proLékaře.cz | 30.10.2026

Familiárna hypercholesterolémia a projekt MedPed FH

Familial hypercholesterolemia and project MedPed FH

Branislav Vohnout[1,2], Katarína Rašlová[2]
[1]Ústav výživy, Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií, SZU v Bratislave
[2]Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, SZU v Bratislave

Súhrn
Familiárna hypercholesterolémia (FH) je časté autosómovo dominantne dedičné ochorenie, ktoré je charakterizované zvýšenou hladinou LDL-cholesterolu, akcelerovanou aterosklerózou a predčasnou manifestáciou kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Veľké množstvo pacientov s týmto ochorením nevie o svojom postihnutí a nie sú adekvátne liečení. Cieľom projektu MedPed FH je aktívne vyhľadávanie pacientov s FH, kaskádový skríning u ich rodinných príslušníkov a následná adekvátna liečba a prevencia včasnej manifestácie KVO.

Kľúčové slová: familiárna hypercholesterolémia – ischemická choroba srdca – MedPed FH projekt

Summary
Familial hypercholesterolemia (FH) is a common autosomal dominant genetic disorder characterised by elevated LDL cholesterol levels, accelerated atherosclerosis and premature cardiovascular disease. Important proportion of patients with FH however are not aware about the disease and there are not properly treated. The vast majority of FH patients are unrecognised and not adequately treated. Aim of the MedPed FH project is to screen and treat patients with FH and thus to prevent premature cardiovascular disease.

Key words: coronary artery disease – familial hypercholesterolemia – MedPed FH project

✉ **doc. MUDr. Branislav Vohnout, PhD.** | branislav.vohnout@szu.sk | www.szu.sk
Doručené do redakcie | Received 3. 5. 2019
Prijaté po recenzii | Accepted 20. 5. 2019

Úvod

Familiárna hypercholesterolémia (FH), najčastejšie geneticky podmienené ochorenie spôsobujúce predčasné kardiovaskulárne ochorenie a smrť, je charakterizovaná výrazne zvýšenou hladinou celkového a LDL-cholesterolu (LDL-C), akcelerovanou aterosklerózou a predčasnou manifestáciou kardiovaskulárnych ochorení [1]. Ako prvý opísal koncom 30. rokoch minulého storočia familiárnu hypercholesterolémiu nórsky lekár Carl Müller ako ochorenie charakterizované šľachovou xantomatózou, vysokou hladinou cholesterolu, infarktom myokardu v mladom veku a familiárnym výskytom [2]. FH je spôsobená zníženým vychytávaním LDL-C cestou LDL-receptorov na povrchu buniek, čo vedie k zvýšenej hladine LDL-C v krvi [1,3], pričom za objav LDL-receptoru [4] boli Michael S. Brown a Joseph L. Goldstein v roku 1985 ocenení Nobelovou cenou za medicínu.

Názov familiárna hypercholesterolémia sa používa spoločne pre autozómovo dominantne podmienené hypercholesterolémie spôsobené mutáciami v súčasnosti 3 známych génov, ktoré sa podieľajú na LDL-receptorom sprostredkovanom metabolizme LDL-C: génu pre LDL-receptor (tzv. LDLR-mutácie, identifikovaných > 1 200 rôznych mutácií, tvoria väčšinu FH), génu pre apolipoproteín B (mutácia Arg3500Gln, pre ktorú sa používa aj názov Familiárny Defektný apoB100 – FDB) a génu pre proproteín konvertázu subtilizin/kexin 9 (PCSK9, podieľ na FH do 1 %) [3,5]. Na Slovensku sú mutácie LDL-receptora zodpovedné za 86,4 % geneticky potvrdených prípadov FH [6]. Zastúpenie FDB medzi pacientmi s klinickou diagnózou FH je v rámci európskych krajín veľmi rôznorodé, v rozmedzí 0–11 % [7]. V niektorých populáciách s FH mali pacienti s geneticky preukázaným FDB menej závažný klinický fenotyp ako ostatní pacienti

proLékaře.cz | 30.10.2026

s FH [3,8], avšak určitá variabilita klinického fenotypu existuje nielen medzi jednotlivými génmi, ale aj medzi rôznymi mutáciami rovnakého génu. V závislosti od klinických/biochemických kritérií výberu sa v nezanedbateľnom množstve klinicky diagnostikovaných pacientov s FH neidentifikuje žiadna zo známych mutácií, možno preto predpokladať úlohu aj ďalších potenciálnych génov zodpovedných za FH, známa je tiež v malom počte rodín aj autosomálne recesívna forma FH [9].

Klinický obraz FH

Heterozygótna forma FH, pri ktorej postihnutý jedinec dedí jeden defektný gén od jedného rodiča a druhý, normálny, od druhého rodiča, sa vyskytuje vo väčšine populácií vo frekvencii 1 : 200–500 [3]. Celkový cholesterol u neliečených dospelých sa zvyčajne pohybuje v rozmedzí 8–15 mmol/l, LDL-C 5–10 mmol/l so zvyčajne normálnou hladinou triglyceridov a normálnou alebo zníženou hladinou HDL-cholesterolu [3,10]. Patognomickým znakom FH je nález cholesterolových depozitov vo forme šľachových xantómov. Predilekčnými miestami výskytu šľachových xantómov sú Achillove šľachy, šľachy extenzorov rúk a lakťov [11]. Výskyt veľkých, ľahko identifikovateľných šľachových xantómov je v súčasnosti vďaka liečbe statínmi skôr raritou a neprítomnosť šľachových xantómov u pacienta nevylučuje FH. Nález arcus lipoides corneae alebo xanthelasma palpebrarum nie je špecifický pre FH a v súvislosti s FH ich zvažujeme len u mladých pacientov.

Pacienti s FH sú celoživotne od narodenia exponovaní zvýšenými hladinami LDL-C, čo vedie k zvýšenému celoživotnému riziku kardiovaskulárnych ochorení. Preto aj súčasné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (European Society of Cardiology – ESC) a Európskej aterosklerotickej spoločnosti (European Atherosclerosis Society – EAS) zaraďujú pacientov s FH automaticky do skupiny s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (v prípade, že ide o pacienta s FH a kardiovaskulárnou príhodou, je samozrejme hodnotený ako veľmi vysoko rizikový pacient), bez ohľadu na prítomnosť ostatných rizikových faktorov a riziko SCORE [12,13].

Klinicky manifestná ischemická choroba srdca (ICHS) sa zvyčajne vyskytuje v priemernom veku 45–48 rokov u mužov a vo veku 55–58 rokov u žien [14]. Riziko prekonania infarktu myokardu (IM) vo veku do 30 rokov u neliečeného muža s heterozygótnou FH (heFH) je asi 5 %, do 50 rokov 50 % a vo veku do 60 rokov 85 %. U žien je toto riziko 1 % do 30 rokov, 15 % do 50 rokov a 50 % do 60 rokov [15]. Prevalencia ICHS u osôb s FH podľa nedávno publikovanej veľkej populačnej dánskej štúdie bola 33 %, pričom polovica pacientov s FH nebola liečená statínom [16]. Riziko ICHS pacientov s FH, ktorí neboli liečení statínom, bolo 13-krát vyššie v porovnaní s osobami bez FH. Pacienti s FH liečení statínom mali toto riziko 10-krát vyššie, čo svedčí o nedostatočnej dávke statínu, respektíve o neskorom začatí takejto liečby. Toto potvrdzujú aj výsledky sledovaní z viacerých krajín, ktoré ukázali, že veľké množstvo pacientov s FH nevie o svojom ochorení a aj tí, u ktorých bola diagnóza FH stanovená, často nie sú adekvátne liečení [3,17,18].

Neliečení pacienti s homozygótnou formou FH dosahujú kumulatívne hladiny LDL-C zodpovedajúce hladine muža bez FH vo veku 55 rokov (hranica pre rozvoj ICHS) už v detskom, resp. adolescentnom veku, neliečení heterozygoti s FH vo veku 35 rokov (a teda o až 20 rokov skôr). Táto veková hranica sa v závislosti od veku začiatku a intenzity liečby statínom môže zvýšiť u liečených pacientov na hranice porovnateľné s osobami bez FH (schéma, s. 10).

Pri homozygótnej forme FH dedí postihnutý jedinec defektný gén (alebo kombináciu 2 rôznych génov – *LDLR, FDB* alebo *PCSK9)* od oboch rodičov, preto aj postihnutie je ťažšie. Celkový cholesterol (Total Cholesterol – T-C) u postihnutého nadobúda hodnoty > 15 mmol/l, nezriedka aj okolo 30 mmol/l. LDL-C je cca 4 až 5-násobne vyšší ako u zdravého jedinca. ICHS sa u týchto pacientov manifestuje v útlom detstve a bez liečby títo jedinci často zomierajú na kardiovaskulárnu príhodu do 20. roku života. Prevalencia homozygótnej formy FH sa dlhodobo odhadovala na približne 1 : 1 000 000 [3], zdá sa však, že sa reálne môže vyskytovať významne častejšie, na úrovni 1 : 160 000–300 000 [19].

Diagnostika a liečba FH

Kritéria používané na identifikáciu FH zahŕňajú biochemické ukazovatele (T-C a LDL-C), prítomnosť šľachových xantómov a rodinnú alebo osobnú anamnézu predčasného výskytu ICHS. Všeobecne akceptované a využívané sú 3 diagnostické schémy. Takzvané Simon-Broome diagnostické kritériá (tab. 1, s. 10) [20], hodnotia hladiny T-C a LDL-C, prítomnosť šľachových xantómov aj u prvo- a druhostupňových príbuzných, pozitívnu rodinnú anamnézu a dôkaz mutácie spôsobujúcej FH. US MedPed kritériá [21] využívajú pre určenie diagnózy FH hladinu cholesterolu v závislosti od veku a stupňa príbuznosti k probandovi (tab. 2, s. 11). Holandské kritériá [3] určujú diagnózu na základe zhodnotenia širšieho spektra znakov, ktoré zahŕňajú preverenie rodinnej záťaže, osobnej anamnézy, vyšetrenie LDL-C pacienta i jeho fyzikálne vyšetrenie a analýzu DNA. Výsledok každej kategórie sa oboduje a na základe konečného bodového súčtu sa určuje definitívna, pravdepodobná alebo možná diagnóza (tab. 3, s. 11). Aj keď genetická diagnostika nie je pre diagnostiku a následnú liečbu FH bezpodmienečne nutná, môže významne pomôcť pri správnom klinic-

proLékaře.cz | 30.10.2026

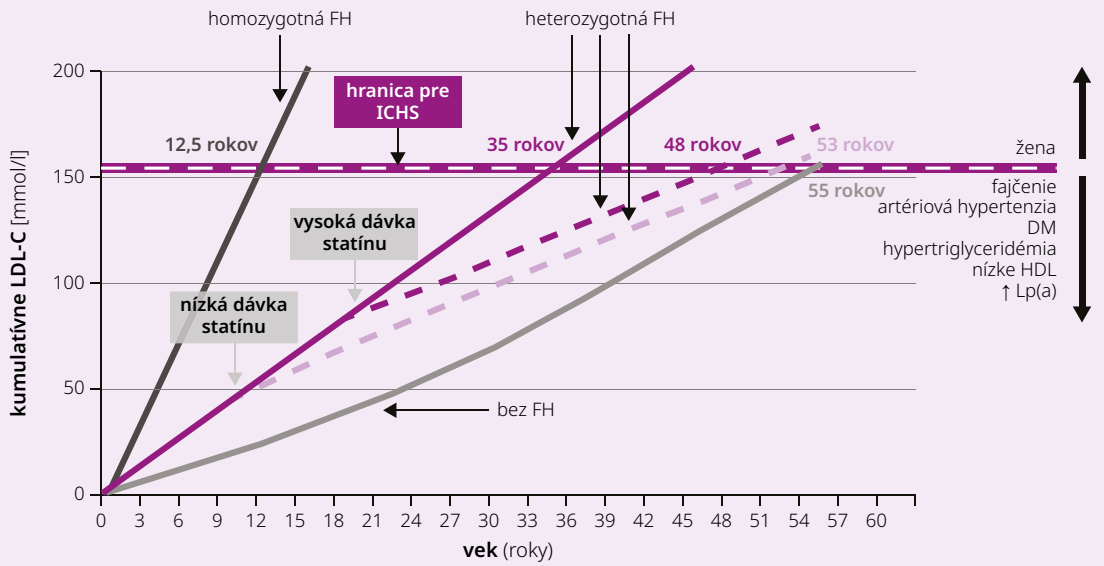
kom rozhodovaní o liečbe pacientov, ktorí nemajú jednoznačnú klinickú manifestáciu FH [22].

Liečba pacienta s FH vyžaduje zvyčajne vysoké dávky potentných statínov (atorvastatín 80 mg alebo rosuvastatín 40 mg), často aj v kombinácii s ezetimibom. Aj napriek takejto liečbe však u časti pacientov nie je možné dosiahnuť cieľové hladiny LDL-C a takýto pacienti sú vhodnými kandidátmi na liečbu inhibítormi PCSK9 alebo lipoproteínovou aferézou. Cieľové hodnoty LDL-C sú u pacientov s FH v primárnej prevencii zhodné s hodnotami LDL-C pre vysoké kardiovaskulárne riziko, ak ide o pacienta s FH po prekonaní kardiovaskulárnej príhody, tak ide o cieľové hodnoty LDL-C pre veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko. Možnosť liečby pacientov s FH pomocou inhibície PCSK9 je na Slovensku limitovaná indikačnými kritériami (pozri platné obmedzenia), avšak je možná (na rozdiel od non-FH pacientov) aj u pacientov s FH v primárnej prevencii.

Projekt MedPed FH na Slovensku

Vyhľadávaniu a liečbe pacientov s FH sa celosvetovo venuje projekt MedPed FH (Make Early Diagnosis – Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees), ktorý funguje už viac ako 10 rokov aj na Slovensku (www.medpedfh.sk). Vyhľadávanie pacientov v tomto projekte prebieha metódou kaskádového skríningu v rodinách probanda, čo umožňuje ekonomicky najefektívnejšie vyhľadávanie postihnutých jedincov a ich následnú liečbu. Vzhľadom na auto-

Schéma | Kumulatívne riziko LDL-C. Upravené podľa [3]



Tab. 1 | Diagnostické kritériá podľa Simon-Broome registra. Pre istú diagnózu musia byť splnené kritériá v bodoch 1 a 2 alebo 1 a 3; pre pravdepodobnú diagnózu kritériá v bodoch 1 a 4 alebo 1 a 5

1.	hladina celkového cholesterolu a LDL cholesterolu		
	vek	T-C	LDL-C
	> 16 rokov	> 6,7 mmol/l	> 4 mmol/ l
	< 16 rokov	> 7,5 mmol/l	> 4,9 mmol/ l
	normálne hladiny triglyceridov, neprítomnosť sekundárnych príčin hyperlipoproteinémie		
2.	šľachové xantómy u pacienta alebo jeho prvostupňových a druhostupňových príbuzných		
3.	dôkaz mutácie LDL-receptora alebo familárneho defektného apoB100		
4.	pozitívna osobná alebo rodinná anamnéza IM do veku 60 rokov		
5.	výskyt hypercholesterolémie > 7,5 mmol/l u 1- a 2-stupňových príbuzných		

T-C – celkový cholesterol / Total Cholesterol **LDL-C** – LDL cholesterol
Dostupné z WWW: <http://www.heartuk.org.uk/HealthProfessionals/downloads/05_advice_and_information/HUK_AS04_Diagnostic.pdf)>.

proLékaře.cz | 30.10.2026

sómovo dominantný typ prenosu je pravdepodobnosť postihnutia prvostupňových príbuzných (rodičia, súrodenci, deti) pacienta s heFH 50 %, pravdepodobnosť pre druhostupňových a treťostupňových je 25 % a 12,5 %. Po stanovení diagnózy FH u probanda (prvý člen rodiny so zisteným ochorením) je potrebné zabezpečiť vyšetrenie lipidového spektra u všetkých prvostupňových príbuzných. Následne aj u tých príbuzných, u ktorých FH potvrdíme, vyšetríme všetkých jeho prvostupňových príbuzných.

V prípade klinického podozrenia na FH možno kontaktovať najbližšie MedPed FH centrum, ktoré môže zabezpečiť adekvátnu diagnostiku a liečbu pacienta a jeho rodinných príslušníkov (www.medpedfh.sk).

MedPed postup je pre FH vhodný z viacerých dôvodov [21]:

- FH má relatívne vysokú prevalenciu, pričom metabolická porucha spôsobuje, že títo pacienti majú veľmi frekventnú včasnú aterosklerózu, a teda predstavujú závažný zdravotnícky problém.
- Hĺbka a šírka vedomostí z genetiky, molekulárnej biológie a charakteristika a klinické následky FH poskytujú významný vedecký materiál a dôvody pre Med – Ped FH.
- Relatívne dlhá latentná perióda do manifestácie klinických následkov FH poskytuje dostatok času na stanovenie diagnózy a zavedenie preventívnych postupov.
- Dostupnosť odborníkov a vhodných diagnostických testov, ktoré obvykle zahŕňajú odber krvi na biochemické alebo genetické vyšetrenia.
- Dostupnosť akceptovateľných a efektívnych na dôkazoch založených intervenčných stratégií.
- Možnosti podpory a informovania pacientov, rodiny a lekárov prvého kontaktu.
- MedPed FH vytvára trvalý register postihnutých osôb, ktorý poskytuje dôležité zdravotnícke a medicínske informácie.

Tab. 2 | US MedPed kritériá pre diagnostiku FH na základe hladiny T-C v mmol/l. Upravené podľa [21]

vek	stupeň príbuznosti k probandovi			všeobecná populácia
	1.	2.	3.	
> 20	5,7	5,9	6,2	7,0
20–29	6,2	6,5	6,7	7,5
30–39	7,0	7,2	7,5	8,8
< 40	7,5	7,8	8,0	9,3

Tab. 3 | Holandské kritériá (Dutch Lipid Clinic Network Criteria) pre klinickú diagnostiku FH

	kritériá	skóre
rodinná anamnéza	prvostupňový príbuzný s predčasným ochorením koronárnych tepien alebo hladinou LDL > 95 %	1
	prvostupňový príbuzný so šľachovými xantómamy alebo dieťa do 18. roku s hladinou LDL > 95 %	2
klinický obraz	predčasná ICHS	2
	predčasné cerebrovaskulárne ochorenie alebo periférne vaskulárne ochorenie	1
fyzikálne vyšetrenie	šľachové xantómy	6
	arcus lipoides corneae pred vekom 45 rokov	4
LDL-C	> 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
definitívne FH		> 8
pravdepodobne FH		6–8
možná FH		3–5
žiadna diagnóza		< 3

proLékaře.cz | 30.10.2026

Keďže familiárna hypercholesterolémia spĺňa všetky kritéria pre populačný skríningový program, Svetová zdravotnícka organizácia vydala na základe skúseností projektu MedPed v roku 1999 správu s praktickými odporúčaniami pre identifikáciu, liečbu a dlhodobé sledovanie pacientov s FH, pričom významnou súčasťou tejto správy je odporučenie použitia kaskádového skríningu v identifikácii pacientov s FH [14].

Záver

Familiárna hypercholesterolémia je geneticky podmienené ochorenie spojené so zvýšenými hladinami LDL-C a predčasným výskytom kardiovaskulárnych ochorení. Napriek tomu je toto ochorenie často nediagnostikované a nedostatočne liečené. Liečba vysokými dávkami potentných statínov, spolu s ezetimibom a prípadne aj s inhibítorom PCSK9, výrazne redukuje riziko spojené s FH.

Literatúra

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. McGraw-Hill; New York 1995: 1981–2030. ISBN 978–0079098269.

2. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolaemia, angina pectoris. Acta Med Scand 1938; 89: 75–84. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0954–6820.1938.tb19279.x>.

3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. [European Atherosclerosis Society Consensus Panel]. 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): 3478–3490a. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht273>.

4. Brown MS, Ho YK, Goldstein JL. The low-density lipoprotein pathway in human fibroblasts: relation between cell surface receptor binding and endocytosis of low-density lipoprotein. Ann N Y Acad Sci. 1976; 275:244–257.

5. Gabcova-Balaziova D, Stanikova D, Vohnout B et al. Molecular-genetic aspects of familial hypercholesterolemia. Endocr Regul 2015; 49(3):164–181.

6. Gabcova D, Vohnout B, Stanikova D et al. The molecular genetic background of familial hypercholesterolemia: data from the Slovak nation-wide survey. Physiol Res 2017; 66(1): 75–84.

7. Gašparovič J, Bašistová Z, Fábryová Ľ et al. Familial Defective Apolipoprotein B-100 in Slovakia. Are Differences in Prevalence of FDB Explained by Ethnicity? Atherosclerosis 2007; 194(2): e95-e107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.10.015>.

8. Vohnout B, Raslova K, Gasparovic J et al. Lipid levels and their genetic regulation in patients with familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B-100: the MEDPED Slovakia Project. Atherosclerosis Suppl 2003; 4(3 Suppl): 3–5. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/S1567–5688(03)00023–0>.

9. Zuliani G, Arca M, Signore A et al. Characterization of a new form of inherited hypercholesterolemia: familial recessive hypercholesterolemia. Arterioscl Thromb Vasc Biol 1999; 19(3): 802–809.

10. Hovingh GK, Davidson MD, Kastelein JJ et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2013; 34(13): 962–971. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht015>.

11. Thompson GR. Familial hypercholesterolemia. In: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J. Lipoproteins in health and disease. London 1999: 675–692. ISBN 978–0340552698.

12. Piepoli M, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.

13. Catapano A, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Assocciation for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis 2016; 253: 281–344. Dostupné z DOI: <.http://doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018>.

14. World Health Organization: Familial hypercholesterolemia – report of a second WHO Consultation. World Health Organization: Geneva, Switzerland 1999 (WHO publication No. WHO/HGN/FH/CONS/99.2). Dostupné z WWW: <http://www.who.int/iris/handle/10665/66346>.

15. Illingworth DR, Duell PB, Connor WE. Disorders of lipid metabolism. Endocrinology and Metabolism 1995: 1315–1405.

16. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(11): 3956–3964. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012–1563>.

17. Vohnout B, Fábryová Ľ, Klabník A et al. Treatment pattern of familial hypercholesterolemia in Slovakia: Targets, treatment and obstacles in common practice. Atherosclerosis 2018; 277: 323–326. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.857>.

18. Vrablik M, Raslová K, Vohnout B et al. Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry. Atherosclerosis 2018; 277:355–361. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.20 8.08.008>.

19. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. [European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia]. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014; 35(32): 2146–2157. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274>.

20. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. Am J Epidem 2004; 160(5): 407–420. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh236>.

21. Williams RR, Schumaker C, Barlow G et al. Documented need for more effective diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia according to data from 502 heterozygotes in Utah. Am J Cardiol 1993: 72(10): 18D–24D.

22. Vohnout B, Gabčová D, Hučková M et al. Genetic testing of familial hypercholesterolemia in a real clinical setting. Wien Klin Wochenschr 2016; 128(23–24): 916–921. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00508–016–1053–2>.