

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Risikofaktor Fettstoffwechselstörungen

Familiäre Hypercholesterinämie | Lipidstatus und Lipoprotein(a)

ÄRZTLICHE INFORMATION



WIR BERATEN SIE. 

Unterschätzt & häufig unerkannt – Familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Fettstoffwechselstörungen gehören zu den Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Neben der üblichen klinischen Diagnostik und Labordiagnostik können insbesondere genetische Befunde zu einer besseren Prävention und Therapieplanung beitragen.

Die genetisch bedingte **Familiäre Hypercholesterinämie (FH)** ist eine häufig unerkannte bzw. **unterdiagnostizierte** Lipidstoffwechselstörung, die in der Regel durch **stark erhöhte LDL-Cholesterinspiegel (LDL-C)** gekennzeichnet ist. Weltweit zählt die FH zu den **häufigsten genetischen Erkrankungen**.

In Nordeuropa ist etwa einer von 200 Menschen betroffen. Schätzungsweise werden **nur etwa 10 %** der FH-Patient*innen frühzeitig diagnostiziert.

Wahrscheinlichkeit, an einer familiären Hypercholesterinämie zu leiden:

Gesamte Bevölkerung 1:217 (ca. 0,5%)

Wahrscheinlichkeit des Nachweises einer genetischen Variante (Mutation):

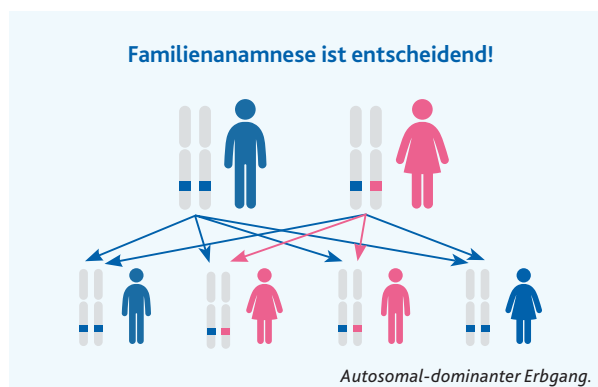
Gemessenes LDL-C	Wahrscheinlichkeit*
4,0–4,9 mmol/l / 160–189 mg/dl	x 17
5,0–5,9 mmol/l / 190–227 mg/dl	x 69
6,0–6,9 mmol/l / 228–265 mg/dl	x 132
7,0–7,9 mmol/l / 266–301 mg/dl	x 264
>7,9 mmol/l / >301 mg/dl	x 320

* Risiko für eine LDL-Rezeptor- oder Apo-B-Mutation ggü. Patient*innen mit einem LDL-C <160 mg/dl / 4 mmol/l. Nach Benn et al, Eur Heart J 2016; 37: 1384.

Klassische Form der FH

Über 95 % der Fälle familiärer Hypercholesterinämie resultieren aus einer heterozygoten pathogenen Variante in einem der drei Gene *APOB*, *LDLR*, *PCSK9*, welche die Funktion des LDL-Rezeptors beeinflussen.

Betroffene haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bereits in jungen Jahren kann es zu Arteriosklerose (KHK, cAVK, pAVK) mit den Folgen z. B. eines Herzinfarktes oder Schlaganfalles vor dem 50. Lebensjahr kommen. Vor allem in Haut, Sehnen und den Augen können sich typische Cholesterinablagerungen (Arcus corneae, Xanthomata und Xanthelasma) bilden.



Familienanamnese ist entscheidend

Die krankheitsursächliche Variante wird bei den o. g. genetischen Formen der FH mit einer **Wahrscheinlichkeit von jeweils 50 %** von einem betroffenen Elternteil an Nachkommen vererbt. Eine genetische Diagnostik und Beratung ist deshalb auch bei bisher nicht diagnostizierten Verwandten ersten und höheren Grades indiziert.

Patient*innen mit FH haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Junges Erwachsenenalter: > 13fach, Lebenszeit: > 4fach

Bei **gleichem LDL-Cholesterin** haben Betroffene ein bis zu **4fach** erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Seltene Form der FH

Die FH in Folge biallelischer pathogener Varianten in einem der o. g. Gene *APOB*, *LDLR* oder *PCSK9* (homozygot oder compound heterozygot) oder doppelt heterozygote Formen sind im Vergleich zur heterozygoten Form ungleich seltener (Prävalenz ~ 1:315.000).

Die Patient*innen mit dieser Form der FH leiden teilweise bereits vor dem 20. Lebensjahr an einer schweren KHK. Die Letalität ist aufgrund schwerwiegender Frühkomplikationen, wie u. a. Atherosklerose, Aortenklappenverkalkung und Herzinfarkten, hoch.

Mit einer **Genpanel-Analyse** können die verschiedenen für die FH ursächlichen Gene gleichzeitig untersucht und eine erbliche Ursache bestätigt werden.

Die Rolle von Lp(a) und ApoB

Lipoprotein(a) als unabhängiger, **vorwiegend genetisch bedingter Risikofaktor** für kardiovaskuläre Erkrankungen sollte gemäß den europäischen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) bei jedem Menschen **wenigstens einmal im Leben** bestimmt werden.

Dieses Screening zielt darauf ab, Personen mit signifikant erhöhten Lp(a)-Werten (v. a. > 180 mg/dl; > 430 nmol/l) zu identifizieren. Ein erhöhter Lp(a)-Spiegel kann **auch bei niedrigem LDL-C** zu frühen kardiovaskulären Manifestationen führen. Eine intensive Optimierung der Risikofaktoren ist in diesen Fällen notwendig. Ein hoher Lp(a)-Spiegel kann auch eine familiäre Arteriosklerose bedingen.

Apoprotein B (ApoB) kann besonders bei niedrigem LDL-Cholesterin einen genaueren und reproduzierbareren Wert ergeben als das LDL-Cholesterin. Bei Verdacht auf andere Fettstoffwechselstörungen (z. B. Dysbetalipoproteinämie) kann eine **Lipoprotein-Elektrophorese** hilfreich sein.

LDL-C Zielwerte nach Empfehlung der ESC und EAS

Grundlage zur Indikationsstellung einer lipidsenkenden Therapie ist die Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos.

Die Indikationsstellung zur lipidsenkenden Therapie ohne Nachweis kardiovaskulärer Manifestationen ist mitunter nicht einfach. Weitgehend Einigkeit besteht bezüglich der niedrigen Zielwerte bei Krankheiten, die bereits per se mit einem sehr hohen Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses einhergehen. Zu diesen wird z.B. ein **länger bestehender Diabetes mellitus Typ 2** oder das Vorliegen einer **familiären Hypercholesterinämie** gezählt.

Über die Behandlungsindikation bei **gesunden Menschen mit inzidentell erhöhtem LDL-Cholesterin** besteht Uneinigkeit. Hier hat die genetische Veranlagung und damit die **Familienanamnese** bzw. eine genetische Untersuchung eine entscheidende Bedeutung. Es besteht ein breiter internationaler Konsens, dass nach einer kardiovaskulären Manifestation (nachweisbare Arteriosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall, peripherer Gefäßverschluss) das LDL-Cholesterin gesenkt werden muss.

PATIENT*INNEN MIT SEHR HOHEM RISIKO	ZIELWERTE
▪ CVD (auch TIA, Plaque > 50 % Stenose, CAC > 300) ▪ Diabetes mellitus mit - Endorganschäden (GFR < 30 ml/min), Proteinurie, Retinopathie - ≥ 3 Hauptrisikofaktoren (Alter, Blutdruck, Dyslipidämie, Rauchen, Adipositas) - früh manifestierter Typ-1-Diabetes (> 20 Jahre Dauer) ▪ schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) ▪ Familiäre Hypercholesterinämie mit kardiovaskulärer Manifestation und weiteren Risikofaktoren ▪ SCORE2/-OP/-Diabetes-Risiko ≥ 20 %/10-a-Risiko	LDL-C < 55 mg/dl; < 1,4 mmol/l mindestens -50 % vs. baseline ApoB < 65 mg/dl
PATIENT*INNEN MIT HOHEM RISIKO	ZIELWERTE
▪ prominente einzelne Risikofaktoren - LDL-C > 190 mg/dl/4,9 mmol/l; Blutdruck ≥ 180/110 mmHg ▪ Familiäre Hypercholesterinämie ohne weitere Risikofaktoren ▪ Diabetes ohne Endorganschäden mit weiteren Risikofaktoren, >10 a ▪ moderate Niereninsuffizienz (GFR 30-59 ml/min) ▪ SCORE2/-OP/-Diabetes-Risiko 10-20 %/10-a-Risiko	LDL-C < 70 mg/dl; < 1,8 mmol/l mindestens -50 % vs. baseline ApoB < 80 mg/dl

nach Mach et al. Eur Heart J doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190 (2025); Marx et al, Eur. Heart J. 44, 4043 (2023).

Mögliche Hinweise auf eine Familiäre Hypercholesterinämie

Laboruntersuchung	Klinische Befunde	Familienanamnese
LDL-C (Nahrungskarenz nicht notwendig, ohne Behandlung) 5,0 mmol/l (> 190 mg/dl)	KHK bei Männern < 55 Jahre, bei Frauen < 60 Jahre <i>oder</i> Zerebrale oder periphere Gefäßerkrankung bei Männern < 55 Jahre, bei Frauen < 60 Jahre Sehnen-Xanthomata Arcus corneae vor dem 45. Lebensjahr	Der/Die Verwandte 1. Grades mit KHK oder zerebraler bzw. vaskulärer Erkrankung (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre), <i>oder</i> Der/Die Verwandte 1. Grades mit bekanntem LDL-C Spiegel über 95. Perzentile Der/Die Verwandte 1. Grades mit Sehnen-Xanthomata und/oder Arcus corneae <i>oder</i> Kinder < 18. Lebensjahr mit LDL-Cholesterin über 95. Perzentile

In Anlehnung an: Nordestgaard BG 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(45):3478-90a. doi:10.1093/eurheartj/ehd273.



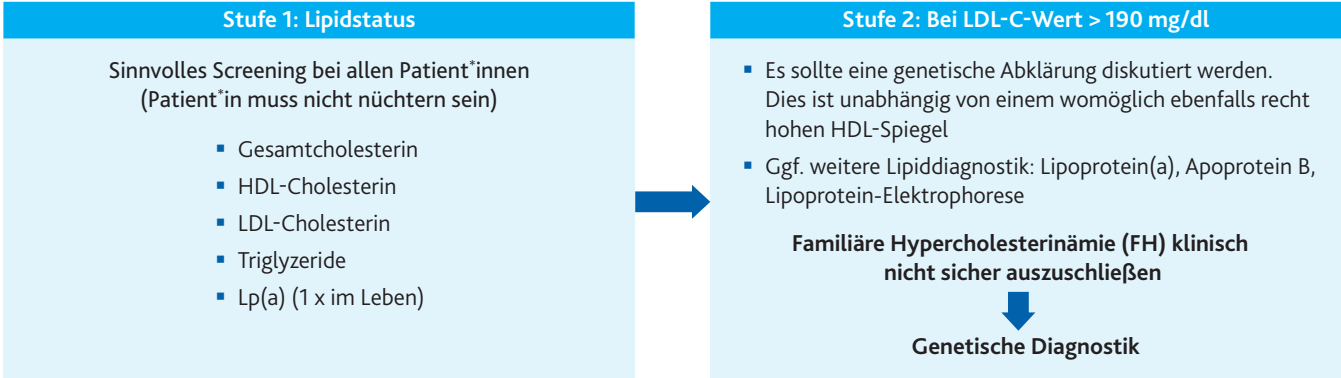
Die molekulargenetische Diagnostik ist der Goldstandard zur Absicherung der Diagnose Familiäre Hypercholesterinämie (FH).

Ab einem LDL-C > 190 mg/dl: An FH denken, Genetik erwägen.

Vorteile einer frühzeitigen genetischen Diagnostik

- ✓ Zuverlässige Bestätigung der Verdachtsdiagnose, Abgrenzung zu anderen Formen von Fettstoffwechselstörungen und individuelle Risikoeinschätzung.
- ✓ Frühzeitige Identifikation und Behandlung von Risikopatient*innen, vor dem ersten kardiovaskulären Ereignis. Statine können das kardiovaskuläre Risiko bei FH um 70% senken.
- ✓ Verbesserte Therapie-Adhärenz/Compliance durch Kenntnis der genetischen Ursache.
- ✓ Identifizierung ggf. weiterer betroffener Familienmitglieder:
Die Diagnose eines/r Index-Patient*in kann eine ganze Familie vor Herzinfarkten bewahren!
- ✓ Frühzeitige Diagnose und frühe konsequente Therapie können bei heterozygoten Patient*innen das Atheroskleroserisiko auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung senken.

Stufendiagnostik



Genetische Diagnostik

Laboranforderung: Über Order Entry oder in Papierform.
Anforderungsschein: Fachgruppe Innere Medizin www.amedes-genetics.de/innere
Panel für familiäre Hypercholesterinämie mit 4 Core- bzw. Core candidate-Genen, ID: **HP0391**.
In zweiter Stufe insgesamt 7 kuratierte Gene gemäß klinischer Verdachtsdiagnose (ID: HP0392).

Untersuchungsmaterial	EDTA Blutprobe (5-8 ml)	Diagnostische genetische Untersuchungen, d. h. bei bestehender Erkrankung/Symptomen können von jedem/r Arzt/Ärztin veranlasst werden, unabhängig von der Fachdisziplin. Bei einer <u>prädiktiven</u> Diagnostik (bei gesunden Verwandten) muss vorher eine genetische Beratung erfolgen. Die genetische Diagnostik wird nicht in die Berechnung des Wirtschaftlichkeitsbonus einbezogen und belastet nicht Ihr individuelles Praxisbudget.
Dokumente	Überweisungsschein Muster 10	
	Anforderungsschein mit ▪ Einwilligung (Unterschrift) des/der Patient*in nach Aufklärung über Zweck, Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung (auf dem Anforderungsschein) ▪ Unterschrift des/der anfordernden Arztes/Ärztin mit Praxisstempel und Kontaktdaten	
	Klinische Angaben/relevante Vorbefunde	
Probenversand	Mit dem amedes-Fahrdienst oder auf dem regulären Postweg an unser Labor in Hannover	
Kostenübernahme	Bei medizinischer Indikation werden die Kosten für die genetische Beratung und die genetische Diagnostik von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Bei privatversicherten Patient*innen werden die Kosten in der Regel ebenfalls von der Versicherung übernommen, unter Umständen ist vorab eine Kostenübernahmeerklärung einzuholen. Einen Kostenvorschlag stellt Ihnen unser <i>genService</i> gerne zur Verfügung (Telefon: 0511.30 17 95 185 E-Mail: genservice@amedes-group.com).	

Weitere Lipiddiagnostik: Laboranforderung Lp(a), ApoB, Lipoprotein-Elektrophorese

Laborauftrag	GKV: Laborüberweisungsschein Muster 10 PKV: Facharztanforderungsschein für Privat-Versicherte IGeL: IGeL Anforderungsschein
--------------	---

Wie geht es nach einem auffälligen genetischen Befund weiter?

- Bei einem auffälligen Befund ist eine anschließende genetische Beratung nicht verpflichtend, sollte aber angeboten werden.
 - Kardiovaskuläre Abklärung
 - Maßnahmen zur Senkung des LDL-C-Spiegels (gesunder Lebensstil, Statine). Je nach Erkrankungsstadium gelten unterschiedliche Zielwerte:
 - LDL-C < 100 mg/dl für alle Patient*innen mit FH
 - LDL-C < 70 mg/dl oder noch niedriger bei FH mit klinischer Manifestation einer Atherosklerose.
- Verwandte von Betroffenen sollten informiert, ggf. einer genetischen Beratung zugeführt und entsprechende Laboranalysen veranlasst werden, um eine frühe Diagnose von Risikopatient*innen zu ermöglichen.
 - Bei Nachweis einer gain-of-function Variante im PCSK9-Gen: Therapie mit PCSK9-Synthese-Inhibitoren (Alirocumab/Evolocumab, Inclisiran/Alnylam) zur Reduktion des LDL-Cholesterins kann in Betracht gezogen werden.
 - Ggf. Lipoprotein-Apherese

Sie wünschen eine genetische Beratung Ihres/r Patient*in?



An vielen Standorten in Deutschland betreuen wir Patientinnen und Patienten bei humangenetischen Fragestellungen.
www.amedes-genetics.de/sprechstunde

Sie haben Fragen zur Beauftragung einer genetischen Untersuchung oder zu konkreten Fällen?

Unser interdisziplinäres Team aus Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen unterstützt Sie praxisnah bei der Betreuung von Patient*innen mit genetisch bedingten Erkrankungen. Wir stehen Ihnen für Fragen und Informationen gerne zur Verfügung.



Telefonsprechzeiten: 8.30 – 17.00 Uhr

☎ 0511.30 17 95 185

✉ genservice@amedes-group.com



Häufige Fragen zur genetischen Diagnostik und Beratung haben wir Ihnen auch hier übersichtlich zum Download zusammengestellt.

Adresse für Probeneinsendung von humangenetischen Proben:

amedes genetics
MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin, Hämostaseologie,
Humangenetik und Mikrobiologie Hannover
Georgstraße 50
30159 Hannover

Für alle weiteren Fragen wenden Sie sich an Ihren zuständigen Außendienst oder den zentralen Kundenservice.
Telefon 0800.58 91 669

Labor vor Ort.

Schnelle Diagnostik und Befundung.

Fachärzte bundesweit.

Interdisziplinäre Kompetenz.



Scannen Sie diesen QR-Code, um zum amedes Haftungsausschluss für diese Information zu gelangen.

www.amedes-group.com · info@amedes-group.com