Godkänt: 2020-03-06 Ver.nr: 4.0
Giltigt t.o.m: 2023-03-06 Dnr:

Familjär hyperkolesterolemi

Handläggning av barn och ungdomar med misstänkt eller konstaterad familjär hyperkolesterolemi

Framtaget av Sandra Andreasson, Barn- och ungdomsmedicin Falun och Johan Svensson, Astrid Lindgrens barnsjukhus Stockholm

---

I Sverige finns idag inga gemensamma nationella riktlinjer avseende utredning eller behandling av barn och ungdomar med misstänkt eller konstaterad familjär hyperkolesterolemi (FH). Detta PM är tänkt att fungera som ett hjälpmedel i väntan på sådana.

Bakgrund

FH är en ärftlig sjukdom som innebär stegrade LDL-nivåer från födseln och en kraftigt ökad risk för ischemisk hjärtkärlsjukdom (IHD). Vid obehandlad FH är medelåldern att drabbas av en första hjärtinfarkt för män 45 - 50 år och för kvinnor 55 - 60 år. Incidensen uppskattas till ca 1/200 - 250, dvs lika hög som för exempelvis diabetes mellitus typ 1. FH är kraftigt underdiagnosticerat.

Nedärvningen är autosomalt dominant med ca 90% penetrans. Mutationer i LDL-receptorgenen är de helt dominerande. Exempel på andra kända mutationer är APOB (LDL binder då inte korrekt till sin receptor) och PCSK9 (leder till ökad nedbrytning av LDL-receptorer). Det finns också fall (5 - 30%) där mutationen hittills är okänd och diagnosen alltså inte kan verifieras genetiskt.

Diagnostik

Hos en individ med LDL ≥ 5 och i övrigt normala blodfetter (HDL och TG) alternativt LDL ≥ 4 och med hereditet för tidig IHD kan FH anses mycket troligt. Tidig IHD kan definieras som IHD före 55 års ålder för män och 60 års ålder för kvinnor.

Barn har ofta LDL kring 2,5 så även vid LDL kring 3 bör en ordentlig familjeanamnes tas och proverna eventuellt följas eftersom barnet alltså kan ha FH även med LDL < 4. Precis innan och under puberteten sjunker ofta blodfetterna (ibland ända ner till normala nivåer) för att senare stiga igen.

Genetisk provtagning

Genetisk provtagning kan göras av tre olika skäl. För att säkerställa diagnosen i oklara fall, för att underlätta kaskadutredning eller för att förbättra följsamheten till behandlingen av en sjukdom som ännu inte gett några symptom. Genetisk provtagning med screening för samtliga kända mutationer kostar ca 5000 kr. Det är viktigt att komma ihåg att genetisk analys kan verifiera men aldrig utesluta FH.

Kaskadutredning

Kaskadutredning innebär utredning av släktingar till en patient med konstaterad FH. Om indexpatienten har en känd mutation kan man göra en riktad genetisk analys avseende just den mutationen (billigare än att analysera alla kända FH-mutationer). Alternativt analyseras LDL och i oklara fall utförs genetisk analys. Om indexpatienten har genomgått genetisk analys med negativt utfall är man hänvisad till analys av LDL vid kaskadutredningen. Det förekommer att det är vår pediatriska patient som är indexpatient och i de fallen är det viktigt att inte glömma bort kaskadutredningen som då utförs via Kardiologmottagningen.

Flödesschema för diagnostik

1. Hereditet finns eller är okänd. Definieras som antingen tidig IHD, LDL > 4,5 eller genetiskt verifierad FH hos förstagradssläkting.
    a. LDL < 2,6 = FH osannolikt.
    b. LDL ≥ 4 = FH troligt (oavsett utfall av eventuell genetisk testning).
    c. LDL 2,6 - 3,9 = FH möjligt. Genetisk testning: Pos = FH säkerställd. Neg = FH möjligt, uppföljning.
2. Hereditet saknas.
    a. LDL < 2,6 = FH osannolikt.
    b. LDL 2,6 - 3,9 = FH möjligt. Uppföljning.
    c. LDL 4 - 4,9 = FH möjligt. Genetisk testning: Pos = FH säkerställd. Neg = FH möjligt, uppföljning och ställningstagande till ev. behandling.
    d. LDL ≥ 5 = FH troligt (oavsett utfall av eventuell genetisk testning).

Behandling

Vid hereditet för IHD och genetisk avvikelse:

- Behandling övervägs före 8 års ålder vid LDL ≥ 5
- Från 8 års ålder övervägs behandling vid LDL ≥ 4
- Från 10 års ålder övervägs behandling vid LDL ≥ 3,5

Vid hereditet utan genetisk avvikelse:

- Behandling övervägs före 8 års ålder vid LDL ≥ 5
- Från 8 års ålder övervägs behandling vid LDL ≥ 4

Vid avsaknad av hereditet och genetisk avvikelse:

- Från 8 års ålder övervägs behandling vid LDL ≥ 5

Läkemedel
Statiner är förstahandsval och tolereras i regel väl. Biverkningar är ovanliga bland barn.

Läkemedelsbehandling ska alltid kombineras med kostråd av dietist och livsstilråd.

1. Behandlingen inleds med **pravastatin** 10 mg eller **rosuvastatin** 5 mg (godkänt från 6 års ålder) en gång dagligen. Behandlingen utvärderas efter 6 - 8 veckor. Vid behov dosökas pravastatin till 20 mg eller rosuvastatin till 10 mg en gång dagligen.
2. Om behandlingsmål ej uppnås (LDL < 3,5) kan tillägg av **ezetimibe** (Ezetrol) 10 mg (= maxdos) övervägas från 10 års ålder.
3. Ytterligare **dosökning av pravastatin** till 40 mg kan göras från 14 års ålder (maxdos för vuxna 80 mg) medan **rosuvastatin** kan dosökas till 20 mg från 10 års ålder (maxdos för vuxna 40 mg).
4. Behandling med subcutan injektion anti-PCSK9 varannan vecka är godkänt till vuxna i vissa utvalda fall och till barn med homozygot FH (betydligt högre LDL-nivåer), men inte för barn med ”vanlig” heterozygot FH (studier pågår dock).

Behandlingsmål
Behandlingsmålet är LDL <3,5 för barn från 10 års ålder. För vuxna LDL <2,5 vid primärprofylax och <1,8 vid sekundärprofylax. Inför överremittering till primärvården efter 18 års ålder således lämpligt att ha uppnått LDL <2,5.

Annan dyslipidemi
Även överviktiga patienter med en blandad dyslipidemi kan bli föremål för farmakologisk behandling men **behandlingsrekommendationerna i detta PM avser endast FH**. Två skillnader mellan de två grupperna är att patienter med FH har haft förhöjda LDL-nivåer hela livet och att man vet att man med hjälp av livsstilsförändringar enbart kommer att kunna sänka LDL med 5 (-15)%.

Provtagning

- Innan behandling inleds kontrolleras förutom blodfetter (totalkolesterol, HDL, LDL och TG) även transaminaser, CK samt TSH och T4. Sekundärt förhöjda LDL-nivåer kan ses vid hypothyreos, anorexia nervosa, leversjukdom med cholestas, nefrotiskt syndrom, fetma samt medicinering med isoretinoider (exv Roaccutan som används vid svår acne).
- Behandling och dosändringar utvärderas med nya blodfetter (samt transaminaser och CK) efter 6 - 8 veckor.
- Under pågående behandling bör blodfetter och transaminaser följas två gånger/år.

Biverkningar

Vanligaste biverkan vid behandling med statiner är muskelsmärtor. Dessa förefaller dosberoende och reversibla. Rabdomyolys förekommer i sällsynta fall och patienterna bör uppmanas att söka sjukvård och få ett CK kontrollerat om värk, svaghet eller kramper i muskulaturen skulle uppstå.

Ezetimibe ger mycket sällan biverkningar.

Övrigt

En förtjockning av intima media kan ses redan från 7 års ålder. Ultraljud carotider behöver inte utföras.

Inför planerad graviditet och amning ska behandlingen med statiner avbrytas 3 månader innan. Vid oplanerad graviditet under pågående behandling finns dock inte skäl att avbryta graviditeten.

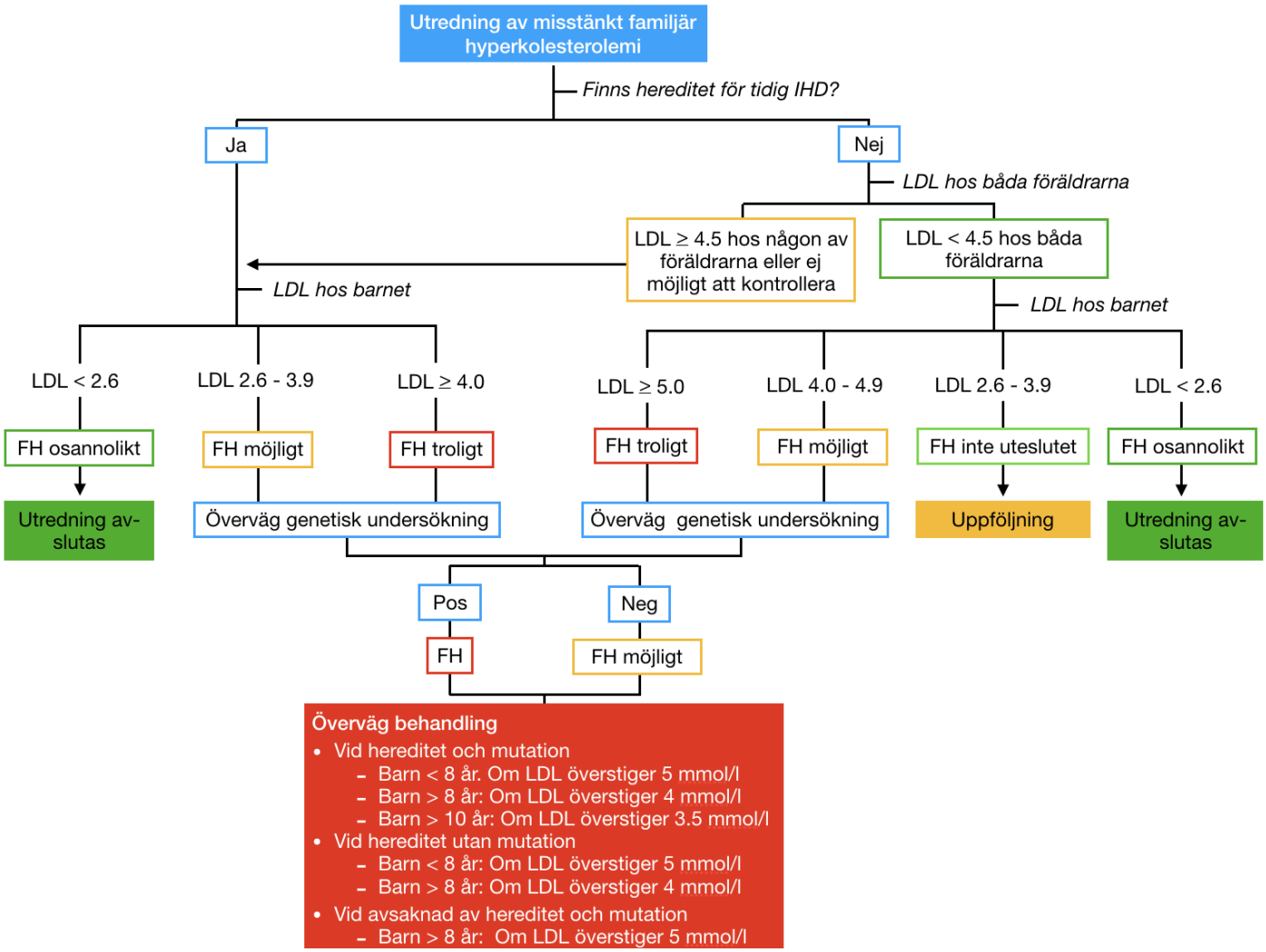
FH innebär ingen kontraindikation för användning av p-piller med lågdos östrogen.

Diagnoskod

E78.0A Familjär hyperkolesterolemi

Referenser

- Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia - HEART UK statement of care. Atherosclerosis. 2019;290:1–8.
- 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2019;381(16):1547–1556
- Familial hypercholesterolemia in children and asolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment, European Heart Journal (2015) 36, 2425-2437
- Familial hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients, Journal of Clinical Lipidology (2011) 5, S1-S8
- Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia, Jornal of Clinical Lipidology (2011), S30-S37
- Guidance for Peiatric Familial Hypercholesterolemia 2017, J Atheroscler Thromb 2018; 25: 539-553
- Pediatric guidelines for dyslipidemia, Journal of Clinical Lipidology (2015) 9, S5-S10
- Hypercholesterolaemia in children. Meet the Expert, ESPE 2016, Albert Wiegman


Utredning av misstänkt familjär hyperkolesterolemi
Finns hereditet för tidig IHD?
Ja
Nej
LDL hos båda föräldrarna
LDL ≥ 4.5 hos någon av föräldrarna eller ej möjligt att kontrollera
LDL < 4.5 hos båda föräldrarna
LDL hos barnet
LDL hos barnet
LDL < 2.6
LDL 2.6 - 3.9
LDL ≥ 4.0
LDL ≥ 5.0
LDL 4.0 - 4.9
LDL 2.6 - 3.9
LDL < 2.6
FH osannolikt
FH möjligt
FH troligt
FH troligt
FH möjligt
FH inte uteslutet
FH osannolikt
Utredning av-slutas
Överväg genetisk undersökning
Överväg genetisk undersökning
Uppföljning
Utredning av-slutas
Pos
Neg
FH
FH möjligt
Överväg behandling
• Vid hereditet och mutation
- Barn < 8 år. Om LDL överstiger 5 mmol/l
- Barn > 8 år: Om LDL överstiger 4 mmol/l
- Barn > 10 år: Om LDL överstiger 3.5 mmol/l
• Vid hereditet utan mutation
- Barn < 8 år: Om LDL överstiger 5 mmol/l
- Barn > 8 år: Om LDL överstiger 4 mmol/l
• Vid avsaknad av hereditet och mutation
- Barn > 8 år: Om LDL överstiger 5 mmol/l