

Statusartikel

Familiær hyperkolesterolæmi

Ann Bovin¹, Helle Kanstrup² & Martin Bødtker Mortensen²

1) Hjertesygdomme, Sygehus Lillebælt – Vejle Sygehus, 2) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V03240206. doi: 10.61409/V03240206

HOVEDBUDSKABER

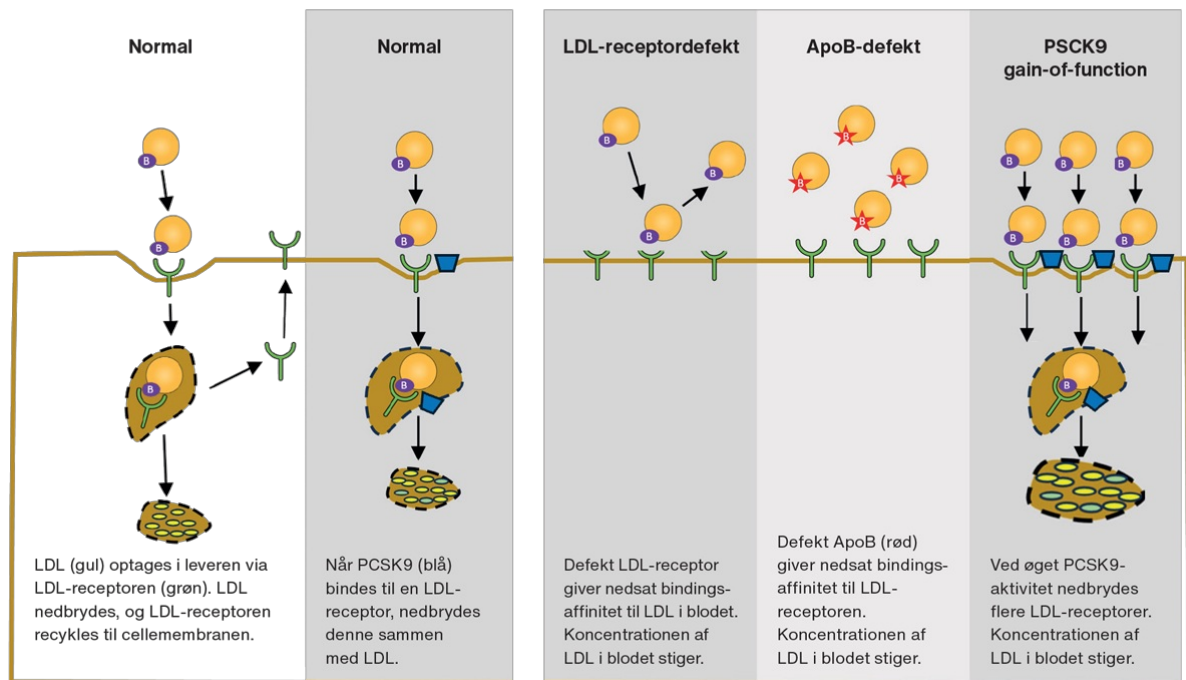
- Ca. 1:220-250 har familiær hyperkolesterolæmi (FH) (ca. 30.000 danskere) – hovedparten er ikke diagnosticeret.
- Præmatur hjerte-kar-sygdom ses op til 13 gange hyppigere ved ubehandlet FH.
- Familieopsporing og tidlig behandling reducerer risikoen til næsten den samme som baggrundsbefolkningen.

Familiær hyperkolesterolæmi (FH) er en autosomal, monogent arvelig form for hyperkolesterolæmi med prævalensen 1:220-250 svarende til ca. 30.000 danskere og dermed en af de hyppigste monogent arvelige sygdomme [1]. Fænotypen svært forhøjet plasma-lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterolniveau medfører op til 13 gange forøget risiko for tidligt debuterende aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom – især iskæmisk hjertesygdom [2-4]. Ved FH ses typisk mere end dobbelt så højt LDL-niveau som hos søskende uden FH. Ved heterozygot FH ligger LDL-niveauet typisk i intervallet 5-10 mmol/l. Ved homozygot FH ligger det endnu højere, og her kan præmatur aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom forekomme allerede i barndommen og ungdommen [5].

Forhøjelsen af LDL-niveau ved FH skyldes reduceret kapacitet til fjernelse af LDL fra blodet og dermed et forhøjet LDL-niveau i blodet [6]. De hyppigst påviste sygdomsfremkaldende genvarianter af FH er defekte LDL-receptorer betinget af en LDL-receptorgenmutation (90%) og defekter i LDL-receptorliganden apolipoprotein B (apoB) (5-10%), mens genvarianter i *proprotein-convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)* er blandt de mere sjældne årsager til FH, hvor en gain-of-function-mutation kan forårsage FH, idet nedbrydningen af LDL-receptorer herved øges (Figur 1).

FIGUR 1 Lavdensitetslipoproteinkolesterol (LDL)-receptormutation, apolipoprotein B (apoB)-mutation og proprotein-convertase subtilisin/kexin type 9 gain-of-function-mutation.
 Gul cirkel: LDL-partikel. Grøn skål: LDL-receptor. Lilla oval: apoB. Rød stjerne: defekt apoB.
 Blå trapez: proprotein-convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9).

Illustration: Ann Bovin.



Diagnosen kan også stilles klinisk. Der findes flere validerede værktøjer til dette; i Danmark anbefales Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)-score [7]. DLCN-score inkluderer både familiehistorie, kliniske, biokemiske og genetiske data (Tabel 1). Således kan diagnosen klinisk FH stilles, selv om der ikke kan påvises kendte genvarianter, der bærer FH [8-10]. Her skyldes diagnosen sandsynligvis enten ikke erkendte varianter eller flere tilstedeværende genetiske variationer, der hver især ikke fremkalder sygdom, men er sygdomsfremkaldende tilsammen (polygenetisk) og/eller bidrag fra svært forhøjet niveau af lipoprotein (a) (Lp(a)) [9].

TABEL 1 Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)-score.

Kriterier	Score	Patientscore
<i>Familiehistorie</i>		
Førsteledsslægtning med kendt præmatur hjerte-kar-sygdom (mænd < 55 år, kvinder < 60 år)	1	
<i>Eller</i>		
Førsteledsslægtning med kendt LDL-kolesterol > 95-percentilen for alder og køn		
Førsteledsslægtning med senexantomer og/eller arcus cornealis	2	
<i>Eller</i>		
Børn < 18 år med LDL-kolesterol > 95-percentilen for alder og køn		
<i>Klinisk anamnese</i>		
Præmatur koronararteriesygdom (mænd < 55 år, kvinder < 60 år)	2	
Præmatur cerebral eller perifer arteriesygdom (mænd < 55 år, kvinder < 60 år)	1	
<i>Objektiv undersøgelse</i>		
Senexantomer	6	
Arcus cornealis før 45-årsalderen	4	
<i>LDL-kolesterolniveau, mmol/l – ubehandlet</i>		
≥ 8,5	8	
6,5-8,4	5	
5,0-6,4	3	
4,0-4,9	1	
<i>DNA-analyse</i>		
Sygdomsassocieret genvariant påvist i LDL-receptorgenet, apoB-genet eller PCSK9-genet	8	
Patientens samlede score		

ApoB = apolipoprotein B; LDL = lavdensitetslipoproteinkolesterol; PCSK9 = proprotein-convertase subtilisin/kexin type 9.

Ved klinisk FH påvises en kendt genmutation med FH hos 60-70% [6, 11]. Det genetiske baggrundsbillede er komplekst, og alene for LDL-receptorgenet kendes allerede mere end 1.800 forskellige genvarianter, hvoraf mere end halvdelen er sygdomsfremkaldende [12].

Hvad betyder familiær hyperkolesterolæmi?

Ved FH er LDL-omsætningsdefekten til stede fra fødslen, og eksponering for høje LDL-niveauer lige fra barndommen betyder, at risikoen for at udvikle aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom er mangefold forøget, ofte med præmatur debut. Gennemsnitsalderen for debut af hjerte-kar-sygdom hos danskere med FH er ikke kendt, men et mindre norsk studie viser gennemsnitsalder for debut af hjerte-kar-sygdom på 44 år [13]. Hos patienter med ubehandlet homozygot FH debuterer aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom typisk med klinisk sygdom allerede i teenageårene. Tidlig opstart af lipidsænkende medicinsk behandling hos patienter med FH kan reducere risikoen for aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom helt ned til et niveau, der er sammenligneligt med baggrundsbefolkningens, hvilket understreger vigtigheden af tidlig opsporing, diagnose og behandling [14, 15].

Hvordan screenes og diagnosticeres familiær hyperkolesterolæmi

Størstedelen af populationen med FH i Danmark er endnu ikke diagnosticeret. Almen praksis har en vigtig rolle i opsporingsarbejdet, dels ved at tilbyde patienter biokemisk screening ved familiær disposition til præmatur hjerte-kar-sygdom, pludselig hjertedød eller svær dyslipidæmi, dels ved at henvise patienter til udredning i lipidklinikkerne, når mistanken om FH støttes af biokemiske test.

Der bør undersøges for FH, når sekundær dyslipidæmi er udelukket, og når der foreligger to målinger, der opfylder kriterierne:

1) LDL-kolesterolniveau $\geq 5,0$ mmol/l, 2) LDL-kolesterolniveau $\geq 4,0$ mmol/l og alder < 40 år, 3) LDL-kolesterolniveau $\geq 4,0$ mmol/l og præmatur hjerte-kar-sygdom.

Udredning og familieopsporing af FH er en specialistopgave. Ved mistanke om FH henvises til én af landets lipidklinikker (Tabel 2).

TABEL 2 Lipidklinikker i Danmark.

<i>Region Hovedstaden</i> Rigshospitalet Herlev og Gentofte Hospital Bispebjerg og Frederiksberg Hospital Amager-Hvidovre Hospital Nordsjællands Hospital Hillerød
<i>Region Sjælland</i> Sjællands Universitetshospital (Roskilde og Køge)
<i>Region Nordjylland</i> Aalborg Universitetshospital
<i>Region Midtjylland</i> Aarhus Universitetshospital (Skejby) Hospitalsenheden Vest (Gødstrup) Hospitalsenheden Midt (Viborg, Silkeborg og Skive)
<i>Region Syddanmark</i> Odense Universitetshospital (Odense og Svendborg) Sygehus Sønderjylland Sydvestjysk Sygehus (Esbjerg og Grindsted) Sygehus Lillebælt (Kolding og Vejle)

Mistanken om FH bygger – ud over LDL-niveau – på anamnese og objektiv undersøgelse.

Følgende bør afdækkes hos patienter med mulig FH:

- præmatur aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom hos patient eller i familien (mænd < 55 år, kvinder < 60 år)
- hyperkolesterolemie i familien; ved FH ses et familiemønster med monogen arvegang, som afficerer ca. halvdelen af familien
- senexantomer
- arcus corneae < 45 år
- xantelasmer og tuberøse xantomer
- LDL-, højdensitetslipoprotein-, triglycerid- og Lp(a)-niveauer
- screening for sekundær dyslipidæmi.

Der findes flere validerede diagnostiske kriterier for FH. I Danmark anbefales DLCN-score (Tabel 1), som inddrager LDL-niveau, anamnese, familieanamnese, stigmata og genetisk screening, og angiver svaret som sandsynligheden for FH [16].

Molekylær genetisk undersøgelse alene med påvisning af en af de kendte sygdomsfremkaldende genvarianter i LDL-receptorer, *apoB* eller *PCSK9* er diagnostisk for FH, og udgør et vigtigt redskab i udredningen og familieopsporingen af FH og anvendes i stigende omfang internationalt. Danske forskningsresultater har vist, at andelen under udredning på mistanke om FH, som efterfølgende diagnosticeres med FH, øges markant, når gendiagnostik anvendes i udredningen [10]. Supplerende genetisk diagnostik er desuden vist at have værdi ved at øge opsporingsraten af FH ved kaskadescreeningen sammenlignet med familieopsporing baseret alene på kliniske oplysninger [10].

Hvad er lipoprotein (a)?

Nyere danske undersøgelser har vist, at op mod 25% med diagnosen klinisk FH opfylder de diagnostiske kriterier på grund af bidrag fra højt Lp(a) [9].

Lp(a) består af en LDL-partikel, der via en disulfidbinding er bundet til et plasminogenlignende glykoprotein, apolipoprotein (a). Højt Lp(a)-niveau er også en risikofaktor for udvikling af aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom. Lp(a)-niveau er helt overvejende genetisk bestemt, og Lp(a)-niveau bør måles hos alle patienter under udredning for FH [17].

Hvordan behandles familiær hyperkolesterolemie?

Behandlingen af FH består både af farmakologisk og nonfarmakologisk intervention. Alle patienter med FH bør tilbydes behandling hos en klinisk diætist/cand.scient. i klinisk ernæring. Patienter med FH bør screenes og effektivt behandles for andre risikofaktorer for aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom (f.eks. arteriel hypertension, overvægt, diabetes mellitus, fysisk inaktivitet, rygning mv.).

Tidlig identificering af børn med FH anbefales allerede fra 7-10-årsalderen med henblik på etablering af hjertesund kost og evt. opstart af farmakologisk behandling. Unge og voksne med FH har som udgangspunkt også indikation for farmakologisk behandling for at nå behandlingsmålene (Tabel 3). Behandlingen betragtes som livslang og kræver løbende opfølgning [18].

TABEL 3 Behandlingsmål ved familiær hyperkolesterolæmi.

Primær prævention uden andre risikofaktorer for aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom	Primær prævention med ≥ 1 anden risikofaktor for aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom ^a	Sekundær prævention
LDL-kolesterol < 2,6 mmol/l	LDL-kolesterol < 1,8 mmol/l	LDL-kolesterol < 1,4 mmol/l
Og	Og	Og
$\geq 50\%$ LDL-reduktion	$\geq 50\%$ LDL-reduktion	$\geq 50\%$ LDL-reduktion

a) Risikofaktorer: rygning, diabetes mellitus, arteriel hypertension, familiær disposition til præmatur aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom, betydeligt forhøjet lipoprotein(a) (> 400 nmol/l) og mandligt køn.

Højdisosstatin er førstevalget til farmakologisk behandling. Mange patienter med FH har behov for supplerende ezetimibbehandling for at nå behandlingsmålene (Tabel 3). Nogle patienter vil trods ovenstående kombinationsbehandling med maksimalt tålt statin- og ezetimibdosering fortsat have LDL-kolesterolniveau over behandlingsmålet, og hos disse patienter kan behandling med PCSK9-hæmmere komme på tale. Der findes to monoklonale antistoffer på markedet, evolocumab og alirocumab, der begge typisk gives som injektionsbehandling hver anden uge. Derudover findes et præparat baseret på small interfering RNA (siRNA), der gives på dag et, efter tre mdr. og herefter hver sjette måned, og som hæmmer translationen af PCSK9. Studier hos personer med bl.a. FH har vist 50-60% LDL-reduktion ved behandling med disse præparater rettet mod hæmning af PCSK9-aktivitet, og to større studier [19, 20] har vist en signifikant reduktion af risikoen for kardiovaskulære hændelser og død. Der mangler fortsat dokumentation for effekt på hårde endepunkter for siRNA'et inclisiran. På grund af prisen har Medicinrådet udarbejdet kriterier for anvendelse af præparaterne [21, 22]. Patienter, der opfylder kriterierne, får præparaterne udleveret vederlagsfrit på hospitalerne [12, 23].

Ved homozygot FH er ovenstående behandling ofte utilstrækkeligt effektiv, og behandlingen med nyere medicinske præparater, ANGPTL3-inhibitor eller lomitapid, kan komme på tale, eller behandlingen kan omfatte plasma-LDL-aferease, i meget sjældne tilfælde levertransplantation.

Hos gravide og ammende foreligger der meget begrænsede data for lipidsænkende behandling og sikkerhed. Det anbefales derfor, at kvinder informeres om at stoppe behandling med lipidsænkende medicin tre måneder før graviditetsønske. Behandlingen genoptages, når amning er afsluttet. Der er sædvanligvis ikke grund til at kontrollere lipidstatus i denne periode. Hos gravide eller ammende med etableret aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom eller homozygot FH (eller stort behandlingsønske hos patienten) kan overvejes farmakologisk behandling (primært med anionbyttere) og/eller plasma LDL-aferease.

Børn med FH diagnosticeres primært som led i kaskadescreening ved påvist FH hos en slægtning [24]. Ved FH er LDL-niveauet ofte forhøjet allerede i fostertilstanden, og tidlige aterosklerosetegn i carotiderne kan erkendes allerede fra 7-10-årsalderen hos børn med FH [25, 26]. Børn har yderst sjældent symptomer eller synlige stigmata ved FH. Ekstravaskulære kolesterolafløjninger som senexantomer, kutane xantomer, xantelasmer og supravulvulær aortastenose ses næsten udelukkende hos børn med homozygot FH.

Gentest af børn som led i kaskadescreening tilbydes typisk i 7-10-årsalderen. Desto alvorligere familieanamnese, desto tidligere anbefales undersøgelse af barnet. Piger og drenge bør undersøges på samme indikation og i samme alder. Ved mistanke om mulig homozygot FH (når begge forældre har FH, eller der påvises xantomer hos barnet) bør afklaring dog finde sted så tidligt som muligt. Børn med homozygot FH skal henvises til højtspecialiseret enhed med mulighed for plasma-LDL-aferease.

Nonfarmakologisk behandling er vigtig i familier med FH, også hos børnene.

Farmakologisk behandling af børn indledes i laveste anbefalede dosis (rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg eller pravastatin 10 mg dagligt) og optitreres, til LDL-målet er opnået [27]. Ved utilstrækkelig effekt er tillæg af ezetimib en mulighed til børn over ti år. For PCSK9 har evolocumab indikation til børn med homozygot FH.

Hvordan følges familiær hyperkolesterolæmi op?

Behandlingen af patienter med FH er livslang og varetages af lipidklinikkerne, der er lokaliseret i alle regioner [28, 29] (Tabel 2). Når tilfredsstillende værdier er opnået, kræves typisk årlig opfølgning. Oftest følges patienten med FH varigt i lipidklinik, gerne i samarbejde med almen praksis, men patienten kan overgå helt til almen praksis, hvis dette findes mest hensigtsmæssigt. Hvis behandlingsansvaret overdrages til almen praksis, bør der foreligge en behandlingsplan fra lipidklinikken med mål og anbefaling om videre behandling og opfølgning samt evt. kriterier for genhenvisning [15, 30].

Kvalitetsmonitorering og Progeny

Databasen for Familiær Hyperkolesterolæmi (DFH) blev oprettet i efteråret 2020 med henblik på at monitorere og forbedre kvaliteten af opsporing, diagnosticering og behandling af patienter med FH i Danmark [29]. Regionernes kliniske Kvalitetsudviklingsprogram-databasen er landsdækkende med et indikatorsæt bestående af 14 indikatorer, der monitorerer diagnosticering, kaskadescreening, nonfarmakologisk og farmakologisk behandling, opnåelse af behandlingsmål for LDL-kolesterol og incidens af tidlig aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom. Tal fra DFH viser, at vi endnu ikke har opsporet mere end en tredjedel af populationen med FH i Danmark, mens en tredjedel allerede har udviklet manifest aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom på diagnosetidspunktet [29].

Indrapportering fra lipidklinikkerne til DFH foregår via Progeny, der er et nationalt webbaseret stamtræprogram, der anvendes til registrering og opsporing af FH og andre arvelige hjertesygdomme.

Lipidklinikkerne kan her tilgå familiens stamtræ og samarbejde om familieopsporing og behandling, uanset hvor i landet familiemedlemmerne er bosat.

Konklusion

Ubehandlet FH er forbundet med mængfold øget risiko for præmatur debut af aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom. Risikoen reduceres markant ved tidlig diagnose og iværksættelse af forebyggende behandling.

Hovedparten af populationen med FH er fortsat ikke diagnosticeret, og kun en lille andel med LDL-kolesterol \geq 5 mmol/l bliver henvist til udredning for FH i lipidklinikkerne.

Forfatterne anbefaler derfor skærpet opmærksomhed på opsporing af FH og ved mistanke om FH henvisning til lipidklinikkerne til tidlig udredning.

Korrespondance Ann Bovin. E-mail: annbovin@gmail.com

Antaget 3. september 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. oktober 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V03240206

doi 10.61409/V03240206

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Familial hypercholesterolaemia

Familial hypercholesterolaemia (FH) is a monogenic hereditary disease with an estimated prevalence of 1:220-1:250 in Denmark; the majority have not yet been diagnosed. Untreated FH is associated with a considerably increased risk of premature cardiovascular disease. Early treatment significantly reduces risk, stressing the importance of early diagnosis and treatment initiation. General practitioners have a key role in screening and referring patients. Diagnosis, cascade screening, and treatment of FH are handled by Lipids Clinics. For FH, this review finds that initiation of treatment is recommended from age 7-10.

REFERENCER

1. Benn M, Watts F, Tybjaerg-Hansen A et al. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98098 individuals from the Copenhagen General Population, Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016;37(17):1384-94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw028>
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs273>
3. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3956-64. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1563>
4. Mundal L, Igland J, Ose L et al. Cardiovascular disease mortality in patients with genetically verified familial hypercholesterolemia in Norway during 1992 -2013. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(2):137-144. <https://doi.org/10.1177/2047487316676135>
5. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015;36(9): 560-5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu058>
6. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis*. 2005;180(1):155-60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.001>
7. National Institute of Health and Care Excellence. Familial hypercholesterolaemia: identification and management, clinical guideline, 2008 (updated 2019). www.nice.org.uk/guidance/cg71 (03. sep 2024)
8. Hedegaard BS, Bork CS, Klausen IC et al. A Danish nationwide study of individuals suspected of FH referred from general practice to lipid clinics: clinical characteristics, plasma lipoprotein(a) and final diagnosis. *Atherosclerosis*. 2022;355:144.
9. Hedegaard BS, Nordestgaard BG, Kanstrup HL et al. High lipoprotein(a) may explain one-quarter of clinical familial hypercholesterolemia diagnoses in Danish lipid clinics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(3):659-667. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad625>
10. Hedegaard BS, Bork CS, Kanstrup HL. Genetic testing increases the likelihood of a diagnosis of familial hypercholesterolaemia among people referred to lipid clinics: Danish national study. *Atherosclerosis*. 2023;373:10-16. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.003>
11. Khera AV, Won HH, Peloso GM et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.520>

12. Mortensen MB, Schmidt EB, Henriksen FL et al. Familiær hyperkolesterolaemi, 2024. <https://www.cardio.dk/familiaer-hyperkolesterolaemi-holdningspapir-2024> (03. sep 2024)
13. Krogh HW, Mundal L, Holven KB, Retterstøl K. Patients with familial hypercholesterolemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *Eur Heart J.* 2016;37(17):1398-405. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv602>
14. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2425-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>
15. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R et al. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(3):252-260. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.054>
16. Lundgaard AM, Kanstrup HL, Heitmann M, Bang LE. Familiær hyperkolesterolaemi. *Månedsskrift for almen praksis.* 2020;Jun-Jul:405-415. <https://www.maanedsskriftet.dk/files/pdf/12549.pdf> (03. sep 2024)
17. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016;57(11):1953-1975. <https://doi.org/10.1194/jlr.R071233>
18. Braamskamp MJAM, Kastelein JJP, Kusters DM et al. Statin initiation during childhood in patients with familial hypercholesterolemia: consequences for cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):455-456. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.021>
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
20. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
21. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende PCSK9-hæmmer til hyperlipidæmi, version 1.1, 2021. https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/sxddlomq/medicin%C3%A5dets_l%C3%A6gemiddelrek-_og_beh-vejl-_vedr-_pcsk9-h%C3%A6mmere_til_hyperlipid%C3%A6mi_-_version_1-1_adlegacy.pdf (03. sep 2024)
22. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende inclisiran til behandling af primær hyperkolesterolaemi eller kombineret dyslipidæmi, version 1.1, 2023. <https://medicinraadet.dk/media/p1rhvhjx/medicinraadets-lagemiddelrekommandation-og-behandlingsvejledning-vedr-pcsk9-haemmere-til-hyperlipidæmi-version-2-0.pdf> (03. sep 2024)
23. Herskind AM, Jeppesen DL, Andersen H et al. Arvelige hjertesygdomme hos børn, retningslinjer for håndtering af børn med arvelige hjertesygdomme, 2016. https://www.cardio.dk/media/com_reditem/files/customfield/item/6340/9c1fa005d845f4674ffb1be281bbd3089f858382.pdf (03. sep 2024)
24. Ademi Z, Watts GF, Pang J et al. Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2014;8(4):390-400. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.05.008>
25. Andersen GE. Hyper- and hyperlipoproteinemia in children at birth and at follow-up [disp]. FADL's Forlag, 1980
26. Skovby F, Micic S, Jepsen B et al. Screening for familial hypercholesterolemia by measurement of apolipoproteins in capillary blood. *Arch Dis Child.* 1991;66(7):844-7. <https://doi.org/10.1136/adc.66.7.844>
27. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E et al. Ten-year follow up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA.* 2014;312(10):1055-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.8892>
28. Marks D, Wonderling D, Thorogood M et al. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolemia. *BMJ.* 2002;324(7349):1303. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7349.1303>
29. Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram. Databasen for Familiær Hyperkolesterolaemi (DFH), 2023 <https://www.rkkp.dk/kvalitetsdatabaser/databaser/databasen-for-familiaer-hyperkolesterolaemi/> (03. sep 2024)
30. Dansk Cardiologisk Selskab. Appendix 28.1 Samarbejde mellem hospital og praksis, 2024. <https://www.cardio.dk/appendix-28-1-samarbejde-mellem-hospital-og-praksis-2024> (03. sep 2024)