



Patientinformation

Familiær hyperkolesterolæmi (FH)



Indholdsfortegnelse

Kapitel 1. Det normale kolesterolstofskifte

Kapitel 2. Kolesterol- og fedtstofskifte-sygdomme

Kapitel 3. Hvad er familiær hyperkolesterolæmi?

Kapitel 4. Hvilke symptomer kan man få?

- Åreforkalkning og hjertekarsygdom
- Senexanthomer
- Arcus cornea
- Xanthelasmata

Kapitel 5. Hvordan stiller man diagnosen familiær hyperkolesterolæmi?

Kapitel 6. Hvilke behandlingsmuligheder er der?

- Livsstil
- Medicinsk behandling
- Aferese

Kapitel 7. At leve med familiær hyperkolesterolæmi

- Hvad kan jeg selv gøre
- Hvad med graviditet og fødsel?
- Hvad med børn?

Kapitel 8. Hvad med arvelighed, slægtninge, gentestning og børn?

- Gen-testning
- Anbefalede undersøgelser af slægtninge
- Gen-testning af voksne slægtninge.
- Gen-testning af børn
- Hvad med selv at få børn, når jeg har en arvelig sygdom?
- Hvad med forsikring?

Kapitel 1. Det normale kolesterolstofskifte

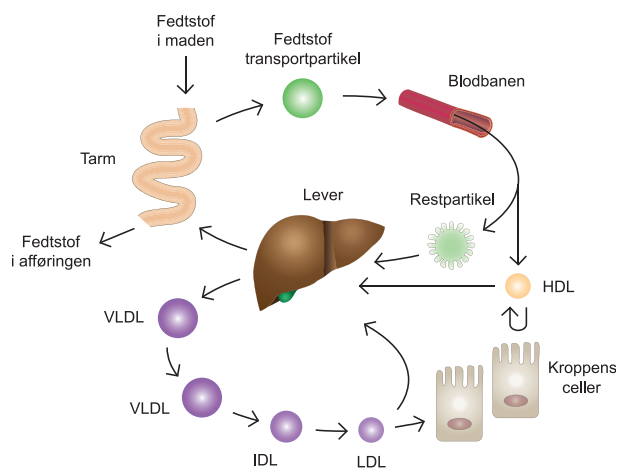
For bedre at forstå forandringerne ved familiær hyperkolesterolæmi (FH), er det nyttigt at kende kroppens normale kolesterol- og fedtstofskifte.

Kostens indhold af kolesterol og triglycerid (fedt) optages fra tarmen og cirkulerer i blodet i fedt-proteinpartikler kaldet lipoproteiner. Leveren spiller en meget central rolle i omsætningen af kolesterol og triglycerid. Leveren optager lipoproteiner fra blodbanen og bruger bestanddelene herfra til dannelse af nye lipoproteiner, der cirkuleres i blodet, og til galdens indhold af kolesterol (figur 1).

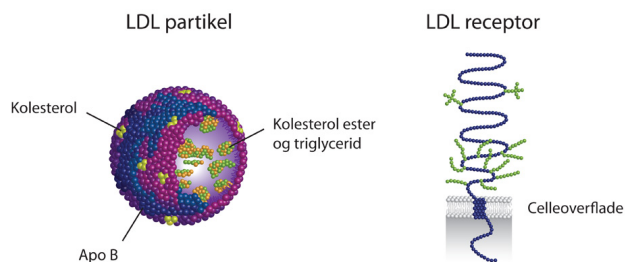
De såkaldte VLDL-partikler har et meget højt indhold af triglycerid i forhold til kolesterol. De dannes i leveren og cirkulerer i blodet. Her fraspaltes triglycerid, der bliver brugt til forbrænding i muskler og til oplagring i fedtvæv. Restproduktet kaldes "Lav-densitets-lipoprotein" (LDL), der er en gruppe meget kolesterol-rige partikler, som cirkulerer i blodbanen indtil de optages i leveren. LDL-partiklerne har på overfladen et protein, der kaldes apo-lipoprotein B (apo B). Apo B bruges til at transportere kolesterol ind i levercellerne ved at virke som en bro mellem LDL-partiklen og LDL-receptoren på cellernes overflade.

Leveren er normalt forsynet med mange LDL-receptorer, som binder LDL-partiklerne (figur 2). På denne måde bidrager leveren til, at fjerne kolesterol fra blodet og til at kolestrolniveauet forbliver på et normalt niveau.

Figur 1. Det normale kolesterol- og fedtstofskifte.



Figur 2. LDL-partiklen og LDL-receptoren.



Kapitel 2. Kolesterol- og fedtstofskiftesygdomme

Kolesterol- og fedtstofskiftesygdomme også kaldet "dyslipidæmier" er en gruppe sygdomme, hvor kroppens evne til at omsætte kolesterol og triglyceridholdige partikler er mindre effektiv end normalt. Sygdommene forekommer i familier og kan dermed være arvelige. Dyslipidæmier inddeles i primære og sekundære årsager:

Primære årsager:

- Familiær hyperkolesterolæmi (FH)
- Familiær kombineret hyperlipidæmi (FKH)
- Familiær hypertriglyceridæmi

Sekundære årsager:

- Sukkersyge, stofskifte sygdom, nyresygdom, leversygdom
- Alkohol (stort indtag)
- Medicin

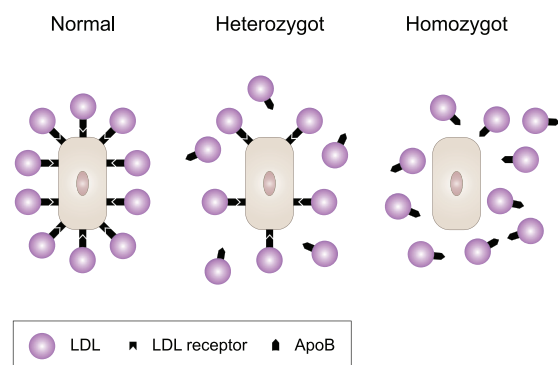
Ved primær dyslipidæmi forstår man en tilstand med forhøjet kolesterol og/eller triglycerid, der er forårsaget af genetiske forhold, altså arvelige forhold. Ved sekundær dyslipidæmi forstår man en tilstand med forhøjet kolesterol og/eller triglycerid, der er forårsaget af medicinske sygdomme (f.eks. sukkersyge, stofskiftesygdom, nyresygdom, leversygdom), stort alkoholindtag eller indtagelse af visse typer medicin (f.eks. proteasehæmmere (midler mod HIV)).

Denne patientinformation drejer sig kun om familiær hyperkolesterolæmi (FH).

Kapitel 3. Hvad er familiær hyperkolesterolæmi?

FH er karakteriseret ved betydeligt forhøjede kolesterolværdier i blodet. Det er specifikt niveauet af LDL-kolesterol, der er forhøjet. FH forekommer i befolkningen hos omkring 1 ud af 500, dvs. hos ca. 10.000 danskere. Ved FH fungerer omsætningen af de kolesterolholdige LDL-partikler ikke normalt. Det skyldes oftest manglende eller defekte LDL-receptorer. De fleste med FH har arvet et defekt LDL-receptor gen fra den ene forælder og et normalt LDL-receptor gen fra den anden forælder (heterozygot FH). Patienter med FH har kun cirka 50 % af det normale antal LDL-receptorer på cellernes overflade (figur 3). Enkelte patienter har arvet to defekte LDL-receptor gener (homozygot FH), og de har ingen LDL-receptorer (figur 3). Ved homozygot FH findes svært forhøjede kolesterolværdier i blodet. Årsagen til FH kan også være en gen-fejl i apolipoprotein B-genet (sådanne tilfælde kaldes også familiær defekt apolipoprotein B (FDB) eller i meget sjældne tilfælde en gen-fejl i PCSK9-genet, der har betydning for nedbrydning af LDL-receptorerne).

Figur 3. Kolesterolstofskifte hos normal person, heterozygot FH og homozygot FH patient.



Kapitel 4. Hvilke symptomer kan man få?

Flertallet af FH patienterne har haft forhøjet kolesterolniveau i mange år før de får symptomer og/eller tegn på hjertekarsygd.

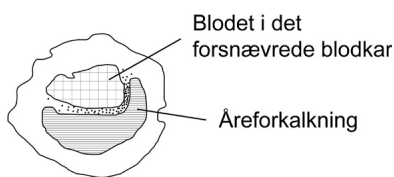
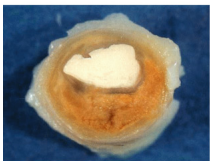
Åreforkalkning og hjertekarsygd

Det kolesterol, som transporteres med LDL-partiklen, bliver ofte beskrevet som det "lede" eller "dårlige" kolesterol, fordi en del af kolesterole aflejres i pulsårevæggen og gør karrene forkalkede og snævre.

Åreforkalkning kan medføre kredsløbsproblemer, hvor blodforsyningen til hjerne, hjerte og ben påvirkes. Det klassiske symptom på kranspulsåreforkalkning er brystmerter under anstrengelse. Imidlertid kan det første symptom også være blodprop i hjertet, hjertesvigt, hjertestop eller pludselig død.

Forkalkninger i pulsårerne til hjernen kan medføre blodprop i hjernen med forbigående eller blivende synstab, talebesvær og/eller lammelse af arme og ben. Dårligt kredsløb til benene kan medføre smerter ved fysisk aktivitet ("vindueskigger-syndrom") og dermed nedsat gangfunktion. I værste fald kan et dårligt kredsløb føre til 'koldbrand', sår dannelse og behov for amputation.

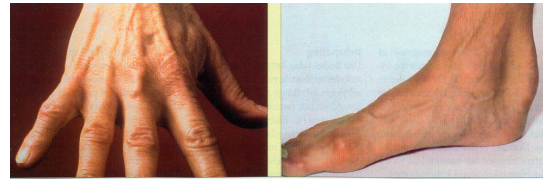
Pulsåre med åreforkalkning og forsnævring af blodkarret.



Senexanthomer (Seneknuder)

Hos ca. halvdelen af midaldrende FH-patienter udvikles der seneknuder, som kan være lokaliseret i achilles-sener, senerne under knæskallen og/eller i håndryggens sener.

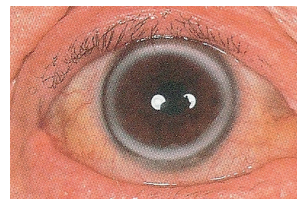
Senexanthomer på håndryggen og ved achillessenen.



Arcus cornea

Arcus cornea er en gråhvid ring i hornhindens periferi, den er et almindeligt fænomen hos ældre mennesker (arcus senilis). Delvis eller komplet arcus cornea før 45 års alderen taler stærkt for diagnosen FH.

Arcus cornea.



Xanthelasmata

Kolesterolaflerjinger i huden (fx. omkring øjnene) er ikke et specifikt kendetegn for FH, men forekomst i en ung alder taler for diagnosen FH.

Xanthelasmata omkring øjet



Kapitel 5. Hvordan stiller man diagnosen familiær hyperkolesterolæmi?

Mistanke om FH fås ved forekomst af forhøjet LDL-kolesterol og/eller forekomst af tidlig hjertekarsygdom hos patienten eller familiemedlemmer. Ved tidlig hjertekarsygdom forstås forekomst hos mænd under 50 år og/eller kvinder under 60 år. Desuden vil symptomer og tegn på FH, som nævnt ovenfor i kapitel 4, indgå i diagnosen. Diagnosen stilles ud fra følgende undersøgelsesprogram:

- Samtale med lægen om symptomer, andre ledsagende sygdomme, medicinindtagelse samt gennemgang af familiehistorien med fokus på optræden af hjertekarsygdom, pludselig død i en ung alder, og/eller forhøjet LDL-kolesterol i blodet.
- Almindelig lægeundersøgelse, hvor der måles blodtryk, lyttes på hjerte og lunger, tages et elektrokardiogram (EKG) og undersøges for senexanthomer m.m.
- Blodprøve for at måle kolesteroltal: LDL-, "Højdensitets-lipoprotein" (HDL)-, total-kolesterol og triglycerid.
- Blodprøver for at udelukke andre årsager til dyslipidæmi: sukkersyge, stofskiftesygdomme, nyresygdomme og leversygdomme.

Ved mistanke om kranspulsåreforsnævring suppleres med en undersøgelse af hjertets kranspulsårer. Enten ved en CT-skanning af hjertet eller ved at føre et tyndt kateter op til hjertets kranspulsårer og indsprøjtning af kontrast (koronarangiografi).

På baggrund af disse oplysninger og undersøgelser vil man ofte kunne stille diagnosen FH.

Krav for at stille diagnosen FH

Voksne med et LDL-kolesterol større end 5 mmol/l og børn under 16 år med et LDL-kolesterol større end 4 mmol/l, hvis mindst et af følgende kriterier er opfyldt:

- Senexanthomer hos patienten selv og/eller hos forældre/søskende/børn
- Påvisning af en sygdomsfremkaldende mutation (gen-fejl)
- Forhøjet kolesterol hos forældre/søskende/børn
- Forekomst af tidlig hjertekarsygdom i familien

Kapitel 6. Hvilke behandlingsmuligheder er der?

FH indebærer, hvis det ikke bliver behandlet, en høj risiko for tidlig udvikling af åreforkalkning og blodpropper i pulsårerne i ben, hjerne og hjerte.

Medicinsk behandling

Behandlingen af FH er rettet mod at sænke kolesterolniveauet i blodet og at forebygge og begrænse udviklingen af åreforkalkning. De fleste personer med FH skal behandles med medicin, - ikke sjældent en kombination af flere præparater. Behandlingen er livslang og kræver regelmæssig opfølgning.

Statiner (f.eks. Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin)

Disse stoffer hæmmer kolesterolproduktionen i leveren. De er førstevalgspræparater ved behandling af FH, og de kan ved høj dosis ofte sænke LDL-kolesterol med mere end 50 %.

Kolesterolabsorptionshæmmer (Ezetimibe)

Supplerende behandling til statin. Hæmmer optagelsen af kolesterol i tarmen og kan ofte sænke LDL-kolesterol yderligere 20 %.

Galdesyrebindende resin (Colesevelam)

Supplerende behandling til statin. Øger kolesteroludskillelsen i tarmen og kan ofte sænke LDL-kolesterol yderligere 15-25 % (dosis afhængig).

Nikotinsyre

Supplerende behandling til statin. Hæmmer dannelsen af kolesterol og triglycerid og kan ofte sænke LDL-kolesterol yderligere 15-30 % (dosis afhængig).

Aferese

FH patienter med meget høje kolesterolværdier (homozygote FH patienter og enkelte komplicerede heterozygote patienter) kan tilbydes "kemisk-mekanismisk" fjernelse af LDL-kolesterol fra blodet. Blodet ledes gennem en maskine, som renser det for LDL-kolesterol, herefter ledes blodet tilbage til kroppen (LDL-aferese).

Kapitel 7. At leve med familiær hyperkolesterolemie

De fleste patienter med FH lever et normalt liv med ingen eller med ganske få gener. Tidlig behandling af patienter med FH nedsætter risikoen for at udvikle åreforkalkning.

Graden af symptomer og risikoen for komplikationer varierer betydeligt imellem forskellige patienter. Det er ikke muligt at forudsige forløbet for den enkelte patient. Regelmæssige ambulante kontroller med vurdering af risikofaktorer betyder, at det er muligt at skræddersy en individuel behandling, således at risikoen for komplikationer og pludselig død reduceres betydeligt.

Hvad kan jeg selv gøre?

Når man har FH er det fornuftigt at leve hjertesundt, undgå tobaksrygning, følge kostråd, motionere re-

gelmæssigt, undgå unødigt overvægt. Man skal følge lægens anbefalinger vedrørende medicin og være opmærksom på kredsløbsproblemer i form af: brystsmarter, pludselig lammelse/synstab, vindueskigger-syndrom med flere. Kontakt læge ved symptomer

Hvad med graviditet og fødsel?

Kvinder med FH kan gennemgå en helt normal graviditet og fødsel. De fleste kvinder med FH er i medicinsk behandling. Det anbefales at kvinderne stopper behandling med lipidregulerende medicin mindst 3 måneder før ophør med prævention. Behandlingen genoptages, når amningen er afsluttet.

Hvad med børn?

Børn af forældre med FH bør leve hjertesundt som resten af familien. Udredning og behandling af børn er en specialisopgave, og konstateres FH hos en person med mindreårige børn vil der som hovedregel blive henvist til specialiseret rådgivning.

Kapitel 8. Hvad med arvelighed, slægtninge, gentestning og børn?

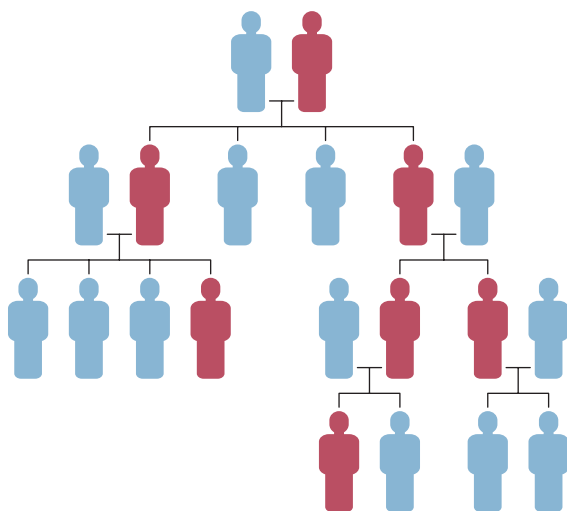
FH er helt overvejende familiært forekommende og dermed arvelig. FH skyldes gen-fejl (mutationer) i bestemte arveanlæg, der bestemmer funktionen af:

- LDL-receptorer på cellernes overflader (ca. 90%).
- Apolipoprotein B (apo B) (5-10%).
- LDL-receptor nedbrydningen (PCSK 9) (Meget sjældent årsag)

I forbindelse med diagnostikken af FH vil lægen eller sygeplejersken indhente oplysninger om der skulle være andre i familien med hjertesygdom og optegne

et detaljeret stamtræ (figur 4). Hos familiemedlemmer eller afdøde med mistænkt hjertesygdom, kan det efter tilladelse overvejes at indhente supplerende information i form af journaler fra tidligere indlæggelser, udskrivningsbreve eller dødsattester. Informationen kan bidrage til bedre at kunne vurdere forekomst af mulig arvelig hjertesygdom i de enkelte familier. Disse tiltag er altid efter aftale med patienten.

Figur 4. Stamtræ over familie med familiær optræden af FH (røde personer = syg, blå personer = rask)



FH nedarves sædvanligvis med dominant arvegang (figur 4). Det betyder, at arvegangen er uafhængig af køn, og sygdommen kan forekomme i hver generation. Sygdomsudtrykket er dog meget varierende, og nogle bærere af gen-fejlen, har meget få tegn på sygdom eller er helt raske. Dette betegnes, at sygdommens penetrans ("evne til at slå igennem") er nedsat. FH

patienter har en risiko på 50% for at give gen-fejlen videre til hvert af sine børn, ligesom deres forældre, søstre og brødre også hver har en risiko på 50% for at have gen-fejlen. Meget sjældent 1:1.000.000 findes FH patienter med meget høje kolesterolværdier, som har nedarvet sygdommen fra begge forældre (homozygot FH).

Gen-testning

Det er muligt at undersøge de ovennævnte arveanlæg (gener) for gen-fejl (mutationer) ved hjælp af molekylærgenetiske metoder. Gen-testningen foretages ud fra en almindelig blodprøve. Undersøgelsen er omfattende og tager ofte måneder. Med vores nuværende viden er det muligt at finde en sygdomsfremkaldende gen-fejl i mere end 50% af familierne. Finder man en gen-fejl får det sædvanligvis ingen betydning for den sygdomsramte, fordi vedkommende jo allerede har sygdommen og vil skulle følges og behandles som det er gennemgået ovenfor uafhængigt af gen-fejlen. Derimod vil det være vigtigt at kunne tilbyde slægtninge til patienten med FH undersøgelse for, om de har den samme gen-fejl og dermed risiko for at udvikle sygdommen. De slægtninge, der ikke har arvet gen-fejlen kan ikke udvikle sygdommen og skal ikke undersøges eller kontrolleres yderligere. De slægtninge, der har arvet gen-fejlen har enten allerede hyperkolesterolemie eller er i høj risiko for at udvikle sygdommen på et senere tidspunkt og tilbydes kontrol med jævne mellemrum. Det er imidlertid vigtigt at fastslå, at man ikke betragtes som syg alene fordi man har fået påvist en gen-fejl. Resultatet af gen-testning vil også kunne anvendes i forbindelse med familieplanlægning (se nedenfor).

Anbefalede undersøgelser af slægtninge

Som hovedregel vil man tilbyde undersøgelse af de familiemedlemmer, som er i risiko for at have arvet sygdommen. Denne undersøgelse skal principielt tilbydes slægtningene gennem kontakt via familiemedlemmet,

som har fået diagnosticeret FH (benævnt indeks-patienten). Typisk vil indeks-patienten få udleveret skriftligt informationsmateriale, som kan uddeles til slægtningene. Man ønsker at sikre, at slægtningene er godt informeret, før de tager stilling til, om de ønsker sig undersøgt.

Ofte vil familieundersøgelsen foregå i flere etaper, således at 1. leds-slægtninge, dvs. forældre, søskende og børn, undersøges først. Herefter kan tilbuddet ved behov udvides til fjernere slægtninge, hvis man finder det sandsynligt, at også de kan have arvet sygdommen. I de fleste tilfælde bliver familiemedlemmer undersøgt ambulant med læge-undersøgelse og måling af kolesteroltal. Børn af FH patienter tilbydes et individualiseret undersøgelsesprogram, almindeligvis begyndende fra 15-års alderen. Ved forekomst af tidlig udviklet hjertekarsygdom i familien, vil man af og til anbefale udredning og behandling af børn fra 6-10 års alderen.

Gen-testning af voksne slægtninge.

Kun i de familier, hvor indekspatienten har fået påvist en gen-fejl, der vurderes at have fremkaldt sygdommen, er det også relevant at tilbyde denne undersøgelse til slægtningene. Det er naturligvis frivilligt, om man vil gendestes eller ej og der vil forud for en eventuel test blive givet grundig information om fordele og mulige ulemper ved at blive undersøgt. Det er erfaringen, at de fleste slægtninge ønsker at få foretaget gen-test.

Uanset udfaldet af testen, gives svaret på gen-testen som hovedregel altid ved fremmøde i ambulatoriet, fordi der ofte viser sig at være behov for supplerende information.

Raske slægtninge med påvist gen-fejl samt slægtninge fra familier, hvor det ikke har været muligt at påvise gen-fejl anbefales ambulant kontrol med års intervaller hos en hjertelæge, oftest indtil 50-60 års alderen. Såfremt genetiske undersøgelser har kunnet vise, at man ikke har arvet familiens gen-fejl, er man ikke

i risiko for at udvikle sygdommen og skal derfor ikke længere gå til kontrol.

Gen-testning af børn

Der findes ingen lovgivning om gen-testning af børn under 15 år. Der har været mange diskussioner om barnets ret til selv at bestemme, om der skal foretages gen-testning. Hvis man vælger at respektere barnets ret til selvbestemmelse betyder det, at man først tilbyder gen-testning, når barnet selv kan tage stilling, dvs. omkring 15-16 års alderen.

Gennemføres gen-testningen på et tidligere tidspunkt vil man kunne afgøre, om der er grund til at følge barnet. Indtil da kan barnet følges i et klinisk kontrol-program.

Etisk Råd har udtalt, at gen-testning af børn bør forbeholdes de situationer, hvor der "i væsentlig grad er mulighed for at forebygge, sinke udbrud eller hindre manifestationer af alvorlig sygdom". Der er udbredt enighed om, at de sværeste tilfælde af FH falder ind under denne kategori, dvs. at børn i familier med svær FH og tidlig indsættende hjerte-karsygdom anbefales gen-testet.

Afgørelsen om, hvorvidt der skal foretages genetisk testning af børn, træffes alene af forældrene på baggrund af grundig information og evt. efter supplerende rådgivning hos specialister i klinisk genetik.

Hvad med selv at få børn når jeg har en arvelig sygdom?

Patienter med FH tilbydes lægelig rådgivning i forbindelse med ønske om at få børn. Tilbuddet om rådgivning gælder også partneren. Når man har sygdommen, er der en risiko på 50% for at videregive gen-fejlen til hver af sine børn.

Det er erfaringen, at kommende forældre med arvelig hjertesygdom ofte har et stort behov for information. Hvis begge forældre har FH tilbydes henvisning til en specialist i rådgivning om arvelige hjertesygdomme (klinisk genetiker). Ved samtalen drøftes muligheder-

ne for at tilbyde reagensglas-befrugtning (IVF) med æg-sortering (også kaldet "præimplantationsgenetik") og/eller fosterdiagnostik med henblik på abort, hvis gen-fejlen påvises hos fosteret.

Hvad med forsikring?

Hvis man ønsker at tegne en invaliditets- eller livsforsikring eller at indtræde i en pensionsordning, som kræver afgivelse af helbredsoplysninger og samtidigt har familiær hyperkolesterolemie, skal man naturligvis oplyse forsikrings-selskabet om dette. Forekomsten af FH kan medføre, at forsikringspræmien enten vil være højere end for raske eller at det i nogle tilfælde er svært overhovedet at få tegnet en invaliditets- eller livsforsikring.

I forbindelse med det rutinemæssige tilbud om undersøgelse for FH blandt slægtninge til patienter med arvelig FH, bør man som rask slægtning uden hjertesymptomer overveje, om man vil tegne forsikringen forud for undersøgelsen. Til trods for, at man kan føle sig helt rask, er der en risiko for, at undersøgelserne vil kunne afsløre tegn på hjertesygdom, hvilket kan betyde vanskeligheder med efterfølgende at tegne livsforsikringer og etablere pensionsordninger.

Såfremt undersøgelserne af kolesterol ikke har vist tegn på FH, har forsikrings-selskaberne ifølge forsikringsloven ingen adgang til eller krav på at vide, at man går til regelmæssig kontrol på sygehuset p.g.a. arvelig disposition til FH. Denne viden er privat og må ikke viderebringes til andre af hverken sygehus eller egen læge. Såfremt alene oplysningen om, at der optræder en arvelig hjertesygdom i familien hos en nær slægtning bevirker, at man ikke kan tegne en forsikring gør det modsatte sig desværre også gældende. Oplysningen om, at man ikke viser tegn på at have arvet FH ved kontroller må ikke inddrages i vurderingen om evt. at tilbyde forsikring. Det samme gør sig gældende med resultatet af gen-testen, således at forsikrings-selskaberne ikke har nogen adgang til at få viden om eventuelle ændringer i en persons arveanlæg. Det

betyder, at personer, der har fået påvist en gen-fejl, og som er raske uden tegn eller symptomer på hjertesygdom, frit kan komme til kontrol på sygehuset, uden at denne viden hverken kan eller bør oplyses til forsikrings-selskaberne. Modsat må forsikrings-selskabet heller ikke anvende en evt. viden om, at man ikke har arvet en gen-fejl.

Slægtningene skal forud for accept af tilbud om undersøgelse være informeret om, at hvis de får påvist selv mindre tegn på arvelig hjertesygdom, vil det kunne få konsekvenser i forhold til erhvervsvalg (herunder deltagelse i elitesport), pensionsforhold og evt. vurderinger i forhold til at kunne adoptere.

Denne patientinformation er udarbejdet af Dansk Cardiologisk Selskabs arbejdsgruppe for arvelige hjertesygdomme.

Januar 2013

Finn Lund Henriksen
Odense Universitetshospital

Henrik Kjærulf Jensen
Aarhus Universitetshospital Skejby

Lia E. Bang
Rigshospitalet

Bent Raungaard
Aalborg Universitetshospital

Ib Christian Klausen
Regionshospitalet Viborg

Jonas Bille Nielsen
Rigshospitalet