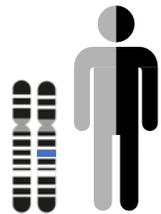
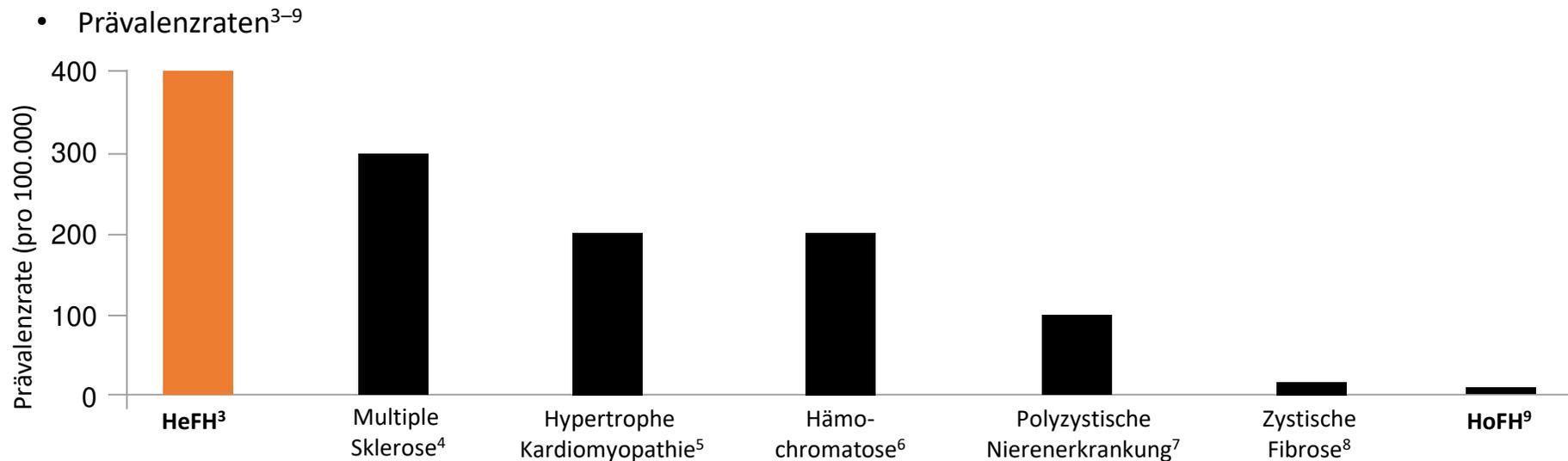


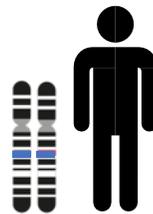
Familiäre Hypercholesterinämie (FH): Eine der häufigsten genetischen Stoffwechselerkrankungen

Etwa jeder 250. Mensch in Deutschland leidet an einer FH.



Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH)

- Prävalenz 1:200/250
- Nur ein Allel betroffen
- LDL-C ≥ 190 mg/dl (4,9 mmol/l)
- CV-Ereignisse ~ 5. Lebensjahrzehnt



Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

- Prävalenz 1:300.000–1.000.000
- Beide Allele betroffen
- LDL-C ~ 1000 mg/dl (25,9 mmol/l)
- CV-Ereignisse < 20. Lebensjahr

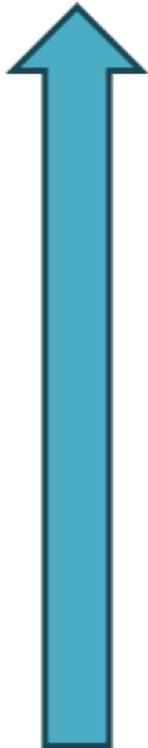
- Deutlich erhöhte Prävalenz in spezifischen Populationen (Libanesen 1:60)
- Ursächlich für ca. 10% der koronaren Herzkrankheit (KHK) vor dem 55 Lebensjahr
- Charakteristika:
 - stark erhöhte Cholesterinwerte
 - > 50%iges kumulatives CAD Risiko für Männer vor dem 50. Lebensjahr
 - > 40%iges kumulatives CAD Risiko für Frauen vor dem 60. Lebensjahr
- Diagnosestellung oftmals zu spät nach dem ersten kardiovaskulären Ereignis
- Kardiovaskuläre Ereignisse sind durch eine frühzeitige Intervention vermeidbar

Ursachen (autosomal-dominante Vererbung)

Gen	Art der Mutation	Häufigkeit	Mechanismus	Folge
<i>LDL-R</i>	Loss of function	~ 93 %	Hemmung der hepatischen LDL-C-Aufnahme	 LDL-C-Spiegel steigen
<i>ApoB</i>	Loss of function	~ 5 %	Reduzierte Bindungsfähigkeit von LDL-C an den LDL-Rezeptor	
<i>PCSK9</i>	Gain of function	~ 2 %	Vermehrter Abbau von LDL-Rezeptoren	

Genotyp/Phänotyp bei FH-Patienten

LDL-C-Werte

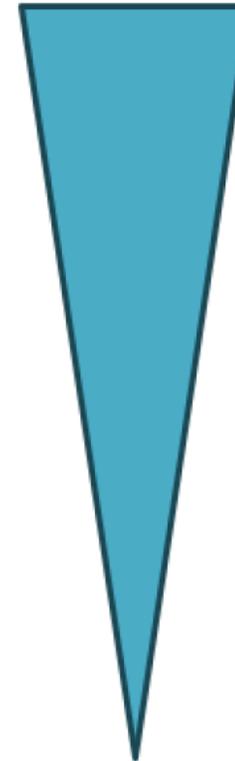


Mutationen

- Homozygote LDLR-null-Mutation
- Compound heterozygote
 - LDLR-null + LDLR-defective-Mutation
- Homozygote LDLR-defective Mutation
- Homozygote ApoB oder PCSK9-Mutation

- Heterozygote Mutationen
 - LDLR-null
 - LDLR-defective
 - PCSK9
 - ApoB

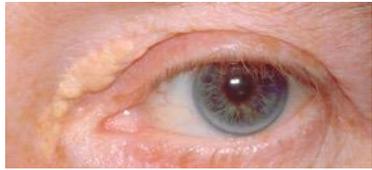
CVD-Risiko



Unerwartet mit 37 Jahren verstorben



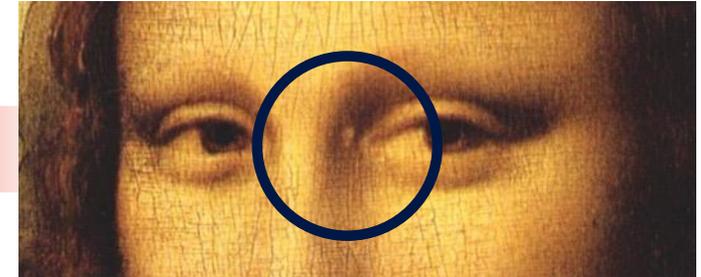
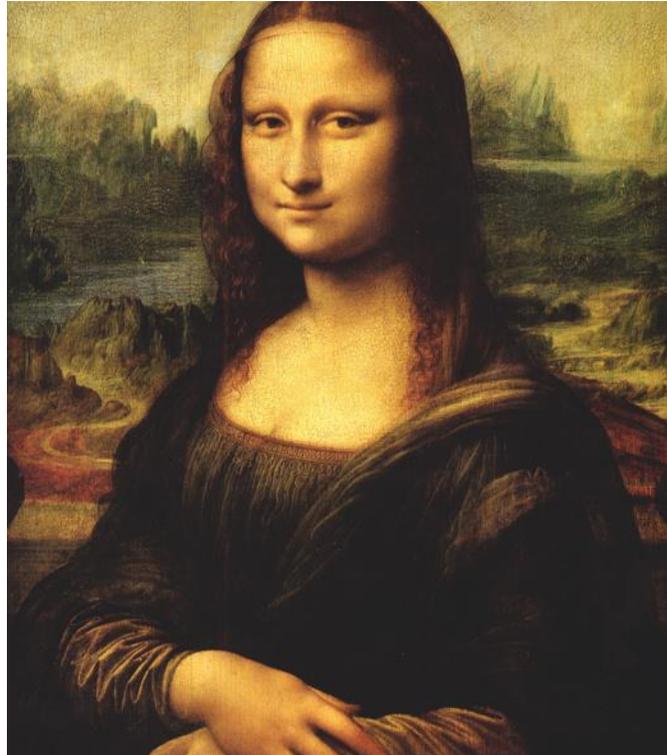
Xanthome



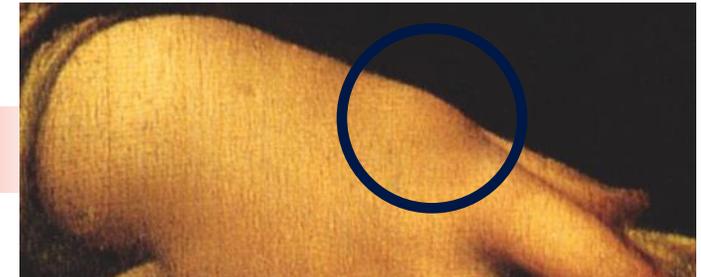
Xanthelasmen



Arcus corneae



Xanthelasmen im linken Augenwinkel?



Xanthom auf dem Handrücken?

Xanthome, Xanthelasmen und Arcus corneae sind typische Anzeichen einer FH

Dezember 2024: G-BA erweitert Verordnungsmöglichkeit von Lipidsenkern bei hohem Risiko

- Liegt bei einer Patientin oder einem Patienten das Risiko, in den nächsten zehn Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden bei mindestens 10 % (bisher 20 %), können nun Lipidsenker verordnet werden.
- „Von einem hohen Risiko ist zudem bei Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie sowie bei familiärer Hypercholesterinämie, einer genetisch bedingten Störung des Cholesterinstoffwechsels, auszugehen.“

Mögliche diagnostische Kriterien bei FH

PATIENT*INNEN WEISEN EINES ODER MEHRERE DER FOLGENDEN MERKMALE AUF ODER HABEN VERWANDTE ERSTEN GRADES MIT DIESEN MERKMALEN:

Unbehandelt extrem erhöhte LDL-C-Werte:

- Erwachsene:
> 190 mg/dl (4,9 mmol/l)
- Kinder:
> 150 mg/dl (3,9 mmol/l)

Historie mit kardiovaskulärer Erkrankung in „jungen“ Jahren:

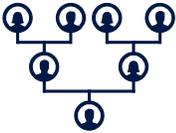
- Männer: < 55 Jahre
- Frauen: < 60 Jahre

Frühes Auftreten von Xanthelasmen, Sehnenxanthomen oder Arcus corneae

< 45 Jahre

Mangelnde klinische Manifestationen im Sinne von Xanthomen, Xanthelasmen etc. oder fehlender Nachweis einer Mutation schließen eine FH nicht aus!

Diagnose der FH: Der *Dutch Lipid Clinic Network Score*¹

Diagnosekriterien	Punkte
1) Familiäre Vorgeschichte	
 Verwandte*r 1. Grades ^a mit bekannter frühzeitiger Koronar- oder Gefäßerkrankung (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre) oder Verwandte*r 1. Grades ^a mit bekanntem LDL-C-Spiegel > 95. Perzentile	1
Verwandte*r 1. Grades ^a mit Sehnenxanthom und/oder Arcus cornealis oder Kinder < 18 Jahre mit LDL-C-Spiegel > 95. Perzentile	2
2) Klinische Vorgeschichte	
 Patient*in mit frühzeitiger KHK (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre)	2
Patient*in mit frühzeitiger zerebrovaskulärer oder peripher-vaskulärer Erkrankung (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre)	1
3) Körperliche Untersuchung^b	
 Sehnenxanthome	6
Arcus corneae vor einem Alter von 45 Jahren	4

Diagnosekriterien	Punkte
4) LDL-C-Spiegel (ohne Behandlung)	
 LDL-C ≥ 325 mg/dl (≥ 8,5 mmol/l)	8
LDL-C 251–325 mg/dl (6,5–8,4 mmol/l)	5
LDL-C 191–250 mg/dl (5,0–6,4 mmol/l)	3
LDL-C 155–190 mg/dl (4,0–4,9 mmol/l)	1
5) DNA-Analyse	
 Funktionelle Mutation in den <i>LDLR</i> -, <i>ApoB</i> - oder <i>PCSK9</i> -Genen	8

Pro Gruppe nur einen Punktwert, den höchsten zutreffenden, wählen – die Diagnose basiert auf der Gesamtzahl der erhaltenen Punkte.

> 8 Punkte: „eindeutige“ FH-Diagnose
6–8 Punkte: „wahrscheinliche“ FH-Diagnose
3–5 Punkte: „mögliche“ FH-Diagnose

^a Abweichend vom sonstigen deutschen Sprachgebrauch sind hierin auch Geschwister eingeschlossen.¹ ^b Schließen sich gegenseitig aus (d. h. maximal 6 Punkte, wenn beides vorliegt).¹

ApoB Apolipoprotein B. **FH** Familiäre Hypercholesterinämie. **KHK** Koronare Herzkrankheit. **LDL-C** Low Density Lipoprotein Cholesterin. **LDL-R** Low Density Lipoprotein Rezeptor. **PCSK9** Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

¹. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. ESC/EAS Pocket Guidelines. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. Kurzfassung der ESC/EAS-Leitlinien 2019. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH; 2020.

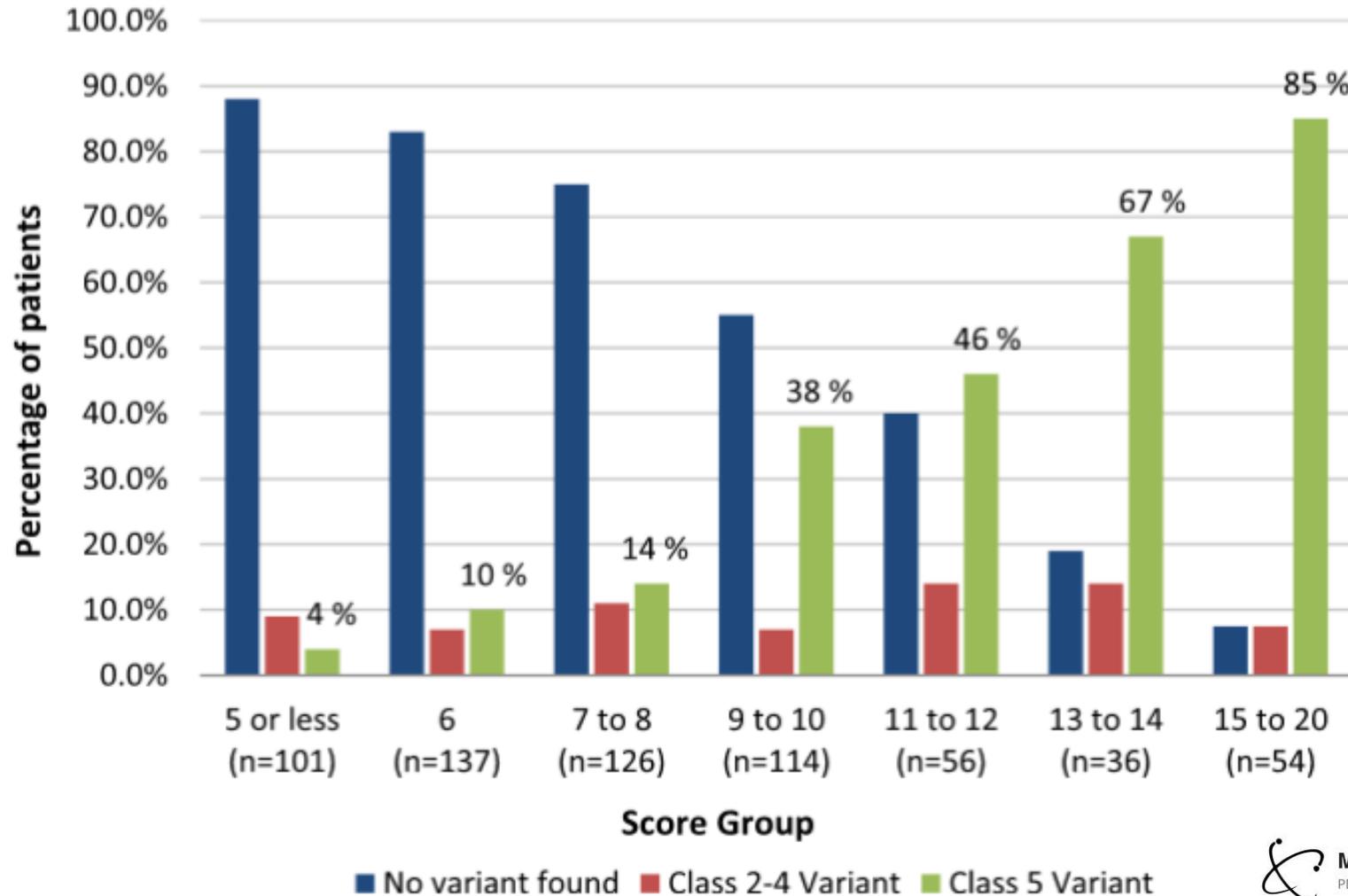
LDL-Bestimmung unter Therapie mit unterschiedlichen Statinen

Therapie (mg/Tag)	Korrekturfaktor*
Simvastatin	
10	1,4
20	1,6
40	1,7
80	1,9
Simvastatin + Ezetimib	
10 + 10	1,9
20 + 10	2,0
40 + 10	2,3
80 + 10	2,4

LDL-Wert unter moderater Simvastatin 20 + Ezetimib 10
korrigiert

130 mg/dl
260 mg/dl auffällig

Detektionsrate pathogener Varianten bei 624 Patienten mit Verdacht auf FH



Punkte im Schema
8 = klinisch FH

■ No variant found ■ Class 2-4 Variant ■ Class 5 Variant

EMQN 2024 kritische Fehler bei der Genotypisierung (FH)

Kategorie	Fall 1 Deletion Exon 7&8	Fall 2 intronische Splicemutation	Gesamt
Teilnehmer	81	81	81
Falsch negativ	12	2	14
Falsch negativ trotz Testlimitierung	4	1	5
Fehlerrate	12/81 = 15%	2/81= 2,5%	14/81= 17%
Fehlerrate nach Testl.	4/81 = 5%	1/81= 1,2%	5/81 = 6%

5-10% der pathogenen Varianten im LDLR-Gen sind Kopienanzahlvarianten, in der Mehrzahl Deletionen einzelner oder weniger Exons.

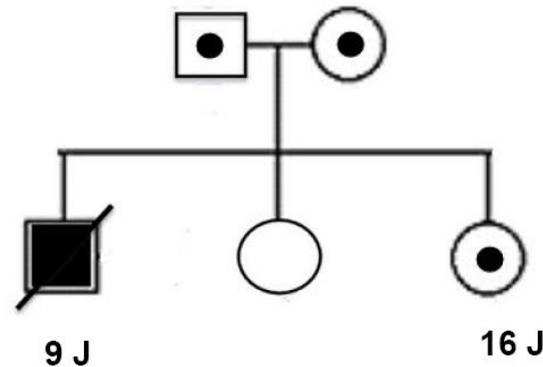
0,5 % der pathogenen Varianten im LDLR-Gen sind intronische Splicevarianten

Limitationen des Tests genau lesen und ggf. nachfragen.

Humangenetische Diagnostik

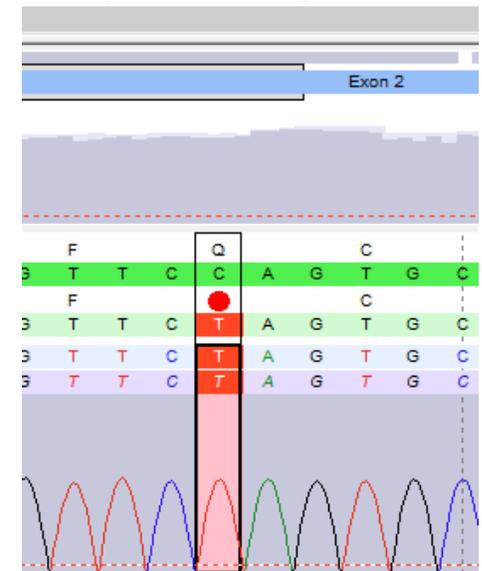


Kutane Xanthome bei einem Kind mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie



Gen	DNA (HGVS)	Protein	Mutationsart	Zygotität	klinische Signifikanz nach ACMG
<i>LDLR</i>	c.[97C>T];[97C>T]	p.[Gln33*];[Gln33*]	nonsens	homozygot	pathogen

AA Change	Condition
Q -> [STOP] (33)	S+
R -> R (471)	S
P -> P (539)	S
R -> R (744)	S



Bei Nachweis einer Klasse V-Mutation (pathogen) sollte ein Kaskadenscreening durchgeführt werden

Kaskadenscreening Vorteil der genetischen Analytik

beim Indexpatienten

- **Genetische Bestimmung:**
Sensitivität 70%, Spezifität 100%
- **Klinische/laborchemische Bestimmung:**
Sensitivität 70%, Spezifität 85%
- **Die klinische Diagnose der FH:**
Sensitivität von 46%, Spezifität von 88%

**Im Kaskadenscreening ist jeder Zweite betroffen!
Die Sensitivität und Spezifität
des genetischen Screenings
beträgt nahezu 100%
für alle weiteren Ratsuchenden**

Kaskadenscreening Gendiagnostikgesetz diagnostisch / prädiktiv **Ärztevorbehalt (§7)**

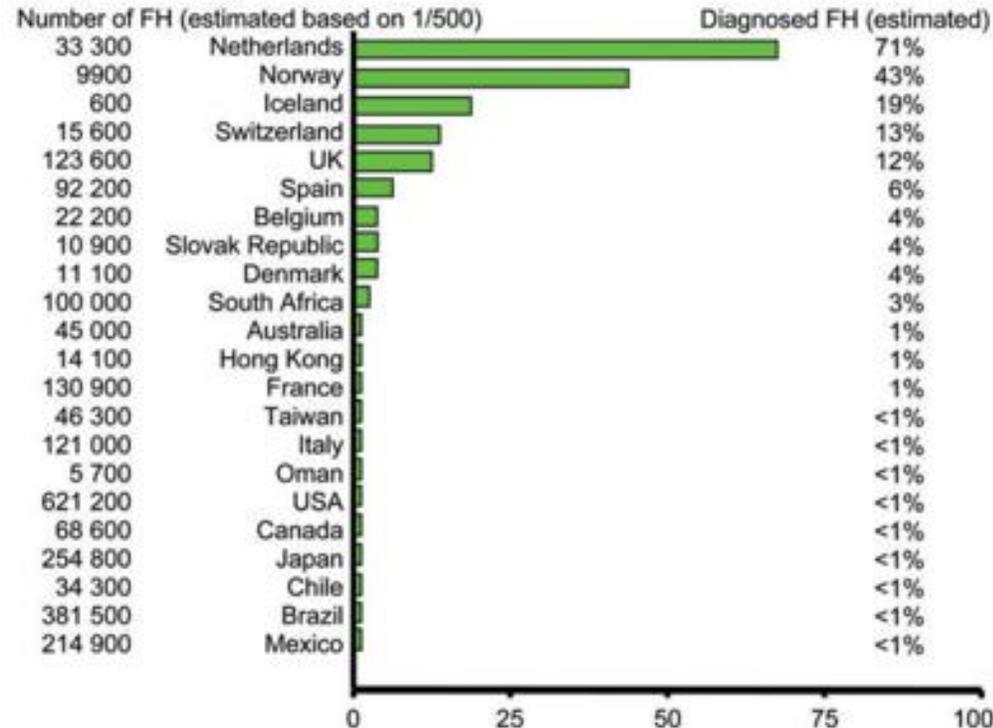
Anforderungen des GenDG bei genetischen Analysen für medizinische Zwecke

	Diagnostische genetische Untersuchung	Prädiktive genetische Untersuchung
Untersuchungsziel	Diagnose einer bestehenden Erkrankung, Feststellung einer Erkrankungsdisposition	zukünftige genetische Erkrankung Anlageträgerschaft mit Relevanz für Nachkommen
Arztvorbehalt	Ärzte	Fachärzte für Humangenetik oder Ärzte mit besonderer Zusatzqualifikation
Genetische Beratung	„soll“ angeboten werden („muss“ angeboten werden bei Erkrankungen, für die es keine wirksame Therapie gibt)	„muss“ durchgeführt werden

Bei prädiktiver Diagnostik muss eine Beratung erfolgen, allenfalls der Patient verzichtet schriftlich darauf (§10 (2)).

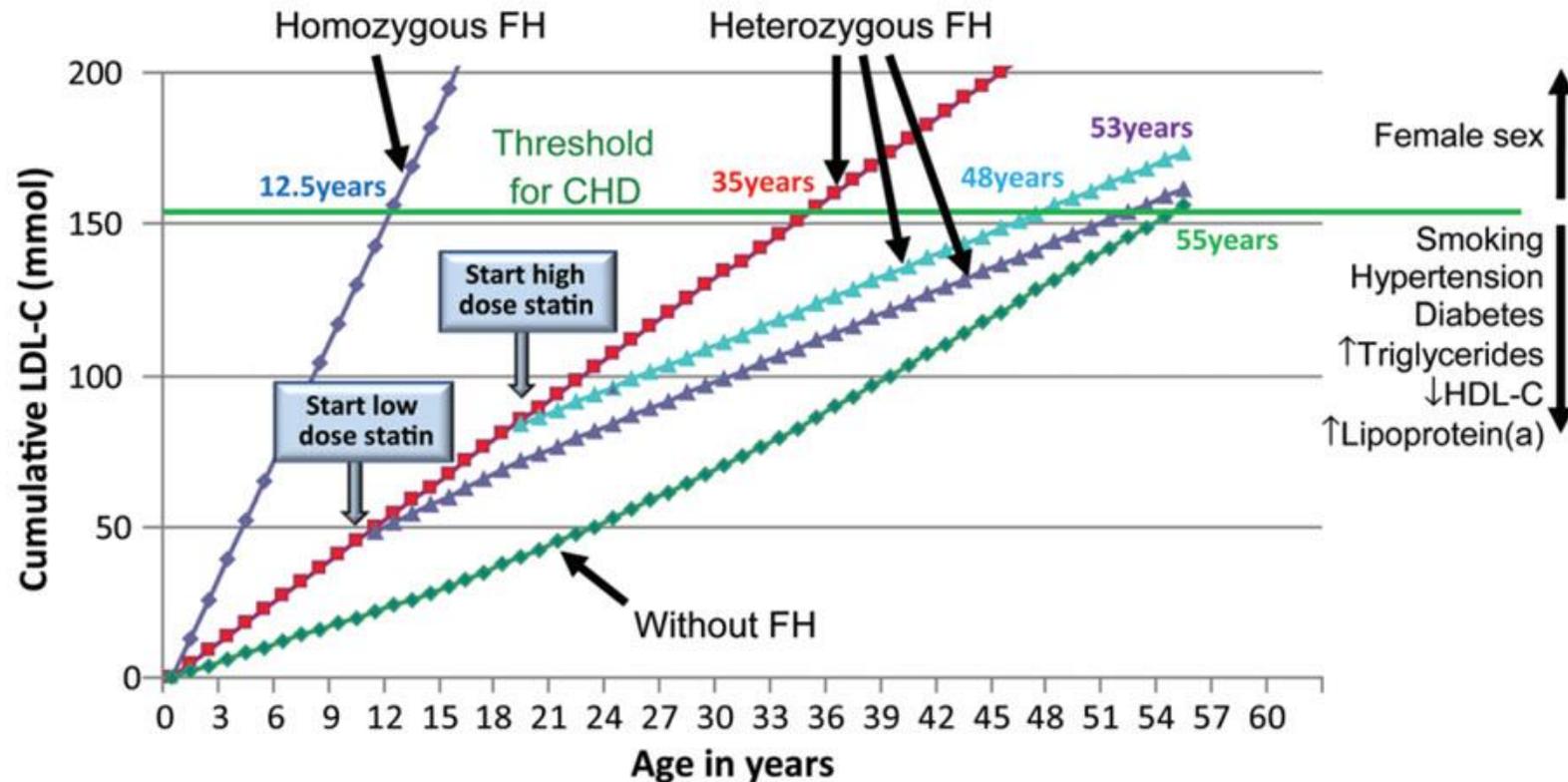
Detektionsrate

Familiäre Hypercholesterinämie weltweit



In Deutschland wird eine FH in nur 5 % der Fälle diagnostiziert, typischerweise erst nach einem Herzinfarkt in jungem Alter oder bei familiärer Häufung von Myokardinfarkten. Untersuchungen zur Prävalenzrate in einer repräsentativen deutschen Population fehlen

Indikationen für einen frühen Therapiebeginn mit Statinen bei FH-Patienten



Therapie mit niedrig dosierten Statinen so früh wie möglich beginnen !

Nordestgaard BG et al., 2013

Hypercholesterinämie: Lauterbach drängt auf Screening aller Kinder

Politik

Hypercholesterinämie: Lauterbach drängt auf Screening aller Kinder

Mittwoch, 28. August 2024



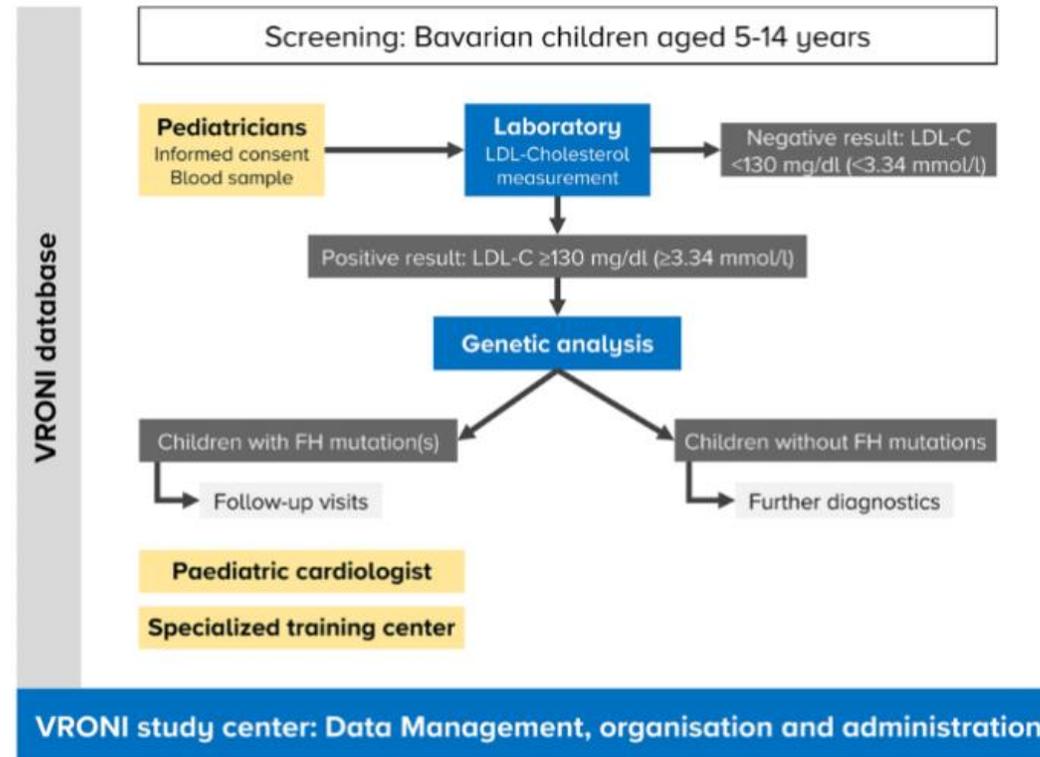
Karl Lauterbach (re, SPD), Bundesminister für Gesundheit, und der Klinikdirektor am Herzzentrum der Uniklinik Köln, Stephan Baldus. /picture alliance, Kay Nietfeld

Allein in Deutschland gibt es mehr als 300.000 Betroffene,
weniger als 5% sind identifiziert.

Gründe für das Screening von Kindern

- Das Kindesalter stellt die latente Phase der Erkrankung dar und gilt als der optimale Screening-Zeitpunkt.
- Präpubertär spiegeln die LDL-Cholesterin-Werte vorwiegend die genetische Veranlagung wider und Ernährungsgewohnheiten oder hormonelle Einflüsse spielen eine untergeordnete Rolle.
- Während sich bei Erwachsenen die LDL-Cholesterinwerte von FH-Patienten und Gesunden deutlich überschneiden, sind bei Kindern diese beiden Kollektive durch die oft niedrigeren LDL-Cholesterin-Werte Gesunder besser differenzierbar.

Design der VRONI-Studie



161 klinisch bestätigte Indexpatienten bei 16.000 untersuchten Kindern
40 molekulargenetisch bestätigte Fälle

Prävalenz 1:100
Prävalenz 1:400

Gründe für das Screening von Kindern in der U9 (60. und 64.Lebensmonat)

- Jenseits eines Grenzwertes von 140 mg/dl liegt bei 20% der Kinder eine schwere genetische Störung im LDL-Cholesterin-Stoffwechsel vor.
- Die Teilnahmerate an der U9 (60. und 64.Lebensmonat) liegt bei 98%.
- Zusätzlich zu den betroffenen Kindern werden durch das sogenannte reverse Kaskaden-Screening, d.h. der Untersuchung der Angehörigen ersten Grades, pro identifiziertem Kind ein Erwachsener mit FH identifiziert.
- In Deutschland liegt das Durchschnittsalter der Eltern von 5-jährigen Kindern typischerweise zwischen 30 und 35 Jahren (Deutsches Statistisches Bundesamt, Zitat). Mit einem FH-Screening zur U9 könnten damit auch betroffene Eltern rechtzeitig erfasst und behandelt werden.

Nutzen der Humangenetik bei der FH

- **präzisere prognostische Einschätzung einer Hypercholesterinämie**
(Das KHK-Risiko von Patienten mit FH wird bei Verwendung üblicher Risiko-Tabellen (SCORE, Framingham, PROCAM) unterschätzt)
- **Begründung einer frühen Behandlung bei jüngeren FH-Patienten**
(dadurch niedrigere Dosen/Kosten und weniger Nebenwirkungen)
- **Begründung teurer Pharmakotherapien -> Schutz vor Regressen**
- **Kaskaden-Screening bei Angehörigen von Betroffenen einschließlich Kindern**
- **Genetik anspruchsvoll in Technik und Auswertung (spezialisierte Labore)**
- **Kombination aus Genetik und LDL-C verbessert Risikostratifizierung bei der Pharmakotherapie**
- **durch konsequente Behandlung des LDL-C kann das Risiko auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung abgesenkt werden**
- **Die spezifische molekulargenetische Diagnose verbessert die Adhärenz, das heißt die Sorgfalt der Betreuung und die Therapietreue.**