

Information för professionen

# Diagnostik och behandling av individ med familjär hyperkolesterolemi



*Familjär hyperkolesterolemi (FH) är den vanligaste ärftliga hjärtsjukdomen och medför en ungefärlig dubblering av blodets LDL-kolesterol. Diagnostiken av FH är klinisk med specifika diagnostiska instrument, tex Dutch Lipid Clinic Network Criteria (bilaga) men kan verifieras genetiskt om sjukdomsorsakande sekvensvarianter påvisas i någon av fyra nu kända gener (LDLR, APOB, PCSK9 respektive LDLRAP1).*

Ärftlighetsgången är autosomt dominant vilket innebär att vart och ett av barnen till anlagsbärare löper 50% risk att ärva anlaget. Om en sjukdomsorsakande sekvensvariant påvisas möjliggörs stegvis anlagbärartest i familjen.

Obehandlad FH leder till kraftigt ökad risk för framför allt kranskärlssjukdom, inklusive plötslig död. Familjär hyperkolesterolemi är underdiagnostiserad och bedöms ha en prevalens på 1/200–300. Socialstyrelsen (2015) rekommenderar med hög prioritet att individer med kraftigt förhöjda kolesterolvärden skall värderas avseende FH och likaså att kaskadtestning av förstagradssläktingar till FH-patient bör göras.

Individer med blandad hyperlipidemi (höga triglycerider och högt LDL-kolesterol) har också klart ökad risk för aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom och ärftlighet kan ibland ses men den genetiska komponenten är mer komplex än vid FH.

### **Misstänk familjär/ärftlig hyperkolesterolemi vid:**

- Total-kolesterol > 8 mmol/L eller LDL > 6 mmol/L (ungefärliga gränser) oftast i kombination med något av följande:
- Eget tidigt\* insjuknande i kranskärlssjukdom
- Förstagradssläkting med tidigt\* insjuknande i kranskärlssjukdom, plötslig död eller känt kraftigt förhöjda kolesterolvärden.

\* Män < 55 år respektive kvinnor < 60 år.

Notera att pågående behandling med potent statin (Atorvastatin 40-80 mg el Rosuvastatin 20-40 mg) kan ha halverat patientens LDL-nivåer (dvs ursprungsvärde kan skattas ca dubbelt så högt). En mindre potent statin kan grovt skattat ha minskat LDL-nivåer med 30–35%, dvs behandlat värde får multipliceras med ca 1,5 för att ge ursprungsnivå. Ibland kan man hitta obehandlade värden i äldre journaler. Höga kolesterolvärden i unga år stärker misstanken om ärftlig orsak.

Thyroideasjukdom, nefrotiskt syndrom och gallvägssjukdom kan i vissa fall ge sekundär hyperkolesterolemi och kan behöva uteslutas. Lipidstatus taget under graviditet är svårvärderat.

**Vid misstanke om FH i Norra sjukvårdsregionen rekommenderas remiss till:**

**Centrum för kardiovaskulär genetik**  
**Hjärtcentrum, Norrlands Universitetssjukhus**  
**901 85 Umeå**

Centrum för kardiovaskulär genetik (CKG) tar ställning till släktutredning utifrån remiss/journaluppgifter, FH-poängberäkning och rонddiskussion. Det bör i remissen, utöver lipidvärden, framgå ev. kolesterolsänkande medicinering samt hjärtkärlsjuklighet och insjuknandeålder hos patient och förstegradssläktingar (föräldrar, syskon, barn). Patienter från övriga Sverige remitteras till närmaste kardiogenetiska mottagning (kontaktuppgifter senare i detta dokument).

**Diagnos FH:** Sätts som regel vid kliniska poäng ( $\geq 6$  p) som motsvarar trolig eller högre sannolikhet för FH (se bilaga Dutch Lipid Clinic Network Criteria) förutsatt att ingen sekundär orsak till högt kolesterol föreligger. Det finns även kliniska diagnoskriterier enligt Simon Broome som kan användas. Positivt gentest ger också diagnos. Någon form av ärftlighet (höga kolesterolnivåer eller tidigt kran-kärlsinsjuknande) skall föreligga om det skall betraktas som familjär sjukdom.

**Genetisk screening** för sjukdomsorsakande varianter i generna för LDL-receptorn, ApoB, PCSK9 och LDL-receptor adaptor protein görs i första hand på individer med kliniska riskpoäng som motsvarar trolig eller högre sannolikhet för FH. Ibland görs gentest på individer med lägre poäng men kvarstående hög klinisk misstanke. Genetisk screening görs vid klinisk genetik, NUS, (eller vid annan kardiogenetisk mottagning för patient utanför Norra sjukvårdsregionen). Sådan genetisk undersökning skall alltid föregås av genetisk vägledning.

## **Behandling:**

Kraftfull LDL-kolesterolsänkning eftersträvas med:

- högsta tolererbara/rimliga dos av potent statin (Atorvastatin, Rosuvastatin)
- ofta tillägg med ezetimibe och i vissa fall kombinerat med gallsyrebindare (kolesevelam, kolestipol).

Vid biverkningar bör man prova reducerad dos av potent statin och ibland dosering varannan dag. Även byte mellan statiner kan provas och vid otillräcklig effekt tillägg av ezetimibe.

- PCSK9-hämmarna evolokumab och alirokumab har subventionerad indikation (tom 181231) vid genomgången hjärtinfarkt och kvarstående LDL-kol  $> 4$  mmol/L trots optimal standardbehandling. Homozygot FH utgör också indikation, men bara heterozygot FH räcker inte som indikation. Särskilt PM gäller vid förskrivning av PCSK9-hämmare.

- Kost- och motionsråd. Dietistkontakt kan övervägas i tidigt skede.

Övriga riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom måste värderas och optimeras!

Statinbehandling skall inte ges under graviditet, dvs. kvinnor i fertil ålder skall upplysas om detta och om graviditet planeras så skall uppehåll göras i behandlingen.

## **Målvärden:**

Patienter med FH betraktas ha hög risk för hjärtkärlsjukdom (enligt ESC:s definition och riktlinjer för prevention 2016) såvida de inte uppfyller kriterier för mycket hög risk (vid manifest aterosklerotisk sjukdom och sannolikt också om samtidigt diabetes, rökning eller kraftigt förhöjt blodtryck).

LDL-kolesterol mål (ESC 2016): < 2,6 mmol/L om hög risk  
< 1,8 mmol/L om mycket hög risk  
Barn (från ca 10 till 18 år): LDL <

3,5 mmol/L

Blodtrycksmål: < 140/90 mmHg

HbA1C: < 53 mmol/mol vid diabetes

Tobak: Ingen tobaksexponering i någon form

## **Uppföljning:**

Föreslås att patienter med FH följs med regelbundenhet för att:

- Värdera och optimera övriga riskfaktorer inkl kolesterolnivåer.
- Värdera följsamhet till medicinering och livsstilsråd.
- Efterfråga eventuella symtom på hjärtkärlsjukdom.
- Ta ställning till ev nya tillgängliga behandlingsformer.

Uppföljning stabil FH-patient med uppnådda målvärden: Föreslås vartannat år.

Kan ske i primärvård, med tydlig uppföljningsplan, hos lipidintresserad distriktsläkare.

Patient utan optimerade målvärden för riskfaktorbehandling: Förslagsvis minst årligen hos lipidintresserad internist eller kardiolog).

## **Nationellt kvalitetsregister:**

Det rekommenderas att patienter diagnostiserade med familjär hyperkolesterolemi registreras i nationellt kvalitetsregister, Kardiogenetikregistret

([www.ucr.uu.se/kardiogenetik/](http://www.ucr.uu.se/kardiogenetik/)).

## Diagnoser:

E78.0A	Familjär hyperkolesterolemi
E78.0W	Annan specificerad isolerad hyperkolesterolemi
E 78.1-9	Övriga hyperlipidemier

**Andra dyslipidemier:** Observera att andra aterogena lipidstörningar också kan ge tidiga insjuknanden i aterosklerotisk hjärtkärslsjukdom och kan ha ärftlig komponent, t.ex:

- **Blandad hyperlipidemi** (höga triglycerider och ofta högt LDL-kolesterol). Associerat till metabola syndromet och livsstilsfaktorer men kan ha ärftlig komponent.
- Behandling: livsstilsåtgärder, statin, ev fibrat. Insulin vid suboptimal glukoskontroll.
- **Förhöjt Lp(a)**: Aterogent lipoprotein. Analyseras bl.a. vid kem lab, Norrlands universitetssjukhus, Umeå. Bör övervägas vid tidigt insjuknande hos patient med få förklarande traditionella riskfaktorer. Specifik behandling är begränsad i nuläget (LDL-aferes, PCSK9-hämmare och nikotinsyra har visats kunna sänka nivåer). I första hand behandla totalexponeringen för aterogent kolesterol med statin.

Vid tydligt tidiga insjuknanden i familjen kan även dessa lipidstörningar remitteras till CKG för bedömning.

## Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) kriterier för diagnos av heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos vuxna

### Grupp 1: Familjeanamnes

- |   |   |
|---|---|
| (i) Förstegradssläkting med känd prematur* kranskärlssjukdom (CHD)                      | 1 |
| ELLER   |   |
| (ii) Förstegradssläkting med känt LDL-kolesterol > 95:e percentilen (för ålder och kön) | 1 |
| (iii) Förstegradssläkting med senxantom och/eller arcus cornealis                       | 2 |
| ELLER   |   |
| (iv) Barn < 18 år med LDL-kolesterol > 95:e percentilen (för ålder och kön)             | 2 |

### Grupp 2: Patientens anamnes

- |   |   |
|---|---|
| (i) Patienten har prematur* CHD                                 | 2 |
| (ii) Patienten har prematur* cerebral eller perifer kärlsjukdom | 1 |

### Grupp 3: Patientens fysikaliska status

- |  |   |
|--|---|
| (i) Senxantom                            | 6 |
| (ii) Arcus cornealis hos patient < 45 år | 4 |

### Grupp 4: Patientens LDL-kolesterol

- |                  |   |
|------------------|---|
| ≥ 8.5 mmol/L     | 8 |
| 6.5 – 8.4 mmol/L | 5 |
| 5.0 – 6.4 mmol/L | 3 |
| 4.0 – 4.9 mmol/L | 1 |

## Grupp 5: Genetiskt test

(i) Patologisk mutation påvisad i LDLR, ApoB eller PCSK-9 generna

8

\*Prematur: man < 55 år, kvinna < 60 år.

För varje grupp räknas endast en poängsiffra, alltid den högsta.

Definitiv FH	> 8 poäng
Trolig FH	6 – 8 poäng
Möjlig FH	3 - 5 poäng
Sannolikt inte FH	0 – 2 poäng

### Referenser:

1. World Health Organization. Familial Hypercholesterolaemia (FH): Report of a second WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.
2. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173(1):55-68.

## Var skall jag vända mig för att få information?

Centrum för Kardiovaskulär Genetik

Hjärtcentrum/klinisk fysiologi

Norrlands universitetssjukhus

901 85 UMEÅ.

Telefon: 090-785 13 19

E-post: [ckg@regionvasterbotten.se](mailto:ckg@regionvasterbotten.se)

Hemsida: [regionvasterbotten.se/ckg](http://regionvasterbotten.se/ckg)

Vårdprogram, patient- och remittentinformation finns för nedladdning under menypunkten "Utredning vid CKG".



**Katarina Englund**, Genetisk vägledare

**Rikard Hedelin**, Överläkare, Hjärtcentrum

**Peter Nyberg**, Överläkare, Klinisk Genetik

**Olov Sandström**, Barnläkare, Barn och ungdomscentrum

### Adresser till de kliniskt genetiska enheterna i Sverige

#### **Norra sjukvårdsregionen:**

Klinisk Genetik

Laboratoriemedicin,

byggnad 6M, Itr

Norrlands universitetssjukhus

901 85 Umeå

Tel: 090-785 2800

Fax: 090-12 81 63

#### **Uppsala Örebroregionen:**

Kliniskt genetiska avdelningen

Rudbecklaboratoriet

Akademiska barnsjukhuset

751 85 Uppsala

Tel: 018-611 59 43

Fax: 018-55 40 25

#### **Stockholmsregionen:**

Kliniskt genetiska avdelningen

Karolinska Universitetssjukhuset

171 76 Stockholm

Tel: 08-517 724 72

Fax: 08-32 77 34

#### **Sydöstra sjukvårdsregionen:**

Kliniskt genetiska avdelningen

Universitetssjukhuset i Linköping

581 85 Linköping

Tel: 013-22 31 27

Fax: 013-22 31 60

#### **Västra Götalandsregionen:**

Postadress:

Klinisk genetik

Sahlgrenska Universitetssjukhuset

413 45 Göteborg

Besöksadress:

Klinisk genetik

Medicinaregatan 3B

Tel: 031-343 44 14 /

031-343 42 06 (sekr)

Fax: 031-84 21 60

#### **Södra sjukvårdsregionen:**

Labmedicin Skåne

Genetiska kliniken

Universitetssjukhuset i Lund

221 85 Lund

Tel: 046-17 75 46

Fax: 046-13 10 61

Version 190103