

André R. Miserez und der Redaktionsausschuss der Taskforce Emerging Risk Factors der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (Edouard Battegay^a, Roger Darioli^b, Christian Graf^c, André R. Miserez^d, Walter Riesen^e, Brigitte Saner^f, Georg Schulthess^g)

Genetische Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten

Einleitung

Spezifische Gen-Varianten oder Gen-Defekte können das Risiko für die Entstehung einer Atherosklerose massiv fördern und damit auch die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen deutlich erhöhen. Zahlreiche Defekte wurden in Genen entdeckt, die beispielsweise am Cholesterin-Stoffwechsel beteiligt sind. Genetische Lipid-Stoffwechselstörungen führen typischerweise bei Männern bereits vor dem 55. bzw. bei Frauen vor dem 65. Altersjahr zu atherosklerotischen Ereignissen. Zu diesen Störungen zählen das familiär-defektive Apo B-100 (FDB), die familiäre Dysbetalipoproteinämie (FDL), die familiäre Hypercholesterinämie (FHC), die familiär-kombinierte Hyperlipidämie (FCH), die schweren polygenen Hypercholesterinämien sowie weitere seltene Erkrankungen. Eine frühzeitige Entdeckung und Behandlung dieser Hyperlipoproteinämien kann Myokardinfarkte verhindern. In Frühstadien können klinische Zeichen und Symptome fehlen. Wichtig ist deshalb die Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen. Eine molekulargenetische Analyse kann gewisse Störungen bestätigen oder ausschliessen und ist bei der Abklärung weiterer Familienmitglieder sehr hilfreich. Heutzutage können mehrere dieser Defekte (z.B. FDB, FDL und FHC) routinemässig auf molekularer Basis diagnostiziert werden, andere häufige Störungen (z.B. FCH) hingegen nicht.

Obwohl FDB, FDL und FHC relativ häufig vorkommen (bei ungefähr 0,7% der Allgemeinbevölkerung), ist die Wahrscheinlichkeit, bei einem Patienten ohne entsprechende Familienanamnese eine dieser Mutationen zu entdecken, doch relativ gering. Genetische Routine-Tests zur Erkennung dieser Lipid-Stoffwechselstörungen sind daher in einer unselektionierten Bevölkerungsgruppe nicht zu empfehlen. Bestehen dagegen eines oder mehrere der folgenden Zeichen, ist die Wahrscheinlichkeit, die Diagnose FDB, FDL oder FHC stellen zu können, sehr stark erhöht:

- Manifeste Atherosklerose bei Patient/Patientin oder bei erstgradigen Verwandten (Männer <55 Jahre, Frauen <65 Jahre);
- Erstgradig Verwandte von Patienten mit familiären Formen von Hyperlipoproteinämien;
- Tendinöse oder palmare Xanthome;
- Hypercholesterinämie (Cholesterin >8 mmol/l oder Triglyzeride >5 mmol/l) im Erwachsenenalter.

Ein Screening soll anhand der oben genannten familienanamnestischen und phänotypischen Untersuchungen erfolgen. Die Identifikation eines betroffenen Patienten ermöglicht dann bei weiteren betroffenen Familienmitgliedern eine Diagnose, bevor sich der Phänotyp manifestiert (Frühdiagnose). Die weitere Abklärung der Familie und die Frühdiagnose mit Hilfe genetischer Untersuchungen ist deshalb wichtig, weil bei mindestens der Hälfte der betroffenen Familienmitglieder schon vor dem 50. Lebensjahr Atherosklerose-bedingte fatale Komplikationen zu erwarten sind. Der molekulargenetische Nachweis erlaubt diese Frühdiagnose; die Durchführung ist nur einmal im Leben notwendig. Beim genetischen Nachweis der Störung muss allerdings durch den Spezialisten abgewogen werden, ob die individuelle Risikosituation des Patienten nur zu intensivierten phänotypischen Untersuchungen oder zur Behandlung führen soll.

^a Kantonsspital Basel
^b Polyclinique Médicale
 Universitaire Lausanne
^c Zürich
^d Kantonsspital
 Bruderholz
^e Kantonsspital St. Gallen
^f Olten
^g UniversitätsSpital Zürich

Korrespondenz:
 PD Dr. André R. Miserez
 Kardiovaskuläre Risikosprechstunde
 Medizinische Universitätsklinik
 Kantonsspital Bruderholz
 CH-4101 Bruderholz
 E-Mail: andre-r.miserez@unibas.ch

Wissenschaftliche Grundlagen

Spezifische Gen-Defekte können die Funktion der durch diese Gene kodierten Proteine derart stark beeinträchtigen, dass es zur Entwicklung einer ausgeprägten Atherosklerose kommt. Daneben wurde eine grosse Zahl von Gen-Varianten entdeckt, die die Funktion des durch sie determinierten Proteins lediglich modifizieren, aber ebenfalls zu einem statistisch signifikanten Anstieg des kardiovaskulären Risikos führen. Defekte in den Genen, die im *Cholesterin-Metabolismus* eine Rolle spielen (zum Beispiel Gene, die für das Apolipoprotein [Apo] B-100 [1, 2], das Apo E [3], den Low-density-Lipoprotein [LDL]-Rezeptor [4], die Lipoproteinlipase [5, 6], die lysosomale saure Lipase [7], die hepatische Lipase [8], ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) [9], die Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase [10] sowie das Apo AI/C-III/A-IV [11] kodieren) oder Gene, die Proteine des Sitosterol (ABCG5, ABCG8 [12]), Cholestanol- (Sterol 27-hydroxylase [13]), Glykosphingolipid- (α -Galactosidase [14]), *Glukose-* (Glucokinase-kodierende Gene [15]) oder des *Homocyst(e)in-Stoffwechsels* (Cystathionin- β) sowie der *Blutdruck-Regulation* (11 β -Hydroxylase [16], Aldosteronsynthase, epithelialer Natriumkanal, 11 β -Hydroxy-steroid-dehydrogenase [17]) kodieren, sind die Ursache für charakteristische atherosklerotische Komplikationen schon im Alter von unter 55 Jahren bei Männern und unter 65 Jahren bei Frauen (frühzeitige Atherosklerose).

Die meisten dieser genetischen Defekte treten selten auf. Einige Gen-Defekte zeichnen sich jedoch durch eine relativ hohe Prävalenz aus. Defekte in Genen, die am Lipid-Stoffwechsel beteiligt sind und die familiäre Hyperlipoproteinämien verursachen, stellen die mit Abstand häufigsten genetischen Erkrankungen dar, die unmittelbar zu einer frühzeitigen Atherosklerose führen. Bei Personen mit diesen Gen-Defekten ist das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bereits in jungen Jahren deutlich erhöht, und es kommt typischerweise zu einer frühzeitigen Atherosklerose. Zu den familiären Hyperlipoproteinämien zählen das familiär-defektive Apo B-100 (FDB), die familiäre Dysbetalipoproteinämie (FDL), die familiäre Hypercholesterinämie (FHC), die familiär-kombinierte Hyperlipidämie und schwere polygene Hypercholesterinämien. Frühzeitige Diagnose und Behandlung dieser Lipid-Stoffwechselstörungen können (ausser in den seltenen Fällen von Mutationen beider Allele) das Auftreten von Myokardinfarkten und Schlag-

anfällen mit oder ohne tödlichem Verlauf verhindern [18–23]. Eine möglichst frühzeitige Diagnose ist daher bei diesen Störungen wünschbar. Leider wird bei der Mehrzahl der von diesen therapierbaren Störungen betroffenen Personen keine korrekte Diagnose gestellt und keine bzw. nur eine unzureichende Therapie durchgeführt [24, 25]. FDB und FDL sind die Folge von Mutationen in den Genen für Apo B-100 oder Apo E. FHC ist die Folge von Mutationen im Gen, das für den LDL-Rezeptor kodiert. Der LDL-Rezeptor ist ein transmembranöses Molekül, das Apo B-100- und Apo E-tragende Lipoprotein-Partikel bindet. Bei allen drei Störungen (FDB, FDL, FHC) ist eine Verdachtsdiagnose anhand klinischer Zeichen möglich. Im Frühstadium fehlen jedoch in der Regel die typischen klinischen Zeichen, weshalb eine Unterscheidung und frühzeitige Diagnosestellung selten möglich ist [26, 27]. In diesen Fällen lassen sich FDB, FDL und FHC nur aufgrund des Nachweises von Mutationen im Apo B-100-, Apo E- bzw. im LDL-Rezeptor-Gen diagnostizieren.

Primär- und Sekundärprävention

Allgemeinbevölkerung

Die Prävalenz von FDB, FDL und FHC in der schweizerischen Allgemeinbevölkerung beträgt zusammen rund 0,7% [2, 26–28]. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb einer nicht selektionierten Bevölkerungsgruppe ein betroffenes Individuum zu identifizieren, ist daher trotz der hohen Prävalenz immer noch relativ gering. In einer nicht vorselektionierten Bevölkerungsgruppe, d.h. bei Fehlen einer entsprechenden Familienanamnese (erstgradig Verwandte mit einer Atherosklerose-bedingten Komplikation bei Männern vor dem 55. Lebensjahr oder bei Frauen vor dem 65. Altersjahr), klinisch-chemischer oder klinischer Zeichen einer angeborenen Fettstoffwechselstörung oder weiterer unabhängiger Risikofaktoren, sind genetische Tests zur Entdeckung von Lipid-Stoffwechselstörungen in der Allgemeinbevölkerung nicht kosteneffizient.

Weitere genetische Störungen, die eine frühzeitige Atherosklerose verursachen, sind entweder seltener (z.B. Lipoproteinlipase-Gen-Defekte), oder die zugrundeliegenden Gen-Defekte sind noch nicht vollständig aufgeklärt (z.B. familiär-kombinierte Hyperlipidämie). Die Identifizierung von Gen-Varianten (aufgrund ihrer hohen Prävalenz und oft geringeren funktionellen Auswirkungen

werden sie Polymorphismen genannt) kann helfen, das individuelle Atherosklerose-Risiko besser einzuschätzen. Innerhalb einer nicht selektionierten Bevölkerung sollten Tests, die lediglich diese Gen-Varianten direkt bestimmen, oder klinisch-chemische Analysen, die entsprechende Protein-Varianten messen, zur Zeit noch nicht durchgeführt werden.

Risikogruppen, Patienten und Familienangehörige

Screening von Risikopatienten

Besteht eine spezifische Familienanamnese (erstgradig verwandte Männer vor dem 55. Lebensjahr bzw. Frauen vor dem 65. Lebensjahr mit einer Atherosklerose-bedingten Komplikation oder mit einer vorzeitig aufgetretenen Atherosklerose) oder existieren klinisch-chemische oder klinische Zeichen einer familiären Hyperlipoproteinämie, steigt die Wahrscheinlichkeit drastisch, einen Patienten mit FDB, FDL oder FHC zu identifizieren. Die Identifizierung einer familiären Form der Hypercholesterinämie lässt das Risiko künftiger kardiovaskulärer Komplikationen präziser voraussagen. Familiäre Formen der Hypercholesterinämie führen unbehandelt zu kardiovaskulären Komplikationen, typischerweise vor dem Erreichen des 55. (Männer) bzw. 65. (Frauen) Lebensjahres. Genetische Tests zur Erkennung von FDB, FDL und FHC eröffnen in diesen Fällen die Möglichkeit einer präsymptomatischen Therapie zur Verhinderung von Atherosklerose-Komplikationen. Allerdings beruhen die derzeit geltenden Empfehlungen zur Behandlung von Hyperlipidämien auf der phänotypischen Ausprägung.

Screening bei Familienangehörigen von Risikopatienten

FDB und FHC werden autosomal-dominant, FDL autosomal-rezessiv vererbt. Deshalb unterliegen Familienmitglieder von Patienten mit diesen nachgewiesenen familiären Formen der Hypercholesterinämie einem hohen Risiko, ebenfalls betroffen zu sein: Bei Verwandten ersten Grades beträgt die Wahrscheinlichkeit z.B. 50%. Bei diesen Hochrisikopatienten bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität ist eine frühzeitige Diagnose durch ein molekulargenetisches Familien-Screening, gefolgt von einer entsprechenden Therapie, heute in vielen Ländern fester Bestandteil der ärztlichen Tätigkeit. Zur Evaluation des Risikos kardiovaskulärer Komplikationen ist die molekulare Diagnose oder zumindest eine Stammbaum-Analyse möglicherweise gar besser geeignet als die

Messung einzelner Risikofaktoren wie der Plasmacholesterin-Konzentration: So ist beispielsweise FDB – infolge der Anhäufung hoch atherogener kleiner und dichter LDL-Partikel [29] – mit einem massiv erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Bei einigen FDB-Patienten fehlen jedoch deutlich erhöhte Cholesterinkonzentrationen [27]. Trotzdem ist das Atherosklerose-Risiko dieser Patienten ähnlich hoch wie bei Patienten mit FHC [30].

In der Primärprävention empfiehlt sich ein genetisches Screening auf FDB, FDL und FHC vor allem bei Mitgliedern von Familien mit nachgewiesenen familiären Formen der Hypercholesterinämie, bei Personen mit einer Familienanamnese von frühzeitiger Atherosklerose sowie bei Personen mit stark erhöhten Plasmacholesterin-Konzentrationen (Gesamtcholesterin >8,0 bei Erwachsenen und 6,5 bei Kindern und Jugendlichen) [31] oder mit Xanthomen (Lipid-Einlagerungen in den Strecksehnen oder gelbliche Lipid-Einlagerungen in den Handlinien).

In der Sekundärprävention empfiehlt sich ein Screening auf FDB, FDL und FHC bei Männern oder Frauen, bei denen bereits atherosklerotische Veränderungen vor dem 55. bzw. vor dem 65. Lebensjahr vorhanden sind oder eine Hypercholesterinämie als Hinweis auf eine zugrundeliegende familiäre Form (Gesamtcholesterin >6,5 mmol/l) gefunden wird. Hier ist die Wahrscheinlichkeit, mittels genetischem Screening FDB bzw. FDL oder FHC zu identifizieren, ebenfalls hoch.

Wirtschaftlichkeit und Kostenerstattung

Klinische Endpunkt-Studien haben die Effizienz einer Therapie mit lipidsenkenden Statinen in der Primär- und Sekundärprävention aufgezeigt. Ziel der Identifizierung von Hochrisikopersonen ist daher die Prävention einer kardiovaskulär bedingten erhöhten Morbidität und Mortalität. Bei den familiären Formen der Hypercholesterinämie ist die medikamentöse Primärprävention der koronaren Herzkrankheit nicht nur wirksam, sondern auch kosteneffizient [32]. Der Gewinn an Lebensjahren ist am höchsten, wenn möglichst früh mit einer Behandlung begonnen wird (gewonnene Lebensjahre: 7 bei Männern, 9 bei Frauen, bei einem Therapiebeginn im Alter zwischen 16 und 24 Jahren) [33]. Frühzeitige Diagnostik und Therapie ist mit einer deutlich reduzierten koronaren Mortalität assoziiert. Die Zahl der Personen, die zu einem Screening

eingeladen werden müssen, um einen Patienten mit einer familiären Form der Hypercholesterinämie (FDB, FHC) aus der Allgemeinbevölkerung zu identifizieren, beträgt aufgrund von Hochrechnungen aus Grossbritannien rund 2300 [33]. Aufgrund schweizerischer Prävalenzdaten [2] dürfte diese Zahl in der Schweiz tiefer – bei ca. 700 – liegen. Wenn hingegen die Diagnose in einer Familie bereits bestätigt ist, reduziert sich die Zahl der Personen, die zu einem Screening eingeladen werden müssen, auf lediglich 2,6 [33]. Dieses Vorgehen (case tracing) ist also kosteneffizienter [33, 34].

Die gesamten Kosten für die Behandlung der Folgen der Atherosklerose wurden allein in den USA für das Jahr 1985 auf 86 Milliarden CHF geschätzt [25, 32–38]. Eine frühzeitige Identifizierung von präsymptomatischen Trägern und die anschliessende konsequente Therapie mit Verhinderung der Folgen der unbehandelten Atherosklerose sollte infolgedessen zu einer Senkung der Gesundheitskosten führen. In der Schweiz werden die Kosten für Tests, die die genetische Identifizierung der FDL erlauben, durch die Krankenversicherungen übernommen; bei anderen genetischen Tests (FDB, FHC usw.) ist dies bislang allerdings noch nicht der Fall.

Weitere Richtlinien

Gemäss den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erfüllen FDB, FDL und FHC die notwendigen Kriterien, um routinemässig gescreent zu werden [33, 39]. Aufgrund dieser Betrachtungen unterstützt die WHO Initiativen zur frühzeitigen Erkennung von familiären Formen der Hypercholesterinämie [24, 25]. In den Adult Treatment Panel (ATP)-III-Richtlinien des amerikanischen National Cholesterol Education Program [40] wird das Risiko, innerhalb der nächsten zehn Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, anhand des Framingham-Risiko-Scores ermittelt. Die höchste Risikokategorie besteht definitionsgemäss aus Personen mit einem 10-Jahres-Risiko über 20% und Plasma-LDL-Cholesterin-Konzentrationen über 3,4 mmol/l. Gemäss den ATP-III-Richtlinien sollten diese Personen mit lipidsenkenden Medikamenten behandelt werden. Allerdings trägt beispielsweise ein 45-jähriger Mann mit einer molekulargenetisch bestätigten familiären Form der Hypercholesterinämie allein aufgrund dieser Diagnose ein weit über 20prozentiges Risiko, innerhalb der nächsten zehn Jahre ein kar-

diovaskuläres Ereignis zu erleiden. In Übereinstimmung mit den ATP-III-Richtlinien sollten diese Personen deshalb mit lipidsenkenden Medikamenten behandelt werden. Um das 10-Jahres-Risiko zu ermitteln, ist die Familienanamnese und deren eingehende Analyse deshalb immer wichtig. Zusätzlich wird oft eine molekulargenetische Analyse zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss der Diagnose notwendig.

Literatur

- Soria LF, Ludwig EH, Clarke HRG, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:587–91.
- Miserez AR, Laager R, Chiodetti N, Keller U. High prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 in Switzerland. *J Lipid Res* 1994;35:574–83.
- Utermann G, Hees M, Steinmetz A. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. *Nature* 1977;269:604–7.
- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34–47.
- Yang WS, Nevin DN, Peng R, Brunzell JD, Deeb SS. A mutation in the promoter of the lipoprotein lipase (LPL) gene in a patient with familial combined hyperlipidemia and low LPL activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:4462–6.
- Ishimura-Oka K, Semenkovich CF, Faustinella F, Goldberg IJ, Shachter N, Smith LC, et al. A missense (Asp250 to Asn) mutation in the lipoprotein lipase gene in two unrelated families with familial lipoprotein lipase deficiency. *J Lipid Res* 1992;33:745–54.
- Seedorf U, Wiebusch H, Muntoni S, Christensen NC, Skovby F, Nickel V, et al. A novel variant of lysosomal acid lipase (Leu336->Pro) associated with acid lipase deficiency and cholesterol ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:776–8.
- Hegele RA, Little JA, Vezina C, Maguire GF, Tu L, Wolever TS, et al. Hepatic lipase deficiency. Clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics. *Arterioscler Thromb* 1993;13:720–8.
- Attie AD, Kastelein JP, Hayden MR. Pivotal role of ABCA1 in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis. *J Lipid Res* 2001;42:1717–26.
- Adimoolam S, Jin L, Grabbe E, Shieh JJ, Jonas A. Structural and functional properties of two mutants of lecithin-cholesterol acyltransferase (T123I and N228K). *J Biol Chem* 1998;273:32561–7.
- Daum U, Leren TP, Langer C, Chirazi A, Cullen Pritchard PH, et al. Multiple dysfunctions of two apolipoprotein A-I variants, apoA-I(R160L)Oslo and apoA-I(P165R), that are associated with hypoalphalipoproteinemia in heterozygous carriers. *J Lipid Res* 1999;40:486–94.
- Hubacek JA, Berge KE, Cohen JC, Hobbs HH. Mutations in the ATP-cassette binding proteins G5 (ABCG5) and G8 (ABCG8) causing sitosterolemia. *Hum Mutat* 2001;18:359–60.
- Segev H, Honigman A, Rosen H, Leitersdorf E. Transcriptional regulation of the human sterol 27-hydroxylase gene (CYP27) and promoter mapping. *Atherosclerosis* 2001;156:339–47.
- Ishii S, Nakao S, Minamikawa-Tachino R, Desnick RJ, Fan JQ. Alternative splicing in the alpha-galactosidase A gene: increased exon inclusion results in the Fabry cardiac phenotype. *Am J Hum Genet* 2002;70:994–1002.
- Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase – definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:697–702.

- 16 Chabre O, Portrat-Doyen S, Vivier J, Morel Y, Defaye G. Two novel mutations in splice donor sites of CYP11B1 in congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *Endocr Res* 2000;26:797–801.
- 17 Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Agarwal AK, White PC. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet* 1995;10:394–9.
- 18 The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
- 19 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301–7.
- 20 Sacks FM, Rouleau JL, Moye LA, Pfeffer MA, Warnica JW, Arnold JM, et al. Baseline characteristics in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial of secondary prevention in patients with average serum cholesterol levels. *Am J Cardiol* 1995;75:621–3.
- 21 Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998;279:1615–22.
- 22 The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
- 23 Yang JD, Feng G, Zhang J, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene and late-onset Alzheimer's disease in Han Chinese. *Neuroscience Letters* 2000;295:41–4.
- 24 World Health Organisation. First WHO consultation and report on familial hypercholesterolemia. Geneva: World Health Organisation, WHO/HGN/FH/CONS/98.7;1998. p. 1–45.
- 25 Defesche JC, Stephenson S, Kostner GM, et al. Second WHO consultation and report on familial hypercholesterolemia. Geneva: World Health Organisation, WHO/HGN/FH/CONS/99.2;1999. p. 1–23.
- 26 Miserez AR, Schuster H, Chiodetti N, Keller U. Polymorphic haplotypes and recombination rates at the LDL receptor gene locus in subjects with and without familial hypercholesterolemia who are from different populations. *Am J Hum Genet* 1993;52:808–26.
- 27 Miserez AR, Keller U. Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1719–29.
- 28 Miserez AR. Present and future significance of molecular genetic testing in familial forms of hypercholesterolemia. In: Defesche JC, Stephenson S, Kostner GM, et al, eds. Second WHO Consultation and Report on Familial Hypercholesterolemia. World Health Organization, Human Genetics Programme, Division of Noncommunicable Diseases. WHO/HGN/FH/CONS/99/2;2000. p. A14–6.
- 29 März W, Baumstark MW, Scharnagl H, Ruzicka V, Buxbaum S, Herwig J, et al. Accumulation of «small dense» low density lipoproteins (LDL) in a homozygous patient with familial defective apolipoprotein B-100 results from heterogenous interaction of LDL subfractions with the LDL receptor. *J Clin Invest* 1993;92:2922–33.
- 30 Tybjærg-Hansen A, Humphries SE. Familial defective apolipoprotein B-100: a single mutation that causes hypercholesterolemia and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1992;96:91–107.
- 31 Battagay E, Bertel O, Darioli R, Gutzwiler F, Keller U, Nigg C, et al. Empfehlungen 1999 zur Behandlungsindikation des Risikofaktors Cholesterin. *Schweiz Ärztezeitung* 2000;38:2139–43.
- 32 Goldman L, Goldman PA, Williams LW, Weinstein MC. Cost-effectiveness considerations in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia with medications. *Am J Cardiol* 1993;72:75–9D.
- 33 Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HAW. Cost-effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BJM* 2002;324:1–6.
- 34 Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995;15:369–90.
- 35 Goldman L, Weinstein MC, Goldman PA, Williams LW. Cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1991;265:1145–51.
- 36 McBride PE, Davis JE. Cholesterol and cost-effectiveness. Implications for practice, policy, and research. *Circulation* 1992;85:1939–41.
- 37 Vogel RA. Clinical implications of recent cholesterol lowering trials for the secondary prevention of coronary heart disease. *Am J Managed Care* 1997;3:83–92.
- 38 Reckless JPD. Management of lipid disorders and prevention of CHD – can we afford it? In: *Lipids – Current Perspectives*. London: Martin Dunitz Ltd.;1996.
- 39 Vogt TM. Risk assessment and health hazard appraisal. *Ann Rev Public Health* 1981;2:31–47.
- 40 U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 01–3670.