

Databasen for familiær hyperkolesterolæmi (DFH)

Implementeringskonference 6/10-2020



Oversigt

- Baggrund for databasen
- Om familiær hyperkolesterolæmi (FH)
- Datakilder
- Populationer
 - Grundpopulation
 - Population, der bør henvises til udredning for FH
 - Population med FH diagnose
- Indikatore

Databasen for familiær hyperkolesterolæmi (DFH)

- Klinisk kvalitetsdatabase med sundhedsfaglig data om patienter med familiær hyperkolesterolæmi (FH)
- Der er i satspuljeaftalen fra sundhedsministeriet for 2017-2020 aftalt at afsætte midler til at styrke indsatsen for FH og etablere et nationalt register
- Formålet er at monitorere
 - Diagnosticering og opsporing af patienter med FH
 - Behandling og familieudredning
 - og dermed højne kvaliteten af behandlingen og mindske risikoen for sygdom

Faglig styregruppe i etableringsfasen

- Henning Bundgaard, professor, overlæge, Rigshospitalet
- Ole Havndrup, overlæge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Martin Snoer, overlæge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Lia E. Bang, overlæge, Rigshospitalet
- Finn Lund Henriksen, overlæge, Odense Universitetshospital
- Helle Kanstrup, overlæge, Aarhus Universitetshospital
- Ib Christian Klausen, overlæge, Regionshospitalet Viborg
- Erik Berg Schmidt, professor, overlæge, Aalborg Universitetshospital
- Merete Heitmann, overlæge, Bispebjerg Hospital
- Kristian Korsgaard Thomsen, overlæge, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg
- Børge Nordestgaard, professor, overlæge, Herlev-Gentofte Hospital
- Flemming Skovby, professor, overlæge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Charlotte Kruse, sygeplejerske, Rigshospitalet
- Lotte Hessing Kobbegaard, sygeplejerske, Aalborg Universitetshospital
- Lis Thomsen, sygeplejerske, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg
- Thomas Krusenstjerna-Hafstrøm, Afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital
- Allan Meldgaard Lund, overlæge, Rigshospitalet
- 2 patientrepræsentanter

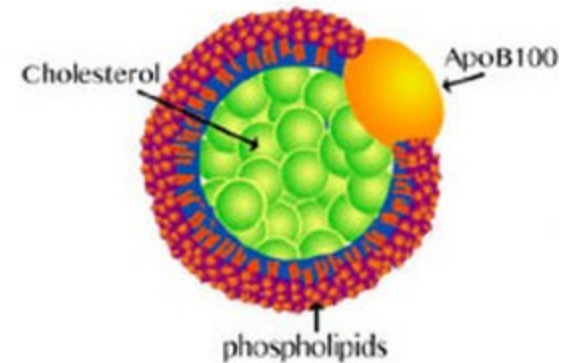
Dokumentalister

Jakob Solgaard Jensen, reservelæge, Rigshospitalet

Martin Bødtker Mortensen, 1.reservelæge, Aarhus Universitetshospital

Familiær hyperkolesterolæmi

- Familiær hyperkolesterolæmi (FH) er en genetisk tilstand, som er forbundet med svært forhøjet LDL-kolesterol
- Ubehandlet kan det føre til udbredt artereosklerotisk hjerte-kar sygdom i ung alder og til tidlig uventet hjertedød
- Undersøgelser har vist at tilstanden er langt hyppigere end tidligere antaget
- Arteroesclerotisk hjerte-kar sygdom kan forebygges ved tidlig opsporing og behandling



Genetik

- FH nedarves autosomt dominant
 - Hetrozygot form med sygdomsbærende gen fra én forælder
 - Homozygot form med sygdomsbærende gen fra to forældre
- Vi kender ca. 1200 mutation i LDL, APO-B og PCSK9 generne
- Der kan påvises en mutation i 60-70% hos pt. mistænkt for FH
- FH er til stede fra fostertilværelsen, men kan påvirkes af andre faktore



FH og arterosklerotisk hjerte-kar sygdom

- Arteriosklerose forårsages af aflejringer af ApoB-holdige kolesterolpartikler i arterier
- Højt kolesterol er derfor en markant risikofaktor for udvikling af arterosklerotisk hjerte-kar sygdom
- Den langvarige eksponering siden foster tilværelsen medfører, at personer med ubehandlet FH har flere fold højere risiko



FH og arterosklerotisk hjerte-kar sygdom

- Omkring halvdelen af mænd med ubehandlet FH får blodprop i hjertet før 50 års alderen, hos kvinder ca. 30% før 60 års alderen.
- Det er en ca. 13 gange øget risiko for myokardieinfarkt i forhold til baggrundsbefolkningen
- Patienter med mutationer i LDL-R og APO-B får AMI 9-13 år tidligere end personer uden sådan en mutation
- Et nyere dansk befolkningsstudie har vist, at 33 % af personer med sikker og sandsynlig FH og med en gennemsnitsalder på 58-59 år allerede har udviklet tidlig arterosklerotisk hjertekarsygdom
- Studiet viste også, at kun 48 % af personerne med sikker og sandsynlig FH er i behandling med kolesterolsænkende medicin

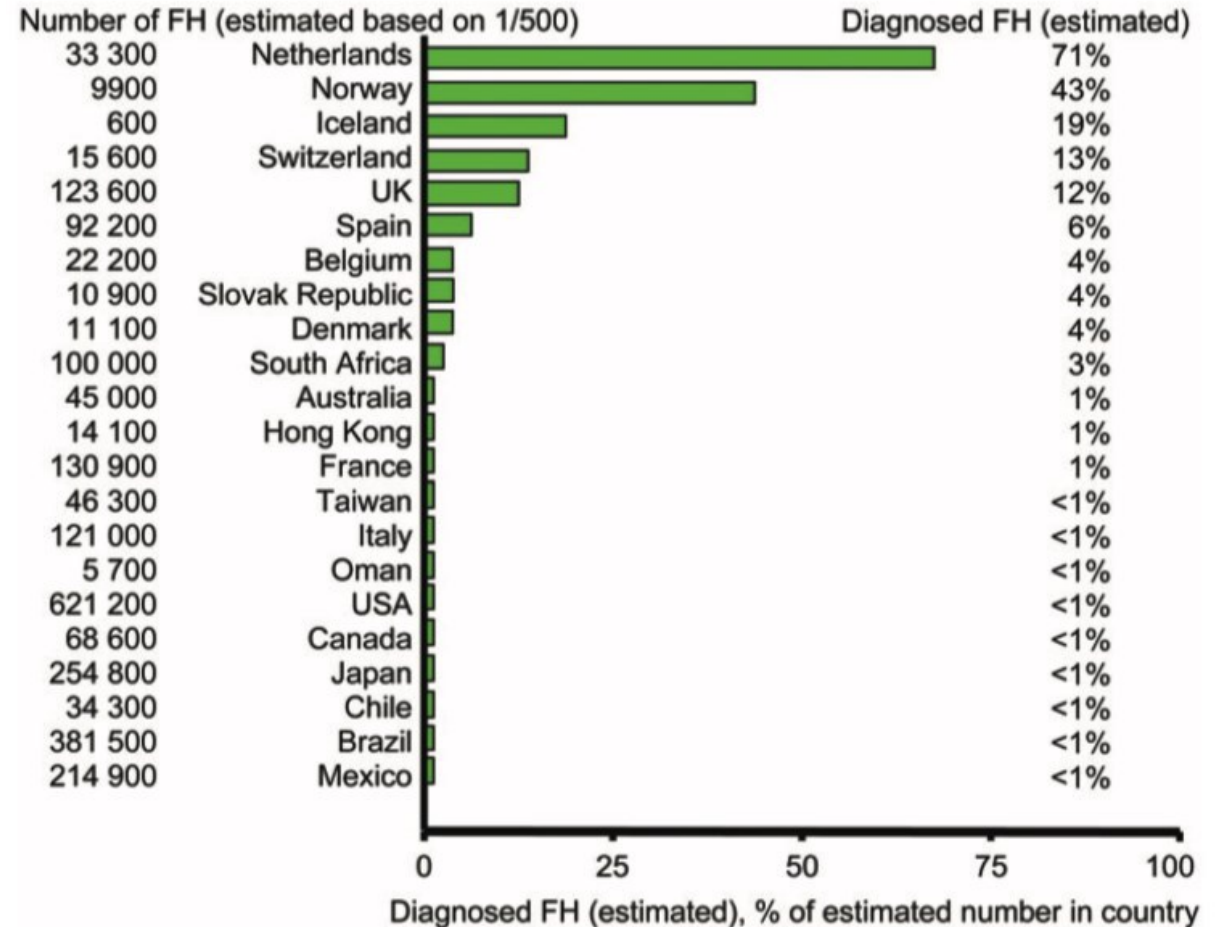
Forekomst af familiær hyperkolesterolæmi

- I flere nyere befolkningsundersøgelser er prævalensen af heterozygot FH 1:200-1:250
- I Danmark er der formentlig omkring 25.000 personer med FH, heraf 5-6000 børn i alderen 0-18 år.
- Man anslår at omkring 13-16% af patienter med FH er diagnosticeret på nuværende tidspunkt, blandt børn ca. 4-7%
- Homozygot FH er yderst sjælden med forventet prævalens på ca. 5:1.000.000, svt. 25-30 patienter i Danmark

Screening

- Nye tilfælde med FH findes oftest ved
 - screening i almen praksis
 - undersøgelse for anden lidelse
 - indlæggelse for aterosclerotisk hjertesygdom.
- De fleste vil blive fundet i almen praksis
- En praksis med 1600 patienter vil have 6-8 tilknyttet med FH

Opsporing af familiær hyperkolesterolæmi i forskellige lande.



Nordestgaard et al. Eur Heart J. 2013.

Boks 1: Hvornår skal FH mistænkes?

- LDL-kolesterol > 5,0 mmol/l hos voksne
- LDL-kolesterol > 4,0 mmol/l ved alder < 18 år
- Højt kolesteroltal i familien
- Aterosklerotisk hjertekarsygdom hos yngre person
- Tidlig forekomst af aterosklerotisk hjertekarsygdom i familien

Fra Dansk Cardiologisk Selskabs holdningspapir om Familiær hyperkolesterolæmi, 2019

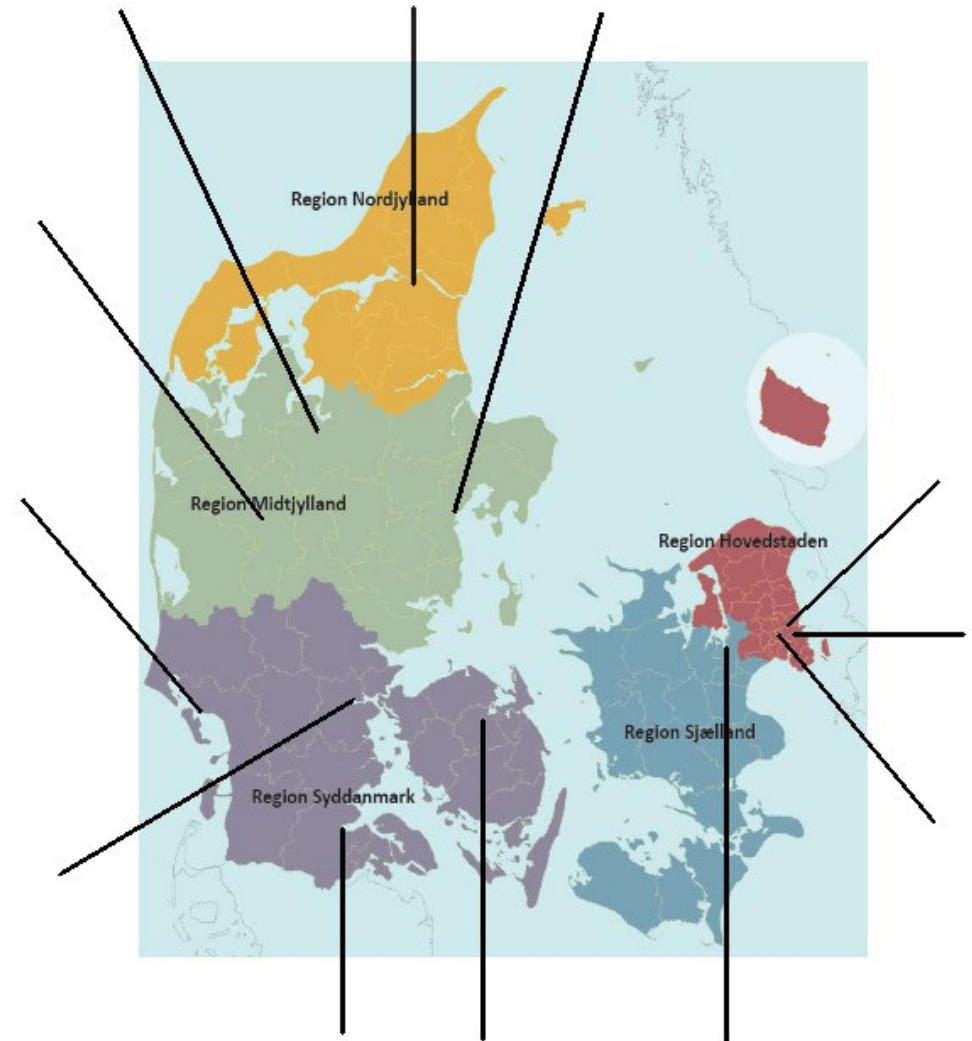
DIAGNOSE	POINT
Definitiv FH	>8
Sandsynlig FH	6-8
Mulig FH	3-5
Ikke-sandsynlig FH	<3

Boks 3: Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCN) for Familiær Hyperkolesterolæmi

Kriterie	Score	Patient score
FAMILIEHISTORIE		
Førsteledsslægtning med kendt præmatur hjertekarsygdom (mænd < 55 år, kvinder < 60 år)		
ELLER	1	
Førsteledsslægtning med kendt LDL-kolesterol > 95. percentil for alder og køn		
Førsteledsslægtning med senexantomer og/eller arcus cornealis		
ELLER	2	
Børn < 18 år med LDL-kolesterol > 95. percentil for alder og køn		
KLINISK ANAMNESE		
Præmatur koronararteriesygdom (mænd < 55 år, kvinder < 60 år)	2	
Præmatur cerebral eller perifer arteriesygdom (mænd < 55 år, Kvinder < 60 år)	1	
OBJEKTIV UNDERSØGELSE		
Senexantomer	6	
Arcus cornealis før 45-årsalderen	4	
LDL-kolesterol (mmol/l) – UBEHANDLET		
LDL-kolesterol ≥ 8,5	8	
LDL-kolesterol 6,5-8,4	5	
LDL-kolesterol 5,0-6,4	3	
LDL-kolesterol 4,0-4,9	1	
DNA-analyse Sygdomsassocieret mutation påvist i LDL-receptorgenet, ApoB genen eller PCSK9 genen	8	
PATIENTENS SAMLEDE SCORE		

Organisering af FH i Danmark

- Familieopsporing, udredning og behandling er forankret i lipidklinikkerne
- Der er 10-15 lipidklinikker i DK
- Lipidklinikkerne kan samarbejde på tværs af landet med Progeny databasen, hvor familierne får tegnet stamtræ
- Nogle steder følges børn hos pædiaterne, andre steder i lipidklinikkerne
- Vi ved ikke meget om, hvordan FH håndteres i almen praksis



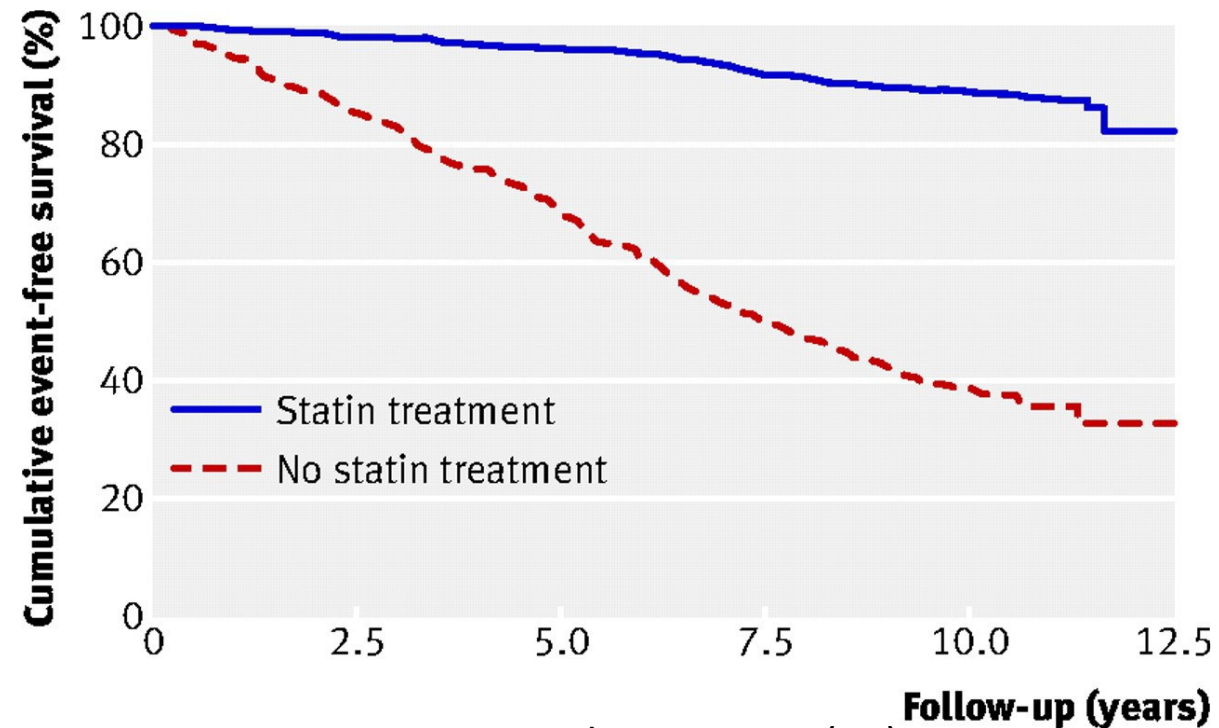
Familieudredning og kaskadescreening

- FH nedarves autosomt dominant. Så biologiske forældre, børn og søskende har 50% risiko for at have arvet en mutation.
- For at familieudredningen foregår systematisk anbefales henvisning til lipidklinikker eller pædiatriske afdelinger med specialviden om FH
- Ved fund af FH tilbydes udredning af 1. leds slægtninge og ved FH hos familiemedlemmer udvides med deres 1. leds slægtninge
- Kaskadescreeningen tager udgangspunkt i LDL-kolesterol værdier, molekylær-genetik og kliniske fund
- Men kaskadescreening kræver at vi får identificeret probanderne

Behandling

- Fokus på LDL-kolesterol og øvrige risikofaktore
- Behandlingen har til formål at forebygge arterosclerotisk hjertekarsygdom
- Non-farmakologiske interventioner som rygestop, motion og hjertesund kost spiller en vigtig rolle
- Statin er hjørnesteinen og førstevalg i farmakologisk behandling
- Ved utilstrækkelig effekt bruges kolesterolabsorptions-hæmmere (ezetemibe), anion byttere og PCSK9-hæmmere

Kumulative forekomst af aterosklerotisk hjertekarsygdom hos familiær hyperkolesterolæmi patienter med eller uden statinbehandling.



Fra: Versmissen J, et al. BMJ 2008 (24)

Behandling

- Den bedste forebyggelse får man, når diagnosen stilles og behandlingen startes så tidligt som muligt
- En del patienter vil gå i behandling hos egen læge, uden at man har tænkt på FH
- Behandlingsmål for voksne med FH
 - LDL<2,6
 - FH med andre risikofaktorer, perifer arteriesygdom, apoplexi: LDL<1,8
 - Dokumenteret arterosclerotisk kardiovaskulær sygdom: LDL<1,4
- Behandlingsmål for børn > 10 år med FH
 - LDL<3,5

Datakilder til databasen

- PROGENY – et landsdækkende stamtræsprogram, som aktuelt bruges til FH kaskadeopsporing i Danmark
- Landspatientregistret (LPR)
- Receptdatabasen
- Laboratoriedatabasen
- Dødsårsagsregistret (DAR)
- Det centrale person register (CPR)
- Sygehusmedicinregistret (SMR)

Grundpopulation

- Skal indeholde alle patienter, som potentielt kunne have FH på lav tærskel
- Personer med diagnosticeret arterosclerotisk hjertekarsygdom, hyperkolesterolæmi eller som har indløst recept på kolesterolsænkende medicin kan potentielt have FH.
- Tager udgangspunkt i den højeste målte LDL og tidligste diagnose med arterosclerotisk hjertekarsygdom



Grundpopulation

Databasens grundpopulation inkluderer alle som opfylder mindst ét af nedenstående kriterier:

- Diagnosekoder for dyslipidæmi
 - DE782 – Blandet hyperlipidæmi
 - DE784 – Anden hyperlipidæmi
 - DE785 – Hyperlipidæmi UNS
 - DE780 – Hyperkolesterolæmi
 - DE780C – Hyperlipidæmi gruppe A
 - DE781B – Hyperlipidæmi gruppe B
 - DE782D – Hyperlipidæmi gruppe C
 - DE783B – Hyperlipidæmi gruppe D
 - DE784A – Familiær kombineret hyperlipidæmi
 - DE780B – Familiær hyperkolesterolæmi
 - DE780B1 – Familiær hyperkolesterolæmi, heterozygot
 - DE780B2 – Familiær hyperkolesterolæmi, homozygot
- Vedrørende plasma LDL kolesterol
 - LDL \geq 5 mmol/L hos voksne \geq 40 år
 - LDL \geq 4 mmol/L hos voksne \geq 18 < 40 år
 - Alle børn (< 18 år) med LDL måling (uanset niveau)
- Kolesterolsænkende behandling
 - Indløst recept på kolesterolsænkende behandling
- Aterosklerotisk hjertekarsygdom både som A- og B diagnose
 - Inklusiv DZ824 - Familieanamnese med iskæmisk eller anden kredsløbssygdom
- FH diagnose i PROGENY
 - Sikker eller sandsynlig familiær hyperkolesterolæmi

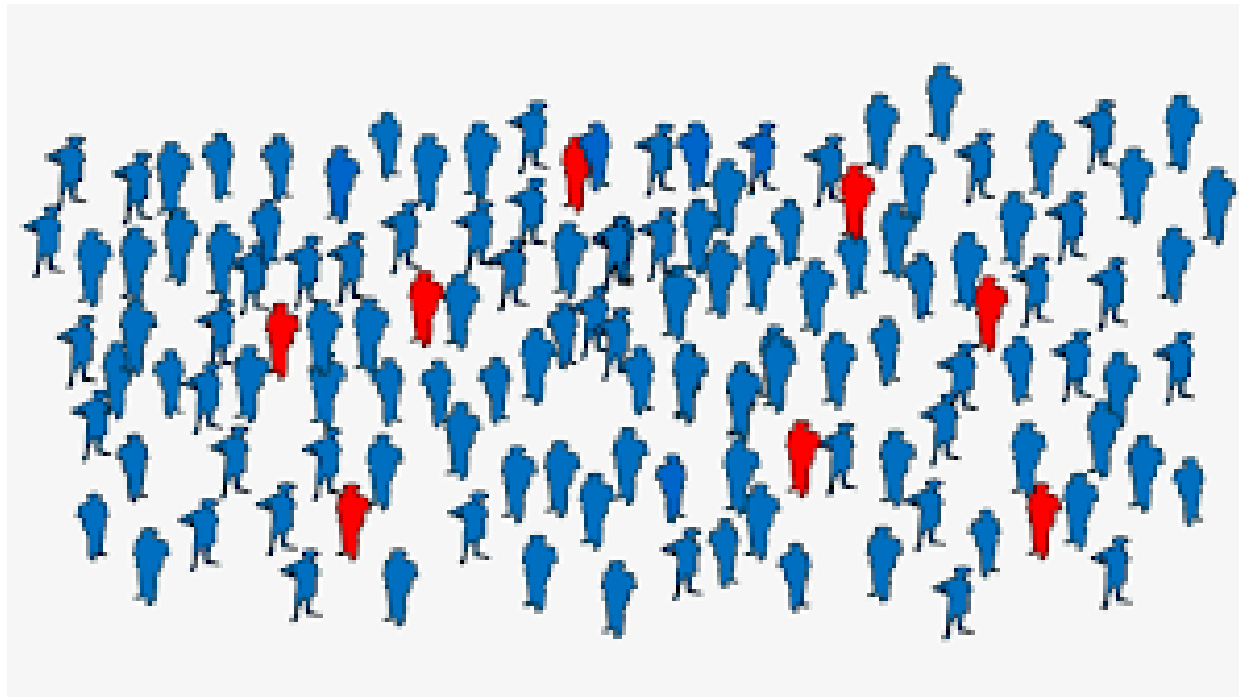
Population der bør henvises til udredning for FH

- Vil bestå af personer fra grundpopulationen der ud fra kolesterolværdier mistænkes at have FH
- Indeholder patienter, der burde være set i en lipidklinik
- Målte LDL værdier sammenholde med indløste recepter for kolesterolmedicin inden for 3 mdr

- Inklusionskriterier:
 - Korrigeret eller ikke korrigeret LDL>4 ved tidlig aterosclerotisk hjertekarsygdom
 - Korrigeret eller ikke korrigeret LDL>5 hos øvrige
- Ikke muligt at tage hensyn til andre kriterier som xantalasmata, arcus cornea eller familiehistorik

FH population

- Består af personer, der er registreres med en diagnosekode for FH i Progeny, LPR eller dødsårsagsregistret



Indikator dokumentation

- Diagnostisering
- Kaskadescreening
- Non-farmakologisk behandling
- Farmakologisk behandling
- Behandlingsmål
- Prognose

Indikator 1 - Diagnostisering

Andelen af "populationen, der bør henvises til udredning for FH", der er blevet set i en lipidklinik.

- Indikatoren opgør de patienter, hvor mistanken til FH er korrekt rejst og udredning via lipidklinik er foretaget
- Opgøres inden for 1-års vindue
- Patienter, der et år efter registreret forhøjet LDL er registreret i PROGENY
- Det kræver, at alle pt. henvist på mistanke om FH bliver registreret i PROGENY med CPR nummer

Standard: >80%

Indikator 2 - Diagnostisering

Antal personer, der er registreret med førstegangsdiagnose for familiær hyperkolesterolæmi (i hospitalsregi)

- Den samlede prævalens af FH i Danmark estimeres at være omkring 24.000-26.000
- Det er ambitionen at opspore og diagnosticere den prævalente population i Danmark over en periode på 10 år
- Antal af nye diagnoseregistreringer for FH i LPR (A eller B diagnose), PROGENY (sikker eller sandsynlig FH) og/eller DAR

Standard: 2400 nye diagnostiseringer af FH per år

Indikator 3 - Diagnostisering

Andelen af den forventede prævalente population med familiær hyperkolesterolæmi, som er blevet diagnosticeret.

- Det antages at prævalensen i Danmark er én ud af 220
- antal forventede tilfælde af FH er $5.790.000/220 = 26.318$.
- Indikatoren beregnes som [”antal påviste tilfælde af FH” / ”antal forventede tilfælde af FH”].
- Antal af påviste tilfælde af FH identificeres via LPR (A eller B diagnose), PROGENY (sikker eller sandsynlig FH) og/eller DAR.

Standard: 10%-point stigning pr. år.

Indikator 4 - Diagnostisering

Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, som er gentestet

- Andelen af patienter, der efter 12 måneder fra registreret førstegangsd diagnose for FH i LPR (A eller B diagnose), PROGENY (sikker eller sandsynlig FH) er genetisk testet.
- Indikatoren inkluderer kun voksne personer med FH, idet der er specielle overvejelser og retningslinjer angående gentest af børn
- Information omkring gentest trækkes fra PROGENY.

Standard: >70%

Indikator 5 - Diagnostisering

Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, som har fået målt Lipoprotein(a)

- Lipoprotein(a) kan være forhøjet i tilfælde, hvor en klinisk diagnose er sikker eller sandsynlig (DLCN ≥ 6), men hvor det ikke er muligt at identificere en genetisk FH mutation
- Lipoprotein(a) kan være forklarende for det forhøjede plasma LDL
- Lipoprotein (a) er en selvstændig risikofaktor for aterosklerotisk hjertesygdom
- Det anbefales at alle FH patienter får målt Lipoprotein (a) minimum én gang

Standard: >80%

Indikator 6 - Kaskadescreening

Andelen af 1.gradsslægtninge over 10 år til patienter med familiær hyperkolesterolæmi, som selv er diagnosticeret med familiær hyperkolesterolæmi indenfor 1 år efter probandens diagnose blev fastslået.

- FH nedarves autosomal dominant med 50% risiko for at 1. gradsslægtninge også har FH
- Ved kaskadescreening vil ca. 50% også have FH
- Førstegradsslægtninge til personer med førstegangsdiaagnose for FH (registreret i LPR, PROGENY (sikker eller sandsynlig FH) og/eller DAR) identificeres igennem CPR-registeret og sammenholdes med egen diagnose af FH (registreret i LPR, PROGENY og/eller DAR).

Standard: >40%

Indikator 7 – Non-farmakologisk behandling

Andelen af patienter med ny-diagnosticeret familiær hyperkolesterolæmi, som har modtaget diætbehandling ved klinisk diætist

- Europæiske og danske guidelines anbefaler, at alle med FH får information om hjertesund livsstil.
- Det anbefales herunder, at en klinisk diætist rådgiver patienten i hjertesund kost.
- Andelen af patienter med ny-diagnosticeret FH (registreret i PROGENY som sikker eller sandsynlig FH), som har modtaget diætbehandling ved klinisk diætist indenfor 6 måneder fra diagnosedatoen baseret på registrering i PROGENY.

Standard: >90%

Indikator 8a – Farmakologisk behandling

Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi over 18 år, som er i behandling med et kolesterolsænkende medikament.

- europæiske og danske guidelines at initiere behandling med et potent statin for at nå behandlingsmålene for LDL kolesterol
- tilfælde af svære bivirkninger til statiner kan det blive nødvendigt at benytte mindre potente statiner, mindre doser eller andet kolesterolsænkende medikament
- Andelen af patienter over 18 år, der minimum 6 måneder efter registreret diagnose for FH (registreret i LPR, PROGENY (sikker eller sandsynlig FH) har indløst recept på et kolesterolsænkende medikament indenfor de sidste 12 måneder.

Standard: >90%

Indikator 8b – Farmakologisk behandling

Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi mellem 10 og 18 år, som er i behandling med et kolesterolsænkende medikament.

- Hos børn under 8-10 år er målet at reducere LDL kolesterolet med diæt alene.
- Hos børn over 10 år vil man oftest afvente farmakologisk behandling, indtil LDL kolesterolniveauet ikke er opnåelige med diæt alene
- Andelen af patienter mellem 10-18 år, der minimum 6 måneder efter registreret diagnose for FH (registreret i LPR, PROGENY (sikker eller sandsynlig FH) har indløst recept på et kolesterolsænkende medikament indenfor de sidste 12 måneder.

Standard: >75%

Indikator 9a og 9b – Farmakologisk behandling

Indikator 9a: Andelen af ny-diagnosticerede patienter med familiær hyperkolesterolæmi over 18 år, som er opstartet i behandling med et kolesterolsænkende medikament indenfor 6 måneder fra diagnosedatoen.

- Andelen af patienter over 18 år, der indenfor 6 måneder fra registreret diagnose for FH (registreret i LPR, PROGENY (sikker eller sandsynlig FH)) har indløst recept på et kolesterolsænkende medikament.

Standard: >90%

Indikator 9b: Andelen af ny-diagnosticerede patienter med familiær hyperkolesterolæmi mellem 10-18 år, som er opstartet i behandling med et kolesterolsænkende medikament indenfor 6 måneder fra diagnosedatoen.

- Andelen af patienter mellem 10-18 år, der indenfor 6 måneder fra registreret diagnose for FH (registreret i LPR, PROGENY (sikker eller sandsynlig FH)) har indløst recept på et kolesterolsænkende medikament

Standard: >75%

Indikator 10a og 10b – Farmakologisk behandling

Indikator 10a: Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi over 18 år, som er i behandling med statin.

- Andelen af patienter over 18 år, der minimum 6 måneder efter registreret diagnose for FH (registreret i LPR, PROGENY (sikker eller sandsynlig FH) har indløst recept på statin indenfor de sidste 12 måneder

Standard: >85%

Indikator 10b: Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi mellem 10-18 år, som er i behandling med statin

- Andelen af patienter mellem 10-18 år, der minimum 6 måneder efter registreret diagnose for FH (registreret i LPR, PROGENY (sikker eller sandsynlig FH) har indløst recept på statin indenfor de sidste 12 måneder

Standard: >70%

Indikator 11a og 11b – Farmakologisk behandling

Indikator 11a: Andelen af ny-diagnosticerede patienter over 18 år med familiær hyperkolesterolæmi, som er opstartet i behandling med statin indenfor 6 måneder fra diagnosedatoen.

- Andelen af patienter over 18 år, der indenfor 6 måneder fra registreret diagnose for FH (registreret i LPR, PROGENY (sikker eller sandsynlig FH)) har indløst recept på statin.

Standard: >85%

Indikator 11b: Andelen af ny-diagnosticerede patienter mellem 10-18 år med familiær hyperkolesterolæmi, som er opstartet i behandling med statin indenfor 6 måneder fra diagnosedatoen.

- Andelen af patienter mellem 10-18 år, der indenfor 6 måneder fra registreret diagnose for FH (registreret i LPR, PROGENY (sikker eller sandsynlig FH)) har indløst recept på statin

Standard: >70%

Indikator 12 – Behandlingsmål for LDL

Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, som har fået målt plasma LDL kolesterol indenfor de seneste 12 måneder

- Andelen af patienter med diagnosticeret FH (registreret i LPR eller PROGENY (sikker eller sandsynlig FH)), som har plasma LDL kolesterol målinger i Laboratedatabasen med højst 12 måneders interval

Standard: >90%

Indikator 13 – Behandlingsmål for LDL

Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, der opnår behandlingsmålene for plasma LDL kolesterol

- Andelen af patienter, der minimum 12 måneder efter registreret diagnose for FH (registreret i LPR eller PROGENY (sikker eller sandsynlig FH)) har plasma LDL kolesterol indenfor behandlingsmålene
- Sidst målte LDL i laboratedatabasen minimum 12 mdr efter diagnosen er stillet
 - >18 år med iskæmisk hjertesygdom: LDL<1,4
 - >18 år med diabetes eller anden aterosclerotisk hjertekarsygdom: LDL<1,8
 - Øvrige >18 år: LDL<2,6
 - Børn 10-18 år: LDL<3,5

Standard: >60%

Indikator 14 – Prognose

Den kumulative incidens af aterosklerotisk hjertekarsygdom blandt patienter med familiær hyperkolesterolæmi ved alder 55 år for mænd og 60 år for kvinder i forhold til baggrundsbefolkningen

- En styrket indsats indenfor opsporing af FH med tidligere diagnosticering og bedre behandling vil udmønte sig i færre tilfælde af tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom hos patienter med FH.
- Nye tilfælde af aterosklerotisk hjertekarsygdom for patienter med FH
- Der opgøres kurver samt indikator for mænd under eller lig 55 år og for kvinder under eller lig 60 år

Standard: Afventer standard til første årlige opgørelser.

Appendix

- A.1 Opgørelse: Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi som er i behandling med højdosis statin.
- A.2 Opgørelse: Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi som er i behandling med ezetemib.
- A.3 Opgørelse: Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi som er i behandling med proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 hæmmere.
- A.4 Opgørelse: Gennemsnitlig plasma LDL kolesterol hos patienter med familiær hyperkolesterolæmi.

Opsummering

- Klinisk kvalitetsdatabase med sundhedsfaglig data om patienter med familiær hyperkolesterolæmi (FH)
- Formålet er at monitorere
 - Diagnosticering og opsporing af patienter med FH
 - Behandling og familieudredning
 - og dermed højne kvaliteten af behandlingen og mindske risikoen for sygdom
- Data kommer fra registre og fra Progeny