Zeichen (Xanthome, Xanthelasma) sowie einer auffälligen Eigen- und Familienanamnese gestellt und durch eine molekulargenetische Analyse gesichert. Innerhalb betroffener Familien ist ein Kaskadenscreening empfohlen. Die Therapie sollte entsprechend den bestehenden und aktualisierten Leitlinien erfolgen. In Deutschland wird die Versorgungssituation von FH-Patienten systematisch in einem Register (CaRe High-Register) erfasst. Erste Auswertungen zeigen, dass FH-Patienten in Deutschland weiterhin unterbehandelt sind.

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia (FH) is a common, hereditary disorder of cholesterol metabolism. Heterozygous FH occurs with a frequency of ~ 1 : 300 in the German population but is usually diagnosed too rarely and too late. The high cardiovascular risk of those affected can be reduced by early drug therapy. The suspected diagnosis is made based on clinical features such as elevated LDL cholesterol levels and cutaneous signs (xanthomas, xanthelasma) as well as a conspicuous family history and is confirmed by molecular genetic analysis. Cascade screening is possible within affected families. Therapy should be performed according to existing and updated guidelines. In Germany, the care situation of FH patients is systematically recorded in a registry (CaRe High-Register). First evaluations show that FH patients in Germany are still undertreated.

WAS IST WICHTIG?

- Die **familiäre Hypercholesterinämie (FH)** wird in Deutschland zu selten und meist zu spät diagnostiziert.
- Die **Diagnose** kann anhand klinischer Merkmale und der Eigen- und Familienanamnese gestellt werden und durch eine genetische Diagnostik gesichert werden.
- Eine **frühzeitige Therapie** verringert das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen. Die Therapie sollte leitliniengerecht und zielwertorientiert erfolgen. In Deutschland stehen alle Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.
- Erste Daten des deutschen **FH-Registers „CaRe High“** zeigen, dass FH-Patienten häufig untertherapiert sind.

Hintergrund

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist durch Störungen im LDL-Stoffwechsel charakterisiert. Klinisch ist die FH durch frühzeitige atherosklerotische Erkrankungen gekennzeichnet. Dabei variieren Ausmaß und Zeitpunkt der Manifestation und sind von der Schwere des zugrunde liegenden molekularen Defekts und von weiteren Risikofaktoren abhängig. Es wird angenommen, dass die FH in Deutschland nur in ca. 15% der Fälle diagnostiziert wird. Häufig erfolgt die Diagnosestellung erst nach einem Herzinfarkt oder Schlaganfall in jungem Alter oder bei familiärer Häufung von Infarkten. Die Prävalenz der FH wird für Deutschland mit 1:300 angenommen [1].

Obwohl es keine randomisierte Endpunktstudie zu den klinischen Effekten der LDL-Senkung bei FH gibt, legen Beobachtungsstudien nahe, dass durch eine medikamentöse Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) das kardiovaskuläre Risiko wirksam reduziert werden kann [2, 3]. Eine nicht erkannte und unbehandelte FH verkürzt die Lebenserwartung im Durchschnitt um 16 Jahre [4]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer möglichst frühen Diagnostik und Therapie der FH.

Die FH ist eine autosomal-dominante Erkrankung des Fettstoffwechsels. 85–90% der nachgewiesenen Mutationen finden sich im Gen des LDL-Rezeptors (LDLR). Sie haben Änderungen der Anzahl der LDLR und/oder Störungen der Funktion zur Folge. Dadurch kommt es zu einer Hemmung der Aufnahme und des Abbaus der LDL in den Leberzellen und zu einer konsekutiven Steigerung der hepatischen Cholesterinsynthese. Die LDL-C-Konzentration im Plasma steigt an und führt zu Atherosklerose. Neben Defekten des LDLR können Varianten des Apolipoprotein B100 (APOB) und der Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) vorliegen. Diese sind klinisch kaum von Defekten im LDLR unterscheidbar. Klinisch kann man zwischen heterozygoter FH (Mutation nur in 1 Allel) und homozygoter FH (Mutation in 2 Allelen) unterscheiden.

Als Modell-Erkrankung demonstriert die FH die Kausalität von LDL-C für die Pathogenese der Atherosklerose. Eine einzige Mutation im LDLR führt zu erhöhten LDL-C-Serumkonzentrationen, diese sind allein, d. h. ohne weitere Risikofaktoren, ausreichend für die Entstehung und Progression von atherosklerotischen Plaques und deren Komplikationen, insbesondere Myokardinfarkten.

ABKÜRZUNGEN

FH	familiäre Hypercholesterinämie
GenDG	Gen-Diagnostik-Gesetz
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
heFH	heterozygote FH
hoFH	homozygote FH
KHK	koronare Herzerkrankung
LDL-C	LDL-Cholesterin
LDLR	LDL-Rezeptor
PCSK9i	PCSK9-Inhibitor

Aus der autosomal-dominanten Vererbung der FH ergibt sich, dass die Hälfte der direkten Verwandten eines heterozygoten FH-Patienten ebenfalls von der FH betroffen ist. Daher bietet sich in betroffenen Familien das Screening der erstgradigen Verwandten an, um frühzeitig weitere Betroffene zu identifizieren (Kaskadenscreening). Dieses Vorgehen ist gerade auch in Kombination mit einer molekulargenetischen Diagnostik kosteneffektiv und effizient [5].

Um die frühzeitige Diagnose zu unterstützen, wurde 2015 von der D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. das deutsche FH-Register „CaRe High“ gegründet [6] (► **Abb. 1**). CaRe High sammelt erstmalig in Deutschland Informationen über den Versorgungsstatus von FH-Patienten und unterstützt beim Kaskadenscreening.

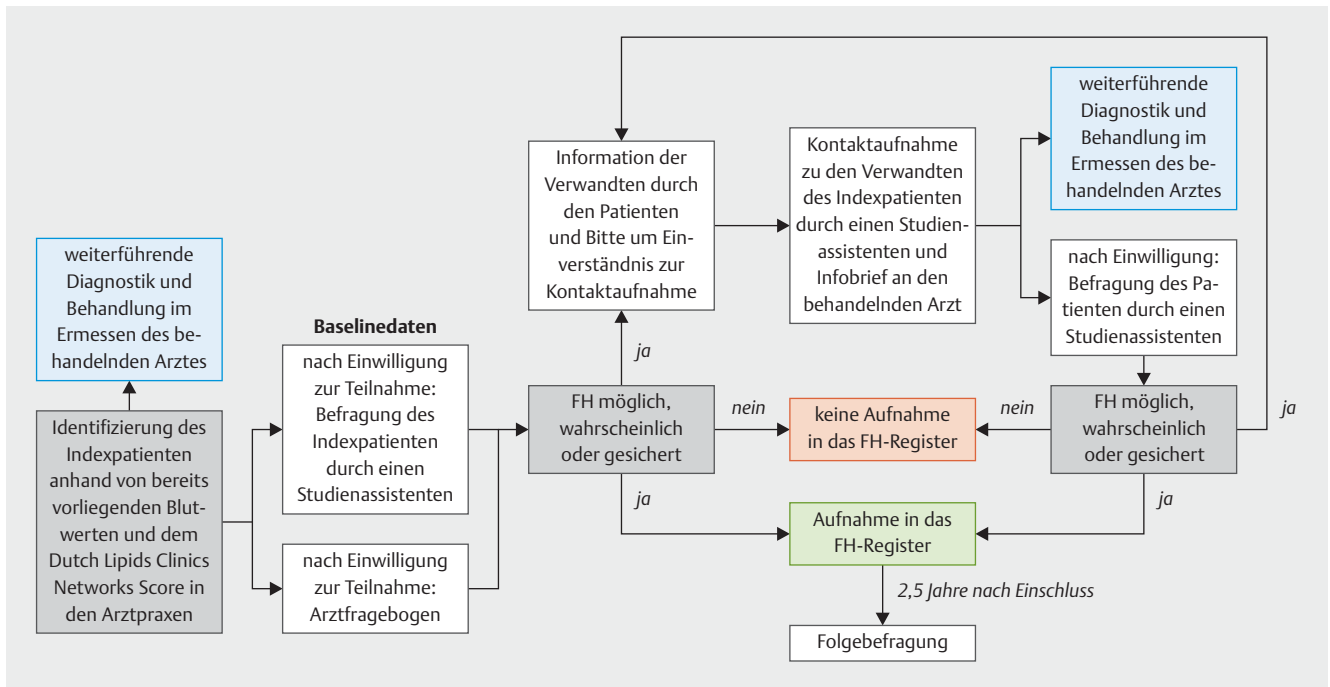
KURZGEFASST

- Die Prävalenz der FH in Deutschland beträgt ca. 1:300.
- Nur maximal 15% der Fälle diagnostiziert.
- Rechtzeitige medikamentöse Therapie reduziert das Herz-Kreislauf-Risiko.
- Autosomal-dominanter Erbgang ermöglicht ein Kaskadenscreening in den Familien.

Klinik

Bei der heterozygoten FH (heFH) sind in der Regel LDL-C-Werte von 190–450 mg/dl (4,9–11,6 mmol/l) möglich, im Falle der homozygoten FH (hoFH) liegen die Werte über 400 und z. T. über 1000 mg/dl (10 bis > 25 mmol/l). Klinisch sind infolge der lebenslang erhöhten LDL-C-Werte vorzeitige, vor allem koronare Manifestationen atherosklerotischer Plaques und ihre Folgen maßgeblich. Herzinfarkte können bei hoFH bereits in der frühen Kindheit auftreten, bei heFH variiert der Zeitpunkt der Manifestation.

Typische, äußerlich sichtbare Zeichen können tendinöse (► **Abb. 2**) und kutane Xanthome sein. Das Fehlen von Xanthomen schließt aber die FH nicht aus, im CaRe High-Register wurden bei ca. 10% der erfassten Patienten Xanthome berichtet. Weniger spezifisch sind Xanthelasma und ein Arcus corneae vor dem 45. Lebensjahr. Auch diese Merkmale treten insgesamt selten auf.



► **Abb. 1** Ablauf der Teilnahme am CaRe High-Register. Der teilnehmende Arzt identifiziert mögliche FH-Patienten anhand bereits vorliegender Blutwerte und der Familienanamnese. Der Arzt führt mit dem FH-Patienten ein Aufklärungsgespräch zur Registerteilnahme. Nach schriftlicher Einwilligung des Patienten füllt der Patient mit Unterstützung eines Studienassistenten einen Fragebogen aus. Der Arzt füllt zusätzlich einen Arztfragebogen aus. Die weiterführende Diagnostik und Behandlung bleibt in der Verantwortung des behandelnden Arztes. Der teilnehmende Patient wird gebeten, seine möglicherweise ebenfalls betroffenen Familienangehörigen über die FH-Diagnose und die Registerteilnahme zu informieren. Gibt ein Familienangehöriger sein Einverständnis zur Kontaktaufnahme, wird er durch einen Studienassistenten kontaktiert. Der behandelnde Arzt erhält auf Wunsch des Familienangehörigen einen Infobrief zu FH und zum Register. Möchte der Verwandte ebenfalls am Register teilnehmen, wird er durch einen Arzt eingeschlossen. 2,5 Jahre nach Einschluss in das Register werden die Patienten erneut befragt.

KURZGEFASST

- Bei der FH sind LDL-C-Werte über 190 mg/dl typisch, bei schweren Fällen (hoFH) sind bis zu 1000 mg/dl möglich.
- Charakteristisch ist das Auftreten vorzeitiger, vor allem koronarer Manifestationen atherosklerotischer Plaques und ihrer Folgen.
- Äußerlich sichtbare Zeichen können Xanthome, Xanthelasmen und juveniler Arcus corneae sein. Diese treten aber selten auf.

Diagnostik

Werden bei einem Patienten LDL-C-Werte über 190 mg/dl (4,9 mmol/l) festgestellt, sollte immer an eine FH gedacht werden. Bei der Diagnostik der FH müssen zunächst sekundäre Hypercholesterinämien ausgeschlossen werden. Als Ursachen dafür kommen meist Hypothyreose, Cholestase (LpX, primär biliäre Zirrhose), Anorexia nervosa, nephrotisches Syndrom und multiples Myelom infrage.

Zur Unterstützung der Diagnosestellung stehen Diagnosescores, wie z. B. der Simon-Broome-Score oder der DLCN-Score, zur Verfügung. Diese beruhen auf Familienanamnese, klinischen Informationen und Laborwerten. Ein positiver genetischer Test

ist für die Diagnose beweisend. Der DLCN-Score wurde benutzerfreundlich als Onlinetool (www.fhscore.eu) umgesetzt. In der Praxis hat sich auch das von Klose u. Mitarb. [7] (► **Abb. 3**) beschriebene Vorgehen bewährt. Basis der Diagnostik ist dabei die Bestimmung des LDL-C. Wird ein LDL-C über 190 mg/dl (4,9 mmol/l) (bei Kindern unter 16 Jahren über 155 mg/dl – 4 mmol/l) nachgewiesen, sollte eine FH in Betracht gezogen werden. Das Vorliegen von tendinösen Xanthomen oder einem Arcus corneae vor dem 45. Lebensjahr machen eine FH wahrscheinlicher. In einem zweiten Schritt wird die Familienanamnese betrachtet. Kann ein Angehöriger 1. Grades mit LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) oder einer vorzeitigen koronaren Herzerkrankung (KHK) oder Xanthomen identifiziert werden, so ist die Diagnose auch für den Indexpatienten plausibel. In allen Fällen ist aber immer zu bedenken, dass die Informationen zur Familienanamnese, besonders zur Höhe der Cholesterinwerte bei Verwandten, häufig nur lückenhaft vorliegen [8].

Zur Sicherung der Diagnose kann eine molekulargenetische Analyse durchgeführt werden. Diese ist bei begründetem Verdacht eine Leistung der GKV, d. h. nicht budgetbelastend. Die Gendiagnostik kann nur nach schriftlicher Zustimmung des Patienten durchgeführt werden. Es handelt sich im Fall der FH um eine diagnostische genetische Untersuchung nach dem Gendiagnostik-Gesetz (GenDG), die von jedem niedergelassenen Arzt veranlasst werden darf. Nach Vorliegen der Ergebnisse soll eine



► **Abb. 2** Tendinöse Xanthome. Auf dem Bild sind FH-typische tendinöse Xanthome an der Achillessehne zu sehen.

genetische Beratung angeboten werden, vor allem bei positivem Befund. Diese darf ausschließlich von Ärzten/Ärztinnen durchgeführt werden, die Fachärzte für Humangenetik sind oder von Ärzten/Ärztinnen mit der Qualifikation für die fachgebundene genetische Beratung.

Bei der genetischen Untersuchung sollte mindestens auf Mutationen der Gene LDLR, APOB und PCSK9 untersucht werden. Durch Sequenzierungsmethoden der 2. Generation (next generation sequencing) ist es heute möglich, ohne wesentliche Mehrkosten gleichzeitig ganze Gruppen relevanter Gene zu sequenzieren (Panel-Diagnostik). Eine umfangreiche Kombination kann z. B. die Gene LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP, SORT1, NPC1L1, STAP1, APOE, ABCG5, ABCG8, DHCR24, LIPA, CYP27A1 und DHCR7 umfassen. Dadurch können auch wichtige Differenzialdiagnosen wie Phytosterolämie (ABCG8/G8), Mangel an saurer lysosomaler Lipase (LIPA) und zerebrotendinöse Xanthomatose (CYP27A1) erfasst werden [9].

Die molekulargenetische Diagnostik ist aus mehreren Gründen sinnvoll. Sie erlaubt eine präzisere prognostische Einschätzung und liefert eine Begründung für frühe und intensive Therapie (z. B.

auch wenn der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren erwogen wird). Der Nachweis einer FH-auslösenden Mutation ist ein unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [10]. Die genetische Diagnostik ermöglicht ein einfacheres Kaskadenscreening innerhalb der betroffenen Familien, wodurch eine frühere Detektion von betroffenen Kindern und damit ein früherer Therapiebeginn gegeben sind. Die praktische Erfahrung zeigt, dass eine spezifische genetische Diagnose die Adhärenz auf allen Seiten, also der Patienten, aber auch der behandelnden Ärzte, verbessert und die Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen vermindern kann.

KURZGEFASST

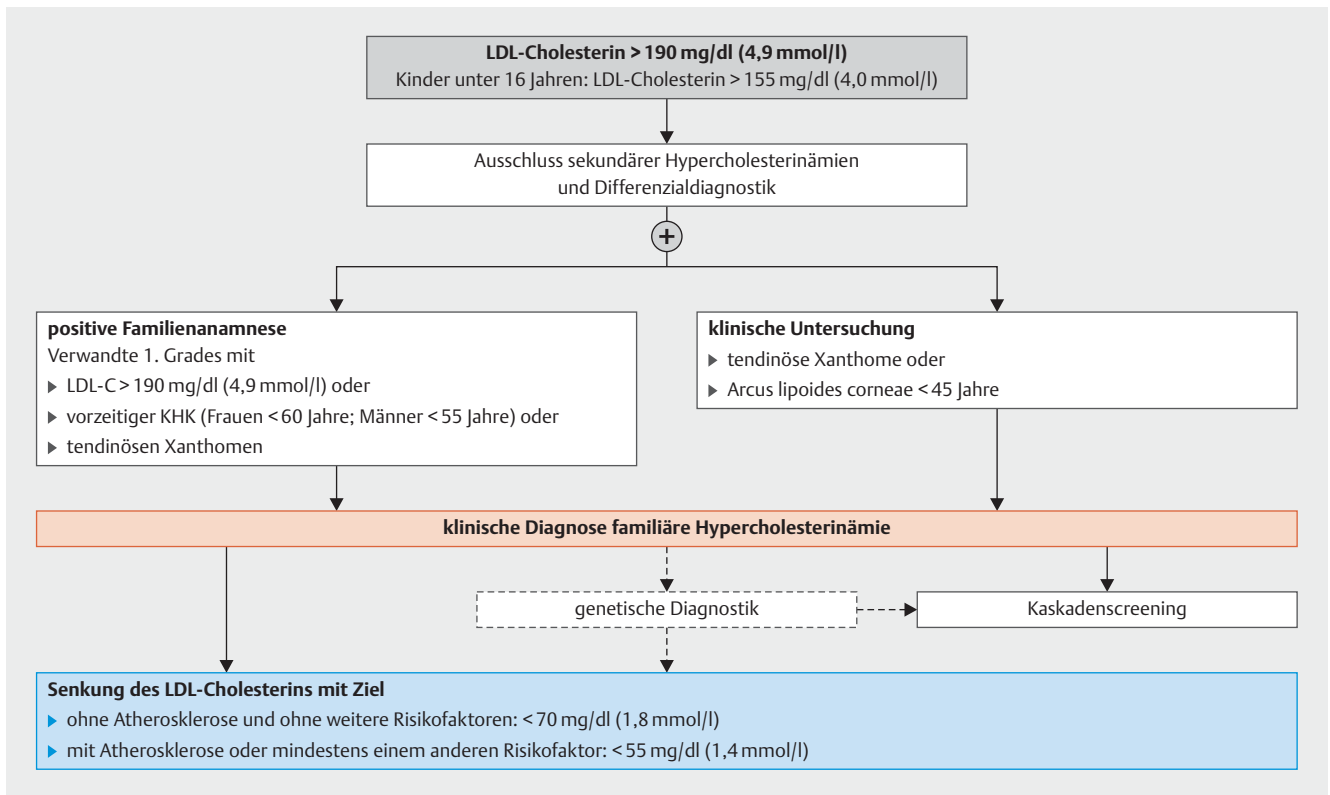
- Bei LDL-C-Werten über 190 mg/dl sollte nach Ausschluss sekundärer Hypercholesterinämien immer an eine FH gedacht werden.
- Diagnosescores unterstützen die klinische Diagnosestellung.
- Molekulargenetische Diagnostik ist sinnvoll und bringt Vorteile.

Therapie

Eine frühzeitige lipidsenkende Therapie führt zu einer Prognoseverbesserung und kann das Myokardinfarktrisiko reduzieren [2, 3]. Luirink u. Mitarb. verglichen dazu die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei von FH betroffenen Kindern mit nicht betroffenen Geschwistern und mit der von FH betroffenen Eltern- generation. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 20 Jahren zeigten die früh mit Statinen behandelten Kinder mit FH ein ähnliches Herz-Kreislauf-Risiko wie ihre nicht betroffenen Geschwister und ein niedrigeres Risiko als die spät oder nicht behandelte Eltern- generation. Seitens der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Artherosklerose Gesellschaft (EAS) wurden Leitlinien für die Behandlung von Dyslipidämien herausgegeben, die zuletzt im September 2019 aktualisiert wurden [11–13]. Die aktualisierte Leitlinie von 2019 klassifiziert FH-Patienten prinzipiell als Personen mit hohem Herz-Kreislauf-Risiko. Liegen weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren vor, so besteht sogar ein sehr hohes Herz-Kreislauf-Risiko. Die Anwendung von Scoresystemen zur Beurteilung des Herz-Kreislauf-Risikos wird bei FH-Patienten nicht empfohlen, da das Risiko immer unterschätzt wird.

Die ESC-EAS-Dyslipidämie-Leitlinie 2019 empfiehlt für FH-Patienten die folgenden Zielwerte für LDL-C: FH-Patienten ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren und ohne kardiovaskuläre Erkrankung sollten einen LDL-C-Wert unter 70 mg/dl (1,8 mmol/l). FH-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor sollten einen LDL-C-Wert unter 55 mg/dl (1,4 mmol/l) erreichen. In beiden Fällen soll aber LDL-C immer um mindestens 50% gesenkt werden.

Zur Behandlung der FH kommen Lebensstilmaßnahmen und medikamentöse Therapie infrage. Bei den Lebensstilmaßnahmen stehen strenger Nikotinverzicht und körperliche Aktivität im Vordergrund. Aufgrund der genetischen Ätiologie kann bei FH jedoch durch Lebensstilmaßnahmen allein keine ausreichende Senkung



► **Abb. 3** Algorithmus für die Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie (FH). Bei LDL-C-Werten über 190 mg/dl (4,9 mmol/l) (bei Kindern über 155 mg/dl – 4,0 mmol/l) sollte immer an eine FH-Diagnose gedacht werden. Sekundäre Hypercholesterinämien müssen ausgeschlossen werden. Liegt eine positive Familienanamnese für hohe Cholesterinwerte und/oder vorzeitige koronare Herzerkrankung (KHK) oder tendinöse Xanthome vor oder zeigt die klinische Untersuchung tendinöse Xanthome oder einen Arcus lipoides corneae unter 45 Jahren, kann die Diagnose FH gestellt werden. Die klinische Diagnose kann durch eine genetische Diagnose abgesichert werden und sollte ein Kaskadenscreening in der Familie nach sich ziehen. Nach der Diagnose soll eine lipidsenkende Therapie eingeleitet werden, um den LDL-C-Wert in den Bereich der aktuell geltenden Zielwerte zu senken (Daten aus [7]).

des LDL-C erreicht werden. Die Ernährung spielt bei FH nur eine untergeordnete Rolle für die Höhe des Serumcholesterins. Eine herzgesunde Ernährung ist natürlich dennoch sinnvoll, die Ernährung ist bei FH jedoch weder „Schuld“ an der Situation, noch kann durch Ernährungsumstellung eine ausreichende Cholesterinsenkung erreicht werden. Daher besteht nahezu immer die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie. Die Basis dieser Therapie sind Statine. Das Vorgehen bei Nebenwirkungen wurde von Laufs u. Mitarb. beschrieben [14]. Auch für Kinder stehen verschiedene Statinpräparate zur Verfügung. Unter anderem ist Pravastatin ab 8 Jahren, Fluvastatin ab 9 Jahren und Atorvastatin und Rosuvastatin ab 10 Jahren zugelassen. Die aktuelle Studie von Luirink u. Mitarb. [3] zeigt, dass der Einsatz von Statinen im Kindesalter sicher ist und über einen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren die Progression der FH-Folgen positiv beeinflusst.

Ist die Senkung des LDL-C unter maximal verträglicher Statintherapie unzureichend, kann eine Kombinationstherapie mit Ezetimib oder einem Anionenaustauscher in Betracht gezogen werden. Ist auch dies nicht ausreichend, kommt unter Berücksichtigung der Verordnungseinschränkung [15] der Einsatz eines PCSK9-Inhibitors infrage. Schreitet die atherosklerotische Erkrankung unter maximaler medikamentöser Therapie trotzdem voran, kann die Lipoprotein-Apherese indiziert sein. Dies gilt insbeson-

dere bei FH-Patienten mit Progress unter optimierter Therapie und zusätzlicher Erhöhung des Lipoprotein(a). Über die Kostenübernahme entscheidet auf Antrag die zuständige Apherese-Kommission.

KURZGEFASST

- Eine frühzeitige lipidsenkende Therapie führt zu einer Prognoseverbesserung und kann das Myokardinfarktrisiko reduzieren.
- FH-Patienten gehören prinzipiell zur Gruppe mit hohem Herz-Kreislauf-Risiko.
- Zielwerte laut ESC-EAS-Leitlinie 2019: FH ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren: LDL-C < 70 mg/dl, FH mit kardiovaskulärer Vorerkrankung oder weiterem kardiovaskulären Risikofaktor LDL-C < 55 mg/dl.
- Zur Senkung des LDL-C sind Lebensstilmaßnahmen in der Regel nicht ausreichend. Es ist fast immer eine medikamentöse Therapie erforderlich.
- Statine sind Medikamente der ersten Wahl und können bei unzureichender Senkung mit Ezetemib, Anionenaustauscher und PCSK9-Inhibitor kombiniert werden.

Situation von FH-Patienten in Deutschland

Das deutsche CaRe High-Register für FH-Patienten hat seit 2015 Daten von mehr als 1800 FH-Patienten aus Lipidambulanzen und niedergelassenen Arztpraxen in Deutschland erfasst. Nach einer ersten Auswertung mit Daten von 512 Patienten in 2018 [16] erhielten 27% der Teilnehmer keine lipidsenkenden Medikamente. Von den Patienten, die mit lipidsenkenden Medikamenten behandelt wurden, erhielten 19% einen PCSK9-Inhibitor (PCSK9i) in Kombination mit einem Statin, 9% wurden mit einem PCSK9i allein und 3% mit einer Kombination aus PCSK9i und einem Nicht-Statin-Medikament behandelt. Für Patienten mit bereits bestehender KHK war die Wahrscheinlichkeit, mit lipidsenkenden Medikamenten behandelt zu werden oder einen PCSK9i zu erhalten, größer. Die LDL-C-Ziele laut ESC/EAS-Leitlinie 2016 wurden nur von einer Minderheit der Patienten (<20%) erreicht. Die Distanz zum Zielwert für LDL-C (Differenz zwischen aktuell gemessenen LDL-C und dem Zielwert) war unter PCSK9i-Behandlung am geringsten, und die mediane erreichte LDL-C-Senkung war bei der Behandlung mit PCSK9i 1,4-mal höher als bei der (oralen) lipidsenkenden Therapie ohne PCSK9i. Zusammenfassend sind FH-Patienten in Deutschland aufgrund der Momentaufnahme in CaRe High damit weiterhin unterbehandelt. Die in das Register eingeschlossenen Patienten werden im weiteren Verlauf nachverfolgt, um zu klären, ob sich deren Behandlungssituation verbessert.

KURZGEFASST

- Daten des deutschen FH-Registers CaRe High zeigen, dass FH-Patienten nur unzureichend auf Zielwerte eingestellt sind.
- PCSK9-Inhibitoren verbessern die LDL-C-Zielwert-erreicherung.
- FH-Patienten in der Sekundärprävention werden eher behandelt als Patienten in der Primärprävention.

Fazit

Die FH ist eine sehr häufig vorkommende erbliche Störung des Fettstoffwechsels. Zwischen der Prävalenzrate der Erkrankung und der Anzahl bekannter Fälle besteht eine beträchtliche Diskrepanz, die auf eine Unterdiagnostik hindeutet. Durch die rechtzeitige Therapie könnte das Risiko für das Auftreten der schweren kardiovaskulären Folgen deutlich reduziert werden. Daten aus dem CaRe High-Register legen nahe, dass häufig nicht ausreichend und zu spät therapiert wird. Daher sind die Anstrengungen für das Register auch in Zukunft wichtig, um auf dem Boden belastbarer Daten Verbesserungen der Detektion und Versorgung von Patienten mit FH zu erreichen.

Interessenkonflikt

NS arbeitet für das im Artikel erwähnte CaRe High-Register. Dieses wird durch Gelder der Firma Amgen GmbH, München finanziert. GK meldet Vortrags-/Beirats Honorare von Akcea, Amgen, BMS, MSD, Sanofi, Synlab außerhalb der eingereichten Arbeit. US berichtet über Honorare für

Vorträge und/oder Beiräte und/oder Reisekostenerstattungen von Amgen, Berlin Chemie, Sanofi Aventis, Diamed, MSD, Synlab. UL berichtet persönliche Honorare für Vortragsgebühren und andere von Amgen, Berlin Chemie, MSD, Sanofi außerhalb der eingereichten Arbeit. WM berichtet über Zuschüsse von Siemens Healthineers, Zuschüsse und persönliche Honorare von Aegerion Pharmaceuticals, Zuschüsse und persönliche Honorare von Amgen, Zuschüsse von Astrazeneca, Zuschüsse und persönliche Honorare von Alexion Pharmaceuticals, Zuschüsse und persönliche Honorare von BASF, Zuschüsse und persönliche Honorare von Abbott Diagnostics, Zuschüsse und persönliche Honorare von Numares AG, Zuschüsse und persönliche Honorare von Berlin-Chemie, andere von Synlab Holding Deutschland GmbH, Zuschüsse und persönliche Honorare von Akcea Therapeutics, Zuschüsse von Bayer Vital GmbH, Zuschüsse von bestbion dx GmbH, Zuschüsse von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Zuschüsse von Immundiagnostik GmbH, Zuschüsse von Merck Chemicals GmbH, Zuschüsse von MSD Sharp und Dohme GmbH, Zuschüsse von Novartis Pharma GmbH, Zuschüsse von Olink Proteomics außerhalb der eingereichten Arbeit.

Literatur

- [1] Schmidt N, Schmidt B, Dressel A et al. Familial hypercholesterolemia in primary care in Germany. Diabetes and cardiovascular risk evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) study. *Atherosclerosis* 2017; 266: 24–30
- [2] Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2423
- [3] Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019; 381: 1547–1556
- [4] Ray K. Failure to identify FH results in worse survival compared with people with an FH diagnosis – PACE-CME. Im Internet: <https://pace-cme.org/2019/05/29/failure-to-identify-fh-results-in-worse-survival-compared-with-people-with-an-fh-diagnosis/>; Stand: 11.06.2020
- [5] NICE. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline (CG71). Im Internet: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG71>; Stand: 11.06.2020
- [6] Schmidt N, Grammer T, Gouni-Berthold I et al. CaRe high – Cascade screening and registry for high cholesterol in Germany. *Atheroscler Suppl* 2017; 30: 72–76
- [7] Klose G, Laufs U, März W et al. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 523–529
- [8] Schmidt N, Dressel A, Grammer TB et al. Lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients with familial hypercholesterolemia in Germany: The CaReHigh Registry. *Atherosclerosis* 2018; 277: 314–322
- [9] Klose G, Schmidt N, März W. Familiäre Hypercholesterinämie: Diagnostik, Screening und Implementierung leitliniengerechter Therapie. *herzmedizin*, H 01 2020. Im Internet: https://med-search.info/mgof-xaveropp/praxis-zeitschriften/start.xav#__praxis-zeitschriften__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27HM-2020-01-0007-.pdf%27%5D__1593163342559; Stand: 26.06.2020
- [10] Khera AV, Won HH, Peloso GM et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2578–2589
- [11] 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
- [12] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the

- European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818
- [13] Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188
- [14] Laufs U, Scharnagl H, Halle M et al. Treatment Options for Statin-Associated Muscle Symptoms. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 748–755
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Evolocumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). Im Internet: <https://www.g-ba.de/beschluesse/3468/>; Stand: 26.06.2020
- [16] Schmidt N, Dressel A, Grammer TB et al. Lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients with familial hypercholesterolemia in Germany: The CaReHigh Registry. *Atherosclerosis* 2018; 277: 314–322