

Databasen for Familiær Hyperkolesterolæmi
(DFH)

Danish Familial Hypercholesterolemia registry

Dokumentalistrapport

September 2019



Indholdsfortegnelse

Databasen for Familiær Hyperkolesterolæmi (DFH)	1
Dokumentalist rapport	1
Databasens navn	
Databasen for Familiær Hyperkolesterolæmi (DFH)	1
Danish Familial Hypercholesterolemia registry	1
Indholdsfortegnelse	2
Kort beskrivelse	5
Faglig styregruppe i etableringsfasen	6
Forkortelser	7
Familiær hyperkolesterolæmi (FH)	8
Introduktion	8
Definition, genetik og diagnostik	9
Risiko for udvikling af aterosklerotisk hjertekarsygdom	10
Forekomst af FH	12
Opportunistisk screening, befolkningsscreening og henvisning til lipidklinik	13
Organisering af FH-behandling i Danmark	14
Familiatudredning og kaskadescreening	15
Forebyggelse af hjertekarsygdom og retningslinjer for behandling	16
Erfaringer fra andre europæiske lande	18
Kliniske kriterier for diagnosticering af FH (tabel 1 & 2)	19
95 th percentil for plasma LDL kolesterol hos mænd og kvinder i Danmark (tabel 3)	21
Datakilder	22
Grundpopulation	24
Baggrund for inklusionskriterier	24
Inklusionskriterier for grundpopulation	25
Populationen, der bør henvises til udredning for FH	26
Baggrund for inklusionskriterier	26
Inklusionskriterier for populationen, der bør henvises til udredning for FH	27
FH populationen	28
Baggrund for inklusionskriterier	28
Inklusionskriterier for FH population	28
Indikator Dokumentation	29
Diagnostisering	29
Indikator 1. Andelen af ”populationen, der bør henvises til udredning for FH”, der er blevet set i en lipidklinik	29
Indikator 2. Antal personer, der er registreret med førstegangsdiaagnose for familiær hyperkolesterolæmi (i hospitalsregi)	30
Indikator 3. Andelen af den forventede prævalente population med familiær hyperkolesterolæmi som er blevet diagnosticeret	30
Indikator 4. Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, som er gentestet	30
Indikator 5. Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, som har fået målt Lipoprotein(a)	30
Kaskadescreening	32
Indikator 6. 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	32

Non-farmakologisk behandling	33
Indikator 7. Andelen af patienter med ny-diagnosticeret familiær hyperkolesterolæmi, som har modtaget diætbehandling ved klinisk diætist	33
Farmakologisk behandling	34
Indikator 8a. Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi over 18 år, som er i behandling med et kolesterolsænkende medikament	34
Indikator 8b. Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi mellem 10-18 år, som er i behandling med et kolesterolsænkende medikament	34
Indikator 9a. Andelen af nydiagnosticerede patienter med familiær hyperkolesterolæmi over 18 år, som er opstartet i behandling med et kolesterolsænkende medikament indenfor 6 måneder fra diagnosedatoen	35
Indikator 9b. Andelen af nydiagnosticerede patienter med familiær hyperkolesterolæmi mellem 10-18 år, som er opstartet i behandling med et kolesterolsænkende medikament indenfor 6 måneder fra diagnosedatoen	35
Indikator 10a. Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi over 18 år, som er i behandling med statin	35
Indikator 10b. Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi mellem 10-18 år, som er i behandling med statin	35
Indikator 11a. Andelen af nydiagnosticerede patienter med familiær hyperkolesterolæmi over 18 år, som er opstartet i behandling med statin indenfor 6 måneder fra diagnosedatoen	35
Indikator 11b. Andelen af nydiagnosticerede patienter med familiær hyperkolesterolæmi mellem 10-18 år, som er opstartet i behandling med statin indenfor 6 måneder fra diagnosedatoen	36
Behandlingsmål for LDL kolesterol	37
Indikator 12. Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, som har fået målt plasma LDL kolesterol indenfor de seneste 12 måneder	37
Indikator 13. Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, der opnår behandlingsmålene for plasma LDL kolesterol	37
Prognose	38
Indikator 14. 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.	38
Indikatorskema	39
Appendix 1	42
Lipidklinikker i Danmark	42
Oplæg til formelle minimumskrav til lipidklinikker i Danmark	44
Diagnosekoder, procedurekoder og medicinkoder benyttet i grundpopulationen	45
LDL kolesterol korrektionsfaktor efter kolesterolsænkende behandling	48

Appendix 2	50
A.1 Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi som er i behandling med højdosis statin	50
A.2 Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi som er i behandling med ezetimib	50
A.3 Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi som er i behandling med proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 hæmmere	50
A.4 Gennemsnitlig plasma LDL kolesterol hos patienter med familiær hyperkolesterolæmi	50
Referencer	51

Kort beskrivelse

Databasen for Familiær Hyperkolesterolæmi, DFH, er en klinisk kvalitetsdatabase, der indeholder sundhedsfaglige data om patienter med familiær hyperkolesterolæmi (FH) fra sygehuse og den generelle befolkning i Danmark. Det er i satspuljeaftalen fra sundhedsministeriet for 2017-2020 aftalt, at der afsættes midler til at styrke indsatsen i forhold til FH, herunder til etablering af et nationalt register.

Baggrunden for oprettelsen af databasen er en betydelig øget risiko for aterosklerotisk hjertekarsygdom og død i tidlig alder hos personer med FH samt en prævalens i den danske befolkning på omtrent 1 ud af hver 220 svarende til op mod 30.000 personer, hvoraf omkring kun 15% er diagnosticeret på nuværende tidspunkt.

Formålet med DFH er at monitorere diagnosticeringen, opsporingen og kvaliteten af behandlingen af FH til identificering af processer, der kræver forbedring for derigennem at højne kvaliteten af behandlingen og mindske risikoen for udviklingen af aterosklerotisk hjertekarsygdom.

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 Helsing Kobbelaar, 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

Charlotte Cerqueira, afdelingsleder, klinisk epidemiolog, RKKP

Camilla Plambeck Hansen, klinisk epidemiolog, RKKP

Anette Weis, kvalitetskonsulent, RKKP

Forkortelser

FH	Familiær Hyperkolesterolæmi
LDL	Lav-Densitets Lipoprotein
LDL-R	Lav-Densitets Lipoprotein Receptor
APOB	Apolipoprotein B
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network criteria for diagnosis of familial hypercholesterolemia
SBR	Simon Broome Registry criteria for Familial Hyperkolesterolemia
ICPC	International Classification of Primary Healthcare
LPR	Landspatientregisteret
DAR	Dødsårsagsregisteret
CPR	Det Centrale Personregister
SMR	Sygehusmedicinregister
RKKP	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
AKS	Akut koronar syndrom

Familiær hyperkolesterolæmi (FH)

Introduktion

Familiær hyperkolesterolæmi (FH) er en genetisk betinget tilstand, som er forbundet med svært forhøjet plasma lav-densitets lipoprotein (LDL) kolesterol. Ubehandlet kan tilstanden medføre udbredt aterosklerotisk hjertekarsygdom (åreforkalkning i kroppens pulsårer) i en ung alder, samt til tidlig og ofte uventet hjertedød. Nyere videnskabelige undersøgelser har påvist, at tilstanden er langt hyppigere end tidligere antaget. Aterosklerotisk hjertekarsygdom kan effektivt forebygges hos personer med FH, hvis tilstanden udredes, opspores og behandles i tide. Imidlertid har FH været overset og underbehandlet hos børn, unge og voksne i de fleste lande, herunder Danmark. Der foreligger nu gode erfaringer fra blandt andet Holland og Norge med hensyn til informationsindsats og særligt øget fokus på en organiseret og tidlig opsporing af FH. Oprettelse af en national database for FH er tiltænkt at dokumentere og monitorere forbedringerne indenfor opsporingen, udredningen, behandlingen og overlevelsen af personer med FH i Danmark.

Definition, genetik og diagnostik

FH er en genetisk betinget tilstand med defekt kolesterolregulering, som ubehandlet resulterer i livslangt forhøjet niveau af LDL kolesterol i blodet og hyppig forekomst af tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom. FH arves autosomal dominant, hvilket betyder at FH manifesterer sig i sin såkaldte heterozygote form ved tilstedeværelsen af ét enkelt muteret og sygdomsbærende gen af to mulige (ét fra hver forælder). Den heterozygote form af FH er langt den hyppigste, hvor den homozygote form (to sygdomsbærende gener) er yderst sjælden med ca. fem tilfælde per million personer, hvoraf mange angiveligt allerede er døde i ung alder. I denne rapport forstås FH som den heterozygote form, hvis ikke andet er specificeret.

Der er fundet mere end 1200 forskellige mutationer i genet for receptoren for LDL (LDL-R), én mutation i genet for Apolipoprotein-B (APOB) (LDL-R liganden) og en mindre gruppe mutationer i genet for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 proteinet (PCSK9), som alle kan føre til FH. LDL-R mutationerne udgør >90% af de kendte årsager, mens mutationer i APOB og PCSK9 udgør henholdsvis $\approx 5\%$ og $\approx 1\%$ hos europæere. Hos patienter mistænkt for FH kan der påvises en FH specifik gen-mutation i 60-70% af tilfældene (1, 2). I de øvrige tilfælde skyldes den kliniske FH manifestation sandsynligvis flere tilstedeværende genetiske variationer, der hver især ikke fremkalder sygdom, men er sygdomsfremkaldende sammen (polygenetisk årsag) eller forhøjelse af lipoprotein(a).

Samlet set er der aktuelt ikke en enkeltstående test, som med sikkerhed kan prædiktere, om en patient har en FH mutation. Den største sikkerhed for diagnostik af FH hos enkeltpersoner og hos familier fås ved anvendelse af LDL kolesterolmålingen, optegning af familiestamtræ mht. LDL kolesterolværdier, tidlig forekomst af aterosklerotisk hjertekarsygdom samt genetisk screening for FH mutationer (3-6). I Danmark og flere europæiske lande har man benyttet to forskellige scoringssystemer til klassificering af klinisk FH: Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) og Simon Broome kriterierne (SBR) (Tabel 1, Tabel 2).

FH er til stede fra fostertilværelsen men kan påvirkes af andre faktorer, og ikke alle med en FH mutation udvikler svært forhøjet LDL kolesterol. Personer med en FH mutation kan derfor præsentere sig i spektret fra kun moderat forhøjet LDL kolesterol til svært forhøjet LDL kolesterol med tidlig udvikling af aterosklerotisk hjertekarsygdom. Ikke-genetiske livsstilsfaktorer som generelt øger risikoen for enten hyperkolesterolæmi eller aterosklerotisk hjertekarsygdom, såsom uheldsmæssige kostvaner, fysisk inaktivitet, forhøjet blodtryk og rygning virker forstærkende på den kliniske manifestation af FH.

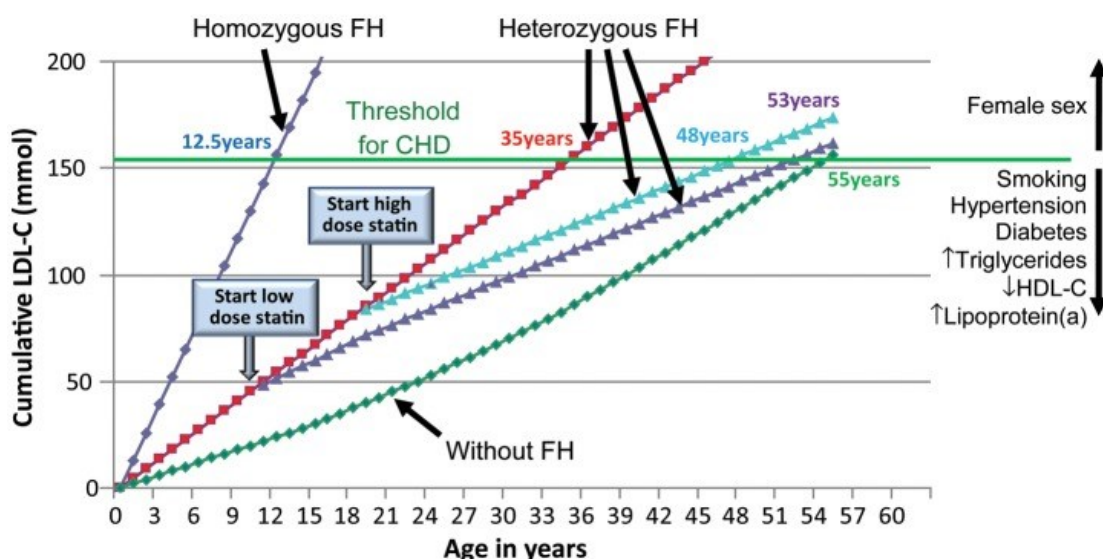
FH kan let overses, dels fordi der er tale om en "stille" klinisk latenstid på mange år, dels fordi FH ikke er en livsstilssygdom, og personer med FH derfor kan fremtræde sunde og være slanke og ikke umiddelbart mistænkes for hyperkolesterolæmi.

Risiko for udvikling af aterosklerotisk hjertekarsygdom

Aterosklerose (åreforkalkning) forårsages af aflejringer af APOB holdige kolesterolpartikler i karvæggen af store og mellemstore arterier. Hyperkolesterolæmi er derfor en markant risikofaktor for udvikling af aterosklerotisk hjertekarsygdom. Den kumulative og langvarige eksponering af arterievæggene for de høje LDL kolesterolniveauer allerede fra fostertilværelsen medfører, at personer med ubehandlet FH har en flere fold højere risiko for udvikling af aterosklerotisk hjertekarsygdom end personer uden FH (7).

Omkring halvdelen af mænd med ubehandlet FH får myokardieinfarkt (blodprop i hjertets kranspulsårer) før 50 års alderen, og hos kvinder ses dette hos ca. 30 % før 60 års alderen. Det svarer til en ca. 13 gange øget risiko for myokardieinfarkt i forhold til baggrundsbefolkningen. Graden af reduktion i risiko for aterosklerotisk hjertekarsygdom ved medicinsk, lipidsænkende behandling afhænger i stor udstrækning af, hvor tidligt i forløbet behandlingen sættes ind – jo tidligere, des bedre (8) (figur 1).

Figur 1: Det kumulative LDL kolesterol hos patienter med og uden FH som funktion af alder og for starttidspunktet af medicinsk, lipidsænkende behandling med statin. Den horisontale grønne streg repræsenterer den kumulative kolesterolbyrde, som medfører udvikling af klinisk aterosklerotisk hjertekarsygdom.



LDL-C: Lav-densitet lipoprotein kolesterol, CHD: Aterosklerotisk hjertekarsygdom, FH: Familiær hyperkolesterolæmi, HDL-C: Høj-densitets lipoprotein kolesterol.

Fra: BG Nordestgaard et al. Eur Heart J. 2013 (7).

Et nyere dansk befolkningsstudie har vist, at 33 % af personer med sikker og sandsynlig FH bedømt ud fra DLCN kriterierne (≥ 6 points) og med en gennemsnitsalder på 58-59 år allerede har udviklet tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom. Studiet viste også, at kun 48 % af personerne med sikker og sandsynlig FH er i behandling med kolesterolsænkende medicin (9). Et andet studie fra samme danske befolkningskohorte har vist, at personer med FH-mutationer i LDL-R eller APOB genet får myokardieinfarkt (blodprop i hjertets kranspulsårer) 9-13 år tidligere end personer uden sådanne mutationer (2). Et norsk studie har undersøgt 5518 patienter diagnosticeret med FH i perioden 1992-2013. Studiet fandt, at aterosklerotisk hjertekarsygdom var den hyppigste dødsårsag, og at den gennemsnitlige alder på dødstidspunktet var 64 år. Hos patienter mellem 20-69 år var risikoen for død af hjertekarsygdom 12 gange højere, og blandt kvinder mellem 20-39 år var risikoen 19 gange højere end i baggrundsbefolkningen (10). Et andet studie undersøgte retrospektivt sygdomsudviklingen hos en mindre gruppe afdøde patienter. Her var den gennemsnitlige debutalder

for klinisk erkendt FH 44 år, og den gennemsnitlige alder for død var 60 år. På dødstidspunktet havde 93% manifest aterosklerotisk hjertekarsygdom og 69% havde haft et myokardieinfarkt (11).

Udover hyperkolesterolæmi bidrager andre velkendte risikofaktorer som overvægt, forhøjet blodtryk, rygning, diabetes og fysisk inaktivitet også til FH patienters samlede risiko for aterosklerotisk hjertekarsygdom.

Forekomst af FH

En række befolkningsstudier publiceret siden 2012 (2,9,12,13), hvoraf to er fra Danmark (2,9), viser at prævalensen (forekomsten) af heterozygot FH er mellem 1:200 og 1:250, diagnosticeret ved kliniske kriterier eller ved gendiagnostik. Det betyder, at det forventede antal af personer i Danmark, som vil have FH, formentlig vil være over 25.000 heraf ca. 5-6000 børn i alderen 0-18 år. Den totale incidens af klinisk erkendt FH for alle aldersgrupper ligger i perioden 2012-16 relativt stabilt på omkring 500 nye tilfælde årligt.

Danske undersøgelser viste allerede i 1970'erne tilstedeværelsen af FH hos nyfødte (14). Et nyere britisk studie (15) har undersøgt forekomsten af FH hos mere end 10.000 børn i 1-2 års alderen i forbindelse med børnevaccinationsbesøg hos egen læge, og påviste en prævalens af FH på 1:250 ved kombinationsundersøgelse af plasma kolesterol og molekyllær-genetik. I Danmark har man også undersøgt forekomsten af FH blandt børn i et studie fra 1991, hvor man undersøgte 2085 skolebørn og påviste en prævalens af FH på 1:200 ved kolesterolmålinger og familieudredning (16). Danske og britiske studier viser således samstemmigt en forekomst af FH blandt børn omkring 1:200-1:250, hvilket stemmer overens med forekomsten i den voksne befolkning. Således formodes der at være mindst 3800 børn med FH blandt 0-14 årige. Teoretisk set svarer prævalensen af FH hos børn til prævalensen hos voksne, eller endda højere, da der i den voksne FH-population er et frafald pga. tidlige hjertedødsfald.

Generelt er tendensen i befolkningsundersøgelserne, at prævalensen stiger med alderen til omkring 50 års alderen. Den stigende prævalens afspejler tilkomsten af nye tilfælde af registreringer i takt med, at man i løbet af sin levetid bl.a. kan få påvist forhøjet kolesterol i forbindelse med helbredsundersøgelser, i tiltagende grad frembyder kliniske tegn på aterosklerotisk hjertekarsygdom eller bliver diagnosticeret via familieopsporing.

En rundspørge til regionerne og dataopgørelsen fra Sundhedsdatastyrelsen har vist en national underdiagnosticering af FH. Det anslås således, at kun omkring 13-16 % af patienter med FH er diagnosticeret på nuværende tidspunkt. Resultaterne viste også, at data vedrørende diagnostik/registrering af FH hos børn er sparsomme, og at kun 4-7% er diagnosticeret. Beregningen af raterne er baseret på estimeret prævalens af FH på hhv. 1:250 – 1:200, og på basis af hhv. Sundhedsdatastyrelsens opgørelse og på oplysninger fra regionerne.

Den homozygote/compound heterozygote form af FH (to ens/forskellige sygdomsbærende alleler) er yderst sjælden, ca. 5 ud af 1 mio. individer (12). Homozygot FH er forbundet med væsentligt højere LDL kolesterolniveauer end den heterozygote form og har en markant dårligere prognose, hvor aterosklerotisk hjertekarsygdom kan manifestere sig allerede før teenagealderen. I Danmark er der forventeligt 25-30 patienter med homozygot/compound heterozygot FH.

Opportunistisk screening, befolkningscreening og henvisning til lipidklinik

Identificeringen af nye FH tilfælde kan gøres gennem opportunistiske screeninger i almen praksis, ved sygehusbesøg for anden lidelse eller efter indlæggelse for tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom. En stor del af den opportunistiske screening vil foregå i almen praksis, hvor man med fordel kan screene voksne over 40 år med LDL kolesterol målinger i forbindelse med risikovurdering for aterosklerotisk hjertekarsygdom (17). Såfremt der i denne forbindelse verificeres familiær forekomst af forhøjet kolesterol eller tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom, bør patienten yderligere udredes for FH. Teoretisk set vil en praktiserende læge med 1600 patienter på et givet tidspunkt i gennemsnit have 6-8 patienter med FH tilknyttet.

Befolkningscreening med måling af LDL kolesterol hos f.eks. alle børn ved fødslen eller ved efterfølgende rutinemæssige lægebesøg (børneundersøgelser, vaccinationer) har potentiale for både at øge opsporingen af FH markant samt at initiere den forebyggende behandling på et tidligere tidspunkt end opportunistisk screening (15, 18-20). Effekten og omkostningerne ved befolkningscreening er imidlertid ikke endelig afklaret, og befolkningscreening er aktuelt ikke implementeret i Danmark.

FH er til stede fra fostertilværelsen, men påvirkes af livsstils-faktorer samt alder, og ikke alle med en FH mutation udvikler svært forhøjet LDL kolesterol i en ung alder (under 40 år). Personer med en FH mutation kan derfor præsentere sig i spektret fra kun let til moderat forhøjet LDL kolesterol til svært forhøjet LDL kolesterol og med tidlig udvikling af aterosklerotisk hjertekarsygdom. Hos voksne over 40 år skal fund af forhøjet LDL kolesterol over eller lig med 5 mmol/L give anledning til mistanke om FH, især ved samtidig tilstedeværelse af tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom (< 55 år for mænd; < 60 år for kvinder) og/eller familiehistorik med enten tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom eller hyperkolesterolemie. Generelt bør der være en lav tærskel for at konferere eller henvise til lipidklinik. Hos voksne mellem 18 og 40 år skal man overveje FH ved LDL kolesterol over eller lig med 4 mmol/L og undtagelsesvis bør man overveje FH hos personer med tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom ved LDL kolesterol over 4 mmol/L (3, 13). Hos børn og unge under 18 år overvejes FH ved LDL kolesterol over 3 mmol/L. I sidstnævnte tilfælde bør der også konfereres eller henvises til lipidklinik med tilknyttet pædiatrisk speciallæge med viden om udredning og behandling af FH.

Organisering af FH-behandling i Danmark

Lipidklinikkerne udgør forankringen af familieopsporing, udredningen og behandlingen af FH i Danmark. Der er 10-15 lipidklinikker i Danmark fordelt på alle fem regioner (se appendiks for lipidklinikernes geografiske lokalisation og tilknyttede ledende læge). Der er aktuelt ikke opstillet formelle krav til lipidklinikkers indhold, tilbud eller kompetencer. Dermed er det ikke ensartet på tværs af landet, hvilke indsatser en lipidklinik varetager, samt hvilke kompetencer, der er repræsenteret i lipidklinikken. En arbejdsgruppe, nedsat af Danske Regioner, arbejder på at opstille og præcisere formelle krav til lipidklinikkerne i Danmark, således at man på landsplan kan ensrette tilbuddet og udførelsen af udredning, opsporing og behandling af personer med FH. Samtidig vil minimumskravet til det lægefaglige og tværfaglige kompetenceniveau, der skal være tilknyttet en lipidklinik, blive specificeret. Arbejdsgruppen ledes af professor, overlæge Erik Berg Schmidt og rapporten "Danske Regioners rapport om FH. Løsningsforslag til regionernes videre arbejde med familiær hyperkolesterolæmi" forventes at udkomme i løbet af 2019. Et foreløbigt oplæg til fremtidige minimumskrav er listet i appendiks. Da FH forekommer i familier, der kan være geografisk spredte, er der behov for en national organisering i form af et formaliseret samarbejde mellem regionernes lipidklinikker. Familieudredning af FH ligger på regionsniveau, og foregår her i kardiologisk regi, evt. i samarbejde med kliniske genetikere, jf. Sundhedsstyrelsens specialevejledning i kardiologi.

Børn og unge, der følges i pædiatrisk regi får aktuelt ikke deres data registreret i PROGENY, om end der enkelte steder anvendes andre databaser for sjældne sygdomme hos børn. Der er store forskelle regionalt såvel som internt i de enkelte regioner på, hvordan man strukturerer håndteringen af FH hos børn og unge. Nogle steder følges børn hovedsageligt på pædiatriske afdelinger, andre steder i lipidklinikker med eller uden tilknytning af pædiater. Der arbejdes også i Danske Regioners lipidklinikgruppe på at formalisere kravene til samarbejdet med lipidklinikkerne og pædiatrien hos børn og unge i pædiatrisk regi. Endelig skal det bemærkes, at specialebeskrivelsen for pædiatri er ændret, således aldersgrænsen er hævet til 18 år. Der forventes derfor at være behov for særlig opmærksomhed på unge mennesker med FH i forhold til opsporing og diagnostik, men også i forhold til farmakologisk behandling, udvikling, psykosociale faktorer og sund hjertelivsstil.

Der er aktuelt sparsom viden om og dokumentation af, hvorledes FH håndteres i almen praksis i Danmark. FH har ikke en selvstændig kode i ICPC-systemet (International Classification of Primary Healthcare) og kan ikke spores på anden måde. Alment praktiserende læger har ikke adgang til systematiske oversigter over henvisningsmuligheder til lipidklinikker/arvklivker. Samarbejdet mellem lipidklinikker og almen praksis er et centralt punkt i "Danske Regioners rapport om FH. Løsningsforslag til regionernes videre arbejde med familiær hyperkolesterolæmi.

Familieudredning og kaskadescreening

Da FH nedarves autosomal dominant betyder fundet af en heterozygot FH mutation hos en person, at minimum én af personens biologiske forældre har samme FH mutation. Ydermere har personens biologiske søskende og børn 50% risiko for at have arvet mutationen.

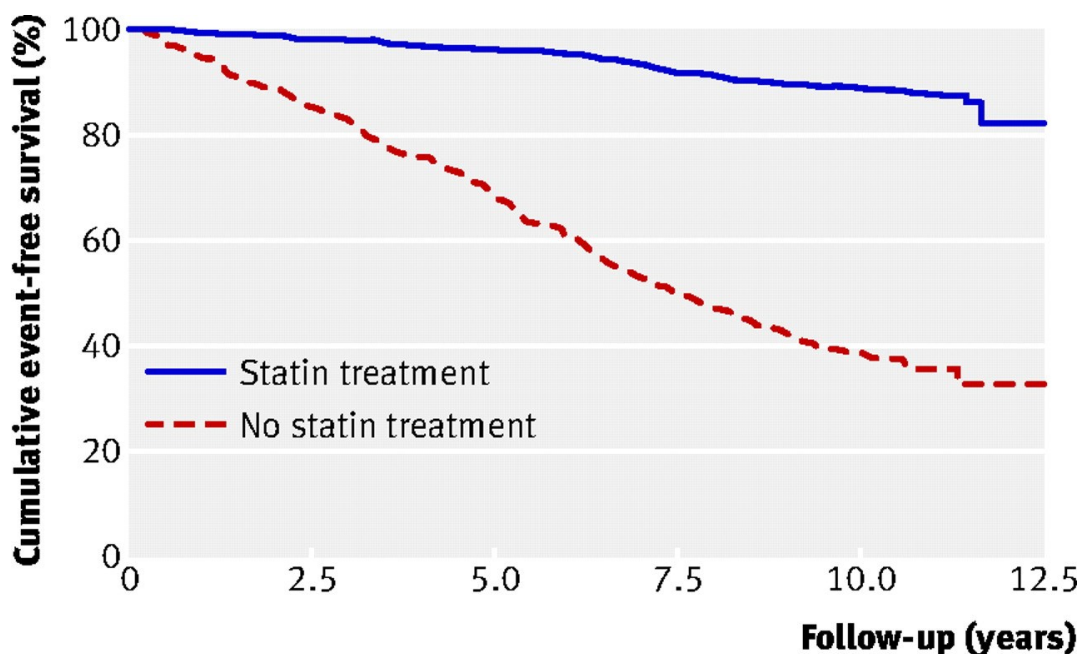
For at familie-opsporing kan foretages systematisk anbefales det, at patienter mistænkt for FH henvises til lipidklinik eller pædiatrisk afdeling med specialviden om FH. Her vil FH diagnosen verificeres eller afkræftes, ofte ved hjælp af molekylær-genetisk undersøgelse. Imidlertid skal det pointeres, at vi ikke kan identificere en sygdomsfremkaldende variant hos ca. 30-40% af probanderne. I disse tilfælde skal der også tilbydes familie-udredning, som ikke kan støtte sig til genetikken, men udelukkende til LDL kolesterolniveauer, klinik og familieanamnese. Påvisning af FH hos én person (proband) medfører en systematisk opsporing og udredning af vedkommendes 1. gradsslægtninge (biologiske forældre, søskende, og børn). Fund af FH hos familiemedlemmer medfører igen videre udredning af disses 1. gradsslægtninge, en såkaldt kaskadescreening. Både hos børn og voksne kan det være vanskeligt at afgøre om, der er tale om FH, da LDL kolesterolniveauet kan være kun let forhøjet til trods for tilstedeværende FH mutation. Det er derfor essentielt at kontrollere plasma LDL kolesterolniveauet indtil, der opnås en afklaring og eventuelt iværksætte molekylær-genetisk udredning. Kaskadescreening med udgangspunkt i plasma LDL kolesterolværdier, molekylær-genetik og kliniske fund har en helt central rolle for opsporing af FH i Danmark (15, 21). Kaskadescreeningen begrænses dog af mulighederne for identifikation af probander.

Forebyggelse af hjertekarsygdom og retningslinjer for behandling

Forebyggelsen af aterosklerotisk hjertekarsygdom hos patienter med FH har til formål at nedsætte den samlede absolutte risiko for udvikling af sygdom. Udover LDL kolesterol fokuseres der derfor også på sufficient kontrol af øvrige risikofaktorer for aterosklerotisk hjertekarsygdom, såsom rygning, forhøjet blodtryk og diabetes. Non-farmakologiske interventioner såsom hjælp til rygeophør, motion samt hjertesund kost spiller også en vigtig rolle i forebyggelsen af aterosklerotisk hjertekarsygdom hos FH patienter. Særligt hos børn under 8-10 år, hvor farmakologisk behandling som udgangspunkt ikke tilrådes baseret på ekspertkonsensus, er den non-farmakologiske behandling af FH central i forebyggelsen af aterosklerotisk hjertekarsygdom.

Statiner har siden 1990'erne været hjørnestenen i den farmakologiske behandling af hyperkolesterolæmi og har vist en forebyggende effekt overfor aterosklerotisk hjertekarsygdom i den generelle befolkning (22,23) og hos patienter med FH (24, 25) (**Figur 2**).

Figur 2: Kumulative forekomst af aterosklerotisk hjertekarsygdom hos familiær hyperkolesterolæmi patienter med eller uden statinbehandling.



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

Statin i tilstrækkelig dosis er derfor det farmakologiske førstevalg hos patienter med FH. Ved utilstrækkelig kolesterolsænkende effekt ved statinbehandling alene er der udviklet yderligere farmakologiske muligheder såsom kolesterolsorption-hæmmere, anion byttere og PCSK9 hæmmere. Disse præparater kan i kombination med statin yderligere sænke LDL kolesterol mod behandlingsmålet.

Optimal forebyggelse af aterosklerotisk hjertekarsygdom hos FH patienter forudsætter, at diagnosen stilles og den relevante kolesterolsænkende behandling initieres. En del personer med ikke-erkendt FH vil som voksne have fået påvist forhøjet kolesterol og modtaget kolesterolsænkende behandling via egen læge, uden at man har mistænkt eller påvist FH. Denne behandling vil ofte ikke være optimal, idet behandlingsmålet for FH-patienter er lavere end for personer uden FH. Behandlingsmål for LDL kolesterol hos patienter med FH er vist i **Figur 3**. Statinbehandling iværksat hos børn og unge med FH bremser udviklingen af aterosklerose (26, 8),

hvorfor det ofte kan være nødvendigt at starte farmakologisk behandling med statiner fra 8-10 års alderen, såfremt LDL kolesterol niveauet ikke opnås (27).

Figur 3: Behandlingsmål for patienter med familiær hyperkolesterolæmi.

Voksne

- LDL-kolesterol <2,6 mmol/L.
 - Hos personer med særlig høj risiko herunder personer med hjertekarsygdom bør LDL-kolesterol være <1,8 mmol/L

Børn >10 år

- LDL-kolesterol <3,5 mmol/L

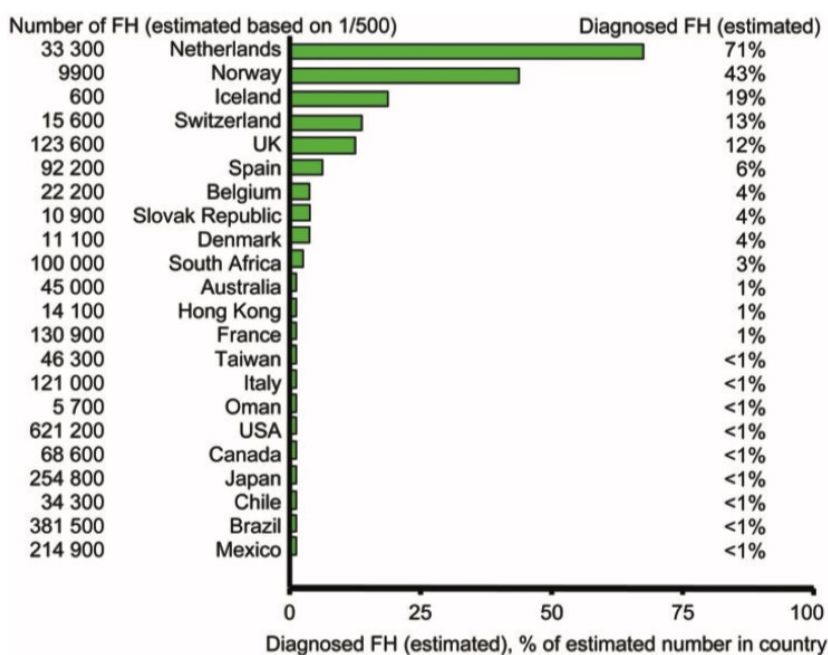
Grundet den udbredte underdiagnostik af FH vil de fleste FH patienter først blive sat i relevant behandling på et tidspunkt, hvor der allerede er udviklet aterosklerotisk hjertekarsygdom i mindre eller større grad. Dette må forventes at ændre sig radikalt i takt med, at FH i højere grad opspores, og børn samt unge med FH sættes i behandling på så tidligt et tidspunkt, at aterosklerotisk hjertekarsygdom helt kan undgås.

Erfaringer fra andre europæiske lande

I en opgørelse fra 2013 (7) baseret på informationer fra førende FH-eksperter i 22 forskellige lande havde Holland den højeste opsporingsrate på 71%, Norge var nummer to med 43% og Island, Schweiz samt Storbritannien havde opsporingsrater på 12-19 %, medens Danmark lå på kun 4 % (Figur 4).

I Holland har man på et tidligt tidspunkt iværksat en intensiveret kaskadeopsporing, hvor specialtrænet personale kørte rundt lokalt og tilbød genetisk udredning af familiemedlemmer til FH-patienter. I Norge har man i stedet centraliseret den genetiske udredning for FH i Oslo, hvorved man opnår en ekspertise indenfor molekylær-genetisk udredning af FH. Samtidig har man i Norge lanceret en informationsindsats bl.a. understøttet af en stærk patientforening (<http://www.f-h.no>) og af et website (<http://www.nktforfh.no>) tilhørende den nationale kompetencetjeneste for FH, hvor der tilbydes let tilgængelig information om FH. Informationen på websitet er rettet mod såvel patienter, pårørende, almen praksis som andre sundhedsprofessionelle personer og har som formål at sikre national formidling af viden om FH herunder om opsporing, udredning og behandling. For yderligere at øge den genetiske opsporing af FH har bl.a. almen praktiserende læger i Norge mulighed for at iværksætte den molekylær-genetiske undersøgelse.

Figur 4: Opsporing af familiær hyperkolesterolæmi i forskellige lande.



Fra: Nordestgaard et al. Eur Heart J. 2013 (7).

Kliniske kriterier for diagnosticering af familiær hyperkolesterolæmi

Tabel 1: Simon Broome Registry criteria for Familial Hyperkolesterolemia

Kriterie	Gradering
Total kolesterol > 7,5 mmol/L ELLER LDL kolesterol > 4,9 mmol/L. OG én af følgende:	
Familiehistorik med myokardieinfarkt før 60 år hos første grads slægtninge* eller før 50 år hos anden grads slægtninge**	Mulig FH
Familiehistorik med total kolesterol > 7,5 mmol/L hos første eller anden grads slægtninge, eller total kolesterol > 6,7 mmol/L hos børn, bror eller søster under 16 år.	Mulig FH
Senexanthomer hos patienten eller hos første eller anden grads slægtninge.	Definitiv FH
Genetisk FH mutation	Definitiv FH

*Forældre, søskende eller børn. **Bedsteforældre, forældres søskende

Tabel 2: Dutch Lipid Clinic Network criteria for diagnosis of familial hypercholesterolemia

Kriterie	Gradering
Familiehistorik	
Første grad slægtninge* med tidlig (< 55 år for mænd; < 60 år for kvinder) hjertekarsygdom ELLER første grads slægtning med LDL kolesterol over 95 th percentil justeret for alder og køn **	1 point
Første grads slægtning med senexanthomer og/eller arcus cornealis ELLER Børn under 18 år med LDL kolesterol > 95 th percentil justeret for alder og køn **	2 points
Patienthistorik	
Tidlig arterosklerotisk koronarsygdom (< 55 år for mænd; < 60 år for kvinder)	2 points
Tidlig iskæmisk cerebral infarkt, transitorisk cerebral iskæmi eller aterosklerotisk perifer karsygdom (< 55 år for mænd; < 60 år for kvinder)	1 point
Kliniske fund hos patienten	
Senexanthomer	6 points
Arcus cornealis under 45 år	4 points
Biokemi ***	
LDL kolesterol > 8,5 mmol/L	8 points
LDL kolesterol 6,5 - 8,4 mmol/L	5 points
LDL kolesterol 5,0-6,4 mmol/l*	3 points
LDL kolesterol 4,0 – 4,9 mmol/L	1 point
Molekylær genetisk undersøgelse	
Verificeret genetisk FH mutation	8 points
Sikker FH: > 8 points; Sandsynlig FH: 6-8 points; Mulig FH: 3-5 points; Usandsynlig FH: <3 points	

* Patienten's forældre, søskende eller børn. ** ved triglycerid niveau < 2,3 mmol/l. *** Ubehandlet plasma LDL kolesterol værdier. Senexanthomer: Kolesterolaflejring til senerne i kroppen, typisk til hænder og fødder. Arcus cornealis: Kolesterolaflejring i randen af hornhinden i øjet.

Tabel 3. 95th percentil for plasma LDL kolesterol hos mænd og kvinder i Danmark. Værdierne er baseret på 55.099 personer fra Copenhagen General Population Study som ikke er i lipidsænkende behandling.

Alder	Mænd	Kvinder
<30	4.2	3.9
30-34	4.7	4.0
35-39	4.9	4.1
40-44	5.0	4.3
45-49	5.0	4.6
50-54	5.1	4.9
55-59	5.1	5.1
60-64	5.0	5.2
65-69	4.9	5.2
70-74	4.8	5.2
75-79	4.7	5.1
80-84	4.6	5.1

Værdierne for LDL kolesterol er i mmol/L

Datakilder

PROGENY:

PROGENY er et stamtræsprogram, som aktuelt er det mest anvendte til FH-kaskadeopsporing i Danmark. Afdelingerne køber licens til at anvende PROGENY. I PROGENY registreres probandens navn, CPR-nummer, stamtavle af familiemedlemmer samt diagnostisk status, herunder registrering af om der er foretaget gendiagnostik, såvel som resultatet heraf. Såfremt man er godkendt til brug af PROGENY og har en behandlerrelation, kan man tilgå familiens stamtræ i PROGENY fra de øvrige regioner, og man har mulighed for at indføre nye informationer på et familiemedlem herfra. Dermed fungerer PROGENY som et fælles stamtræsregistreringssystem og ifølge indmeldingerne fra regionerne, er PROGENY i brug i de fleste lipidklinikker, og de resterende planlægger at tage PROGENY i brug. Over 90% af de identificerede patienter med FH vil fremover have relevante data registreret i PROGENY, hvorfor systemet er valgt til at levere CPR identificerede data vedrørende FH til DFH. Det planlægges yderligere at registrere højeste ubehandlede plasma LDL kolesterolniveau, lipoprotein(a) samt DLCN criteria score fremover i PROGENY. PROGENY drives af Region Hovedstadens IT Afdeling på Rigshospitalet, er webbaseret og kan tilgås via Sundhedsdatanet (lukket net med adgangslogning).

Landspatientregisteret (LPR) under Sundhedsdatastyrelsen:

Hver gang en person har været i kontakt med det danske sygehusvæsen i forbindelse med f.eks. undersøgelser eller behandlinger, registrerer sygehusene en række oplysninger. Alle disse oplysninger samles som data i Landspatientregisteret (LPR). LPR administreres af Sundhedsdatastyrelsen.

Receptdatabasen:

Receptdatabasen indeholder oplysninger om alle indløste recepter i Danmark. Hver gang, der bliver indløst en recept på et lægemiddel i Danmark, bliver oplysningerne om indløsningen/salget registreret i Receptdatabasen.

Laboratedatabasen:

Oplysninger om laboratorieundersøgelser på landets store klinisk biokemiske og klinisk immunologiske laboratorier samles i Laboratedatabasen ('Den Nationale Labdatabank'). Laboratedatabasen administreres af Sundhedsdatastyrelsen.

Dødsårsagsregisteret (DAR):

Sundhedsdatastyrelsen samler oplysninger om alle dødsfald i Dødsårsagsregisteret, som bl.a. bliver brugt i forbindelse med forskning, analyse og overvågning af danskernes sundhed. Når en person dør i Danmark, foretager en læge ligsyn. Lægen udfylder en dødsattest, som rummer en række oplysninger om dødsfaldet som danner basis for Dødsårsagsregisteret. DAR administreres af Sundhedsdatastyrelsen.

Danmarks Statistik:

Danmarks Statistik er den centrale myndighed for dansk statistik med opgave at indsamle, bearbejde og offentliggøre statistiske oplysninger om det danske samfund.

Det Centrale Personregister (CPR):

CPR indeholder oplysninger om alle personer, som efter d. 2. april 1968 har boet i Danmark og været tilmeldt en dansk kommune – for Grønlands vedkommende dog først siden 1. maj 1972. Personer fra Færøerne optages ikke i CPR. CPR optager nye personer ved fødslen i Danmark og ved tilflytning fra Færøerne eller udlandet. Personer, der dør, forsvinder eller udvandrer, bliver fortsat stående i CPR. For tiden omfatter CPR oplysninger om ca. 8,4 mio. personer.

Sygehusmedicinregister (SMR):

Sygehusmedicinregisteret er et nyt register, der indeholder udvalgte oplysninger om medicinering på de offentlige sygehuse fx oplysninger om patienten, præparatet, ordinationen, administrationen og diagnoser relateret til medicineringen. Oplysningerne tager udgangspunkt i registrering af lægemiddeladministrationer i de regionale medicinmoduler.

Sygehusmedicinregisteret blev vedtaget med økonomiaftalen for 2017, hvor regeringen og Danske Regioner aftalte at etablere et nationalt individbaseret sygehusmedicinregister i regi af Sundhedsdatastyrelsen. Bekendtgørelse om regioners indberetning af oplysninger til Sygehusmedicinregisteret trådte i kraft den 15. maj 2018, hvorefter regionerne begyndte at indberette data til Sundhedsdatastyrelsen. Der vil være en indkøringsfase med systemtest og evaluering af datakomplethed og kvalitet. Denne fase forventes at være afsluttet i efteråret 2018, hvorefter registeret vil indeholde data fra alle 5 regioner.

Grundpopulation

Baggrund for inklusionskriterier

Grundpopulationen i DFH vil bestå af personer i den danske befolkning, som opfylder specifikke krav om inklusion, som fremgår på følgende side, og DFH vil indeholde sundhedsfaglige data fra disse personer. Det er tiltænkt at inkludere personer, der potentielt kan have FH med lav tærskel, således at eksklusion af personer med FH minimeres.

Beregningsreglerne til databasens indicatorsæt vil baseres på klinisk diagnosticeret aterosklerotisk hjertekarsygdom, som det kan identificeres i LPR. Personer med registerbaserede parametre associeret med FH, herunder en diagnosekode for aterosklerotisk hjertekarsygdom, hyperkolesterolæmi, blodprøve med forhøjet plasma LDL kolesterol samt en indløst recept på kolesterolsænkende medicin kan potentielt have FH. Patienter med aterosklerotisk hjertekarsygdom inkluderes i grundpopulationen uanset alder på diagnosetidspunktet eftersom statinbehandling mindsker risikoen for udvikling af tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom. Personer med FH kan således have deres første tilfælde af aterosklerotisk hjertekarsygdom i sen alder, såfremt de er i forebyggende medicinsk behandling. Diagnosekoden for aterosklerotisk hjertekarsygdom tager udgangspunkt i den tidligste diagnose således, at der estimeres ud fra det første dokumenterede tilfælde af aterosklerotisk hjertekarsygdom (ICD-8 eller ICD-10 koder). Identificering af mulige FH-patienter baseret på plasma LDL kolesterol målinger tager udgangspunkt i den højest målte værdi uanset aktuelle alder af den pågældende person. Idet LDL kolesteroleet kan reduceres betydeligt med non-farmakologisk og farmakologisk behandling, kan personer med ikke erkendt FH have nær normale plasma LDL kolesterolværdier, hvis de er i behandling med kolesterolsænkende præparater. LDL kolesterol værdier indhentes så langt tilbage i tiden som muligt for på den måde bedst muligt at sikre identificering af den højest målte værdi. Statinbehandling og anden kolesterolsænkende behandling ordineres i øvrigt ved tilstande associeret med FH såsom hyperkolesterolæmi og aterosklerotisk hjertekarsygdom. Af disse årsager vil alle med indløst recept på statin potentielt kunne have FH. FH er til stede fra fostertilværelsen, men påvirkes af livsstilsfaktorer samt alder, og ikke alle med en FH mutation udvikler svært forhøjet LDL kolesterol i en ung alder (under 40 år). Personer med en FH mutation kan derfor præsentere sig i spektret fra kun let til moderat forhøjet LDL kolesterol til svært forhøjet LDL kolesterol med tidlig udvikling af aterosklerotisk hjertekarsygdom.

Følgende datakilder og registreringer benyttes i inklusionskriterierne:

- Personer med diagnosekoder (ICD8 og ICD-10) for aterosklerotisk hjertekarsygdom, procedurekode for revaskularisering af aterosklerotisk hjertekarsygdom eller dyslipidæmi registreret i landspatientregistret (LPR).
- Patienter registreret med FH diagnose i LPR eller PROGENY.
- Personer med plasma LDL kolesterolmåling registreret i laboratedatabasen.
- Personer i kolesterolsænkende behandling registreret i Receptdatabasen samt fra Sygehusmedicinregister (SMR) vedrørende PCSK9 hæmmer behandling.

Se appendix for diagnosekodning, procedurekodning for aterosklerotisk hjertekarsygdom samt kodning af kolesterolsænkende medicin.

Inklusionskriterier for grundpopulation:

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

- 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)
- 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
- Kolesterolæmi behandling
 - Indløst recept på kolesterolæmi 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

Populationen, der bør henvises til udredning for FH

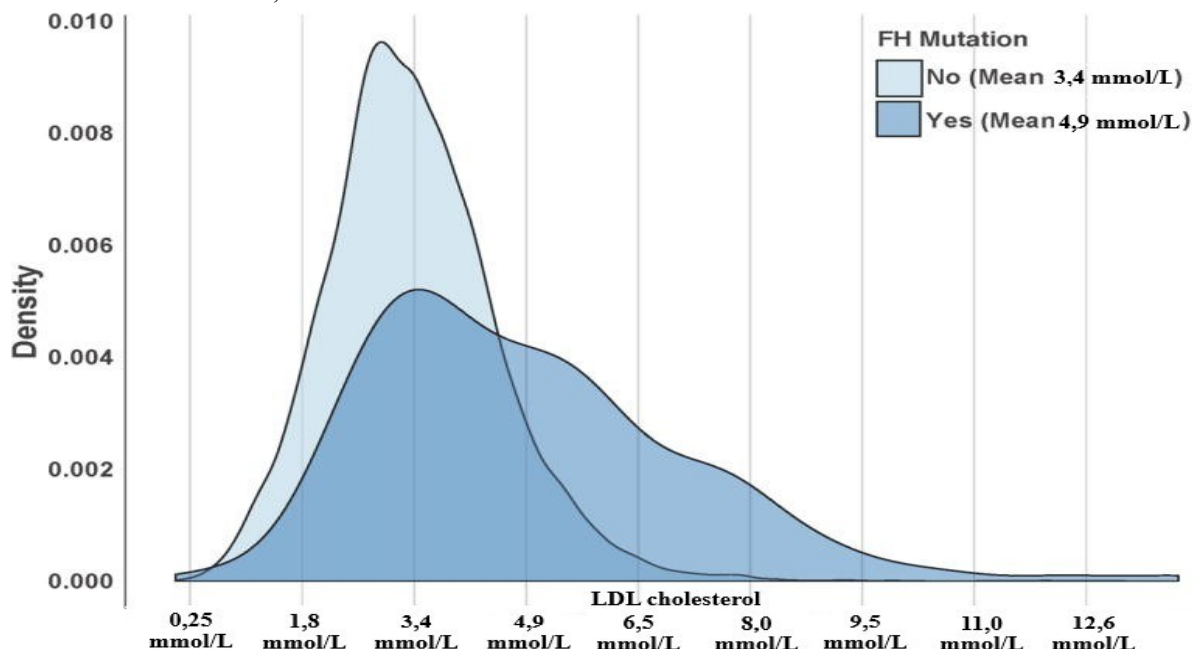
Baggrund for inklusionskriterier

Populationen vil bestå af de personer fra grundpopulationen, der ud fra kolesterolværdierne skal mistænkes at have FH. Mistanken til FH tager udgangspunkt i plasma LDL kolesterolværdier (laboratedatabasen), aterosklerotisk hjertekarsygdom (LPR) samt kolesterolsænkende behandling (Receptdatabasen). Populationen vil dermed udgøre de patienter, der burde have været set i en lipidklinik og vil klarlægge opsporingen af FH og opmærksomheden på FH. Man skal i princippet mistænke FH ved plasma LDL kolesterol over eller lig med 5 mmol/L og 4 mmol/L såfremt personen også har haft tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom. Personer, der har haft tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom vil blive inkluderet ved et lavere plasma LDL kolesterolniveau, da LDL kolesterolværdierne typisk er lavere til trods for tilstedeværende FH mutation (figur 5).

Da inklusionskriterierne til populationen tager udgangspunkt i registre, vil flere af de kliniske kriterier for FH ikke kunne dokumenteres, herunder familiehistorik og objektive tegn på LDL kolesterol ophobning (senexanthomer og arcus corneae), se tabel 1 og 2.

Målte plasma LDL kolesterolværdier sammenholdes med en eventuel indløst recept indenfor 3 måneder fra kolesterolmålingen. Såfremt personerne har indløst recept på kolesterolsænkende behandling i denne periode og før den målte kolesterolværdi, korrigeres LDL kolesterolværdien i henhold til typen og dosis af medikamentet. Se appendix.

Figur 5: Fordelingen af plasma LDL kolesterolværdier blandt personer med tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom. Den lyseblå fordeling er blandt personer uden FH mutation. Den mørkeblå fordeling er personer med FH mutation. Det ses af figuren, at en stor procentdel af personer med tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom og FH mutation har LDL kolesterolværdier under 5,0 mmol/L.



Density: Tæthed. Mean: Gennemsnit. LDL kolesterol: Lav-densitet lipoprotein kolesterol

Fra: Khera AV et al. J Am Coll Cardiol. 2016; 67:2578–89 (13)

Inklusionskriterier for populationen, der bør henvises til udredning for FH:

- Korrigeret eller ikke korrigeret plasma LDL kolesterol ≥ 4 mmol/L ved tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom.
- Korrigeret eller ikke korrigeret plasma LDL kolesterol ≥ 5 mmol/L hos øvrige personer.

Populationen opgøres inden for et 1-års vindue.

FH population

Baggrund for inklusionskriterier

FH populationen skal bestå af de personer, der er registreret med en diagnosekode for FH enten i PROGENY, LPR eller dødsårsagsregistret.

Inklusionskriterier for FH population

Diagnosticeret FH registreret i enten PROGENY, LPR eller dødsårsagsregistret:

- DE780B – Familiær hyperkolesterolæmi
- DE780B1 – Familiær hyperkolesterolæmi, heterozygot
- DE780B2 – Familiær hyperkolesterolæmi, homozygot

Indikatordokumentation

Diagnosticering:

Opsporingsraten af FH er blevet markant bedre i andre europæiske lande efter at man har styrket indsatsen med informationskampagner, opsporing og genetisk udredning af FH samt god struktur for kommunikation, samarbejde og vidensdeling mellem sundhedsprofessionelle instanser. Eftersom man i Danmark vil effektuere lignende strategier til forbedring af opsporingen af FH, ønsker man i DFH at dokumentere og monitorere disse tiltag.

Diagnosticeringen af FH kræver en rejst mistanke om FH jf. populationen, der bør henvises til udredning for FH (s. 26) og efterfølgende henvisning til en lipidklinik for videre udredning. Mistanken om FH og videre udredning er essentiel for identificeringen af probander og effektivering af efterfølgende kaskadescreening. Henvisning til og videre udredning i lipidklinik kan relevant være undladt grundet terminal sygdom, fremskreden alderdom, patientens eget fravalg, eller oplagt sekundær hyperkolesterolemie (plasma LDL kolesterolforhøjelse forårsaget af anden organsygdom). Gentestning ved FH vil som regel undlades såfremt, der ikke er nogen familiemedlemmer til probanden, eller hvis det af probanden eller familiemedlem af eget ønske fravælges. Gentestning af familiemedlemmer undlades såfremt, probanden ikke har en påviselig FH mutation. På baggrund af disse forhold vil der være en margin for hvor stor en andel af personer med mulig FH, der henvises til en lipidklinik, og hvor mange af disse der gentestes og diagnosticeres med FH.

I kraft af de relativt sikre tal for prævalensen af FH og dermed for antal forventede FH-tilfælde i Danmark, vil usikkerheden på opsporingsraten især afhænge af, hvordan og med hvilken sikkerhed FH påvises. Der vil derfor blive vedtaget en ensretning af diagnosticeringen og registreringen af FH. Herudover er det ambitionen at opspore og diagnosticere den prævalente FH population i Danmark over en periode på 10 år, hvorfor standarden for ny-diagnosticerede tilfælde af FH umiddelbart sættes til 2.400 per år svarende til 10% af den forventede prævalente population per år.

Tilfælde af FH vil indgå i indikatoropgørelsen som førstegangsregistreringer i PROGENY, Landspatientregisteret (LPR) eller Dødsårsagsregisteret (DAR) med en A eller B diagnose for FH, uanset om dette er efterregistrering eller ny-diagnosticering, hvor årstallet for diagnosetidspunktet tæller med i indikatoropgørelsen. Fremadrettet benyttes DLCN til diagnosticering af FH, og diagnosen registreres ved ”sikker FH” eller ”sandsynlig FH” svarende ≥ 6 points med DLCN. Beregningsreglerne til databasens indicatorsæt vil baseres på klinisk diagnosticeret aterosklerotisk hjertekarsygdom, som det kan identificeres i LPR.

Indikator 1: Andelen af ”populationen, der bør henvises til udredning for FH”, der er blevet set i en lipidklinik.

*opgøres inden for et 1-års vindue

Indikatoren opgør de patienter, hvor mistanken til FH er korrekt rejst og udredning via lipidklinik er foretaget, og vil indikere opmærksomheden og opsporingen af FH. Man skal grundlæggende mistænke FH og henviser til lipidklinik ved plasma LDL kolesterol over eller lig med 5 mmol/L og 4 mmol/L såfremt personen også har haft tidlig aterosklerotisk hjertekarsygdom jf. populationen, der bør henvises til udredning for FH (s. 26).

Beregningsgrundlag: Andelen af populationen, der bør henvises til udredning for FH som har haft forløb i en lipidklinik eller registrering i PROGENY 1 år efter registreret forhøjet plasma LDL kolesterol måling.

Standard: >80%

Indikator 2: 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, og det er ambitionen at opspore og diagnosticere den prævalente FH population i Danmark over en periode på 10 år. Hermed vil standarden for ny-diagnosticerede tilfælde af FH umiddelbart være 2.400 per år svarende til 10% af den forventede prævalente population per år.

Beregningsgrundlag: Antal af nye diagnoseregistreringer for FH i LPR (A eller B diagnose), PROGENY (sikker eller sandsynlig FH) og/eller DAR.

Standard: 2.400 nye diagnoseregistreringer af FH per år.

Indikator 3: Andelen af den forventede prævalente population med familiær hyperkolesterolæmi, som er blevet diagnosticeret.

Beregningsgrundlag: Det antages at prævalensen i Danmark er én ud af 220 hvilket medfører, at 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: Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, som er gentestet

Beregningsgrundlag: Andelen af patienter, der efter 12 måneder fra registreret førstegangsdiagnose 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: 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 kolesterol ved FH samtidig med at fungere som

en selvstændig risikofaktor for aterosklerotisk hjertekarsygdom. Det anbefales, at patienter med FH har fået målt Lipoprotein(a) minimum én gang (28).

Beregningsgrundlag: Andelen af patienter registreret med en diagnose for FH i LPR (A eller B diagnose), PROGENY (sikker eller sandsynlig FH) og/eller DAR der har fået målt lipoprotein(a).

Standard: >80%

Kaskadescreening:

FH nedarves autosomal dominant med 50% risiko for at 1. gradsslægtninge også har FH, hvorfor udbyttet af en kaskadescreening optimalt vil være 50% blandt 1. gradsslægtninge. Optimalt set er der for hver gang der diagnosticeres én med FH i kaskadescreeningen screenet to 1. grads slægtninge. Derfor vil den fastsatte standard til indikator 6 på 40% svare til at 80% af alle 1. grads slægtninge over 10 år til patienter med FH er screenet indenfor 1 år efter probandens diagnose. Familiemedlemmer til probanden tilbydes udredning for FH. Indikationen for videre udredning af familiemedlemmer med fremskredet alderdom eller terminal sygdom kan være formålsløs. Disse faktorer vil være medvirkende til, at standarden bliver lavere.

Indikator 6: 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.

Beregningsgrundlag: 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 %

Non-farmakologisk behandling:

Europæiske og danske guidelines (3,7,17) anbefaler, at alle med FH får information om hjertesund livsstil. Det anbefales herunder, at en klinisk diætist rådgiver patienten i hjertesund kost.

Indikatoren opgøres ved registrering af tilbudt eller modtaget diætbehandling ved klinisk diætist i PROGENY og valideres i forhold til LPR samt på sigt gennem kommunale data hos ny-diagnosticerede patienter med FH.

Følgende SKS-koder (Sundhedsvæsenets Klassifikations System) benyttes til registrering af diætistydelse

BUGA0 – Initial diætvejledning

BUGA1 – Opfølgende diætvejledning

Indikator 7: Andelen af patienter med ny-diagnosticeret familiær hyperkolesterolæmi, som har modtaget diætbehandling ved klinisk diætist

Beregningsgrundlag: 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%

Farmakologisk behandling:

Til forebyggelse af aterosklerotisk hjertekarsygdom hos patienter med FH anbefaler europæiske og danske guidelines at initiere farmakologisk kolesterolsænkende behandling med et potent statin for at nå behandlingsmålene for LDL kolesterol (3,7,17). Man kan dog blive nødsaget til at deviere fra anbefalingerne i flere scenarier. I tilfælde af svære bivirkninger til statiner kan det blive nødvendigt at benytte mindre potente statiner, mindre doser eller andet kolesterolsænkende medikament som monoterapi eller i kombination med statin. Hos børn under 8-10 år er målet at reducere LDL kolesterolet med diæt alene, og hos børn over 10 år vil man oftest afvente farmakologisk behandling, indtil LDL kolesterolniveauet ikke er opnåelige med diæt alene. Fravalg af behandling efter patientens eget ønske, ved terminal sygdom, fremskredet alderdom samt gravide og ammende vil mindske standarden for andelen af patienter med FH, der er i behandling med et kolesterolsænkende medikament. Efter diagnosticering af FH monitoreres behandlingen, uanset behandlingssted, via Laboratoriedatabasen, Receptdatabasen og Sygehusmedicinregistret.

Indikatorerne opgør andelen af FH patienter fordelt på patienter over 18 år samt mellem 10 og 18 år der er i behandling med et hvilket som helst kolesterolsænkende medikament med separat indikator for behandling med statin. Den øvrige kolesterolsænkende behandling vil blive opgjort, men ikke som indikatorer. Indikatoren opgøres ved dataudtræk fra Receptdatabasen.

Indikatoropgørelserne opdeles i prævalente indikatorer, 8a + 8b og 10a + 10b med registrering af indløst recept på kolesterolsænkende behandling indenfor de sidste 12 måneder og minimum 6 måneder efter FH diagnosedatoen samt incidente indikatorer, 9a + 9b og 11a + 11b, med registrering af indløst recept på kolesterolsænkende indenfor 6 måneder fra FH diagnosedatoen.

Indikator 8a: Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi over 18 år, som er i behandling med et kolesterolsænkende medikament.

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

Beregningsgrundlag: 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: 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.

Beregningsgrundlag: 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.

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

Beregningsgrundlag: 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.

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

Beregningsgrundlag: 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.

Beregningsgrundlag: 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%

Behandlingsmål for LDL kolesterol:

LDL kolesterol spiller en afgørende rolle i udvikling af aterosklerotisk hjertekarsygdom. Adskillige randomiserede kliniske forsøg viser, at reduktion af LDL kolesteroleet i blodet nedsætter risikoen for aterosklerotisk hjertekarsygdom proportionelt med den totale reduktion af LDL kolesteroleet (29). Yderligere er der ikke observeret nævneværdige bivirkninger ved sænkning af LDL kolesteroleet til lave niveauer (30-32). Kort sagt gælder det for LDL kolesterol at jo lavere des bedre. Det samme gælder for patienter med FH, hvor europæiske og danske guidelines anbefaler behandlingsmål for LDL kolesterol svarende til ikke-FH patienter med en estimeret høj risiko for fremtidig aterosklerotisk hjertekarsygdom (3,5,17).

Monitoreringen af LDL kolesterol er en forudsætning for at kunne intervenere på manglende opnået behandlingsmål, hvorfor patienter med FH skal have årlige plasma LDL kolesterolmålinger (3,7,17). Efter diagnosticering af FH monitoreres behandlingen, uanset behandlingssted, via Laboratedatabasen, Receptdatabasen og Sygehusmedicinregistret.

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

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

Beregningsgrundlag: 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 (figur 3 s.16). Indikatorerne opgøres ud fra den sidst målte plasma LDL kolesterolværdi i Laboratedatabasen minimum 12 måneder efter FH diagnosen er stillet. Beregningsreglerne til databasens indikatorsæt vil baseres på klinisk diagnosticeret aterosklerotisk hjertekarsygdom og diabetes, som det kan identificeres i LPR. For at skelne behandlingsmålene for LDL kolesterol stratificeres opgørelsen efter alder (under og over 18 år) samt efter sygdomsstatus (med og uden aterosklerotisk hjertekarsygdom) og efter diabetes status. Patienter over 18 år med aterosklerotisk hjertekarsygdom eller med diabetes har plasma LDL kolesterol behandlingsmål under 1,8 mmol/L, øvrige patienter over 18 år har plasma LDL kolesterol behandlingsmål under 2,6 mmol/L. Børn mellem 10 og 18 år har LDL kolesterol behandlingsmål under 3,5 mmol/L.

Standard: >60%

Prognose:

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.

Indikatorerne opgøres som en kumulativ incidens (Fine-Grey statistisk beregning) af hjertekarsygdom blandt patienter med FH. Data trækkes fra LPR, DAR, Dansk Register for Akut Koronart Syndrom (DanAKS) som er under etablering i regi af RKKP og PROGENY.

Beregningsreglerne til databasens indicatorsæt vil baseres på klinisk diagnosticeret aterosklerotisk hjertekarsygdom og diabetes, som det kan identificeres i LPR. Der opgøres yderligere en prævalens af aterosklerotisk hjertekarsygdom hos FH populationen ved databasens oprettelse samt årligt ud fra samme præmisser.

Indikator 14: 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.

Beregningsgrundlag: Nye tilfælde af aterosklerotisk hjertekarsygdom opgøres i en Fine-Gray kumulativ incidens model. Opgøres for patienter med FH registeret i LPR eller PROGENY med nyt tilfælde af A-diagnose for aterosklerotisk hjertekarsygdom registreret LPR, DAR, PROGENY eller DanAKS (diagnose og procedurekoder i appendix 1). Der opgøres kurver samt indikator for mænd under eller lig 55 år og for kvinder under eller lig 60 år, hvilket er grænserne for præmatur aterosklerotisk hjertekarsygdom for henholdsvis mænd og kvinder.

Standard: Afventer standard til første årlige opgørelser.

Indikatorområde	Indikator	Type	Format	Standard
Diagnosticering	1. Andelen af ”populationen, der bør henvises til udredning for FH”, der er blevet set i en lipidklinik. *opgøres inden for et 1-års vindue	Proces	Andel	>80%
	2. Antal personer, der er registreret med førstegangsdignose for familiær hyperkolesterolæmi (i hospitalsregi).	Proces	Antal	2.400 per år
	3. Andelen af den forventede prævalente population med familiær hyperkolesterolæmi, som er blevet diagnosticeret.	Proces	Andel	≥ 10% stigning pr. år
	4. Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, som er gentestet.	Proces	Andel	>70%
	5. Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, som har fået målt Lipoprotein(a).	Proces	Andel	>80%
Kaskadescreening	6. 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.	Proces	Andel	>40%
Non-farmakologisk behandling	7. Andelen af patienter med ny-diagnosticeret familiær hyperkolesterolæmi, som har modtaget diætbehandling ved klinisk diætist.	Proces	Andel	>90%
Farmakologisk behandling	8a. Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi over 18 år, som er i behandling med et kolesterolsænkende medikament.	Proces	Andel	> 90%

8b. Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi mellem 10-18 år, som er i behandling med et kolesterolsænkende medikament.	Proces	Andel	> 75%
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.	Proces	Andel	> 90%
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.	Proces	Andel	> 75%
10a. Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi over 18 år, som er i behandling med statin.	Proces	Andel	> 85%
10b. Andelen af prævalente patienter med familiær hyperkolesterolæmi mellem 10-18 år, som er i behandling med statin.	Proces	Andel	> 70%
11a. Andelen af ny-diagnosticerede patienter med familiær hyperkolesterolæmi over 18 år, som er opstartet i behandling med statin indenfor 6 måneder fra diagnosedatoen.	Proces	Andel	> 85%
11b. Andelen af ny-diagnosticerede patienter med familiær hyperkolesterolæmi mellem 10-18 år, som er opstartet i behandling med statin indenfor 6 måneder fra diagnosedatoen.	Proces	Andel	> 70%

Behandlingsmål for LDL kolesterol	12. Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, som har fået målt plasma LDL kolesterol indenfor de seneste 12 måneder.	Proces	Andel	>90%
	13. Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi, der opnår behandlingsmålene for plasma LDL kolesterol.	Resultat	Andel	>60%
Prognose	14. 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.	Resultat	Risiko	Afventer

Appendix 1

Lipidklinikker i Danmark.

Region Hovedstaden:

Herlev-Gentofte hospital	Ledende læge: Overlæge, Juliane Theilade
Bispebjerg-Frederiksberg hospital	Ledende læge: Overlæge, Merete Heitmann
Rigshospitalet	Ledende læge: Overlæge, Lia E. Bang
	Ledende læge: Overlæge Allan Meldgaard Lund (børn)

Region Sjælland:

Sjællands Universitetshospital	Ledende læge: Overlæge, Pernille Corell
	Ledende læge: Overlæge Flemming Skovby (børn)

Region Nordjylland:

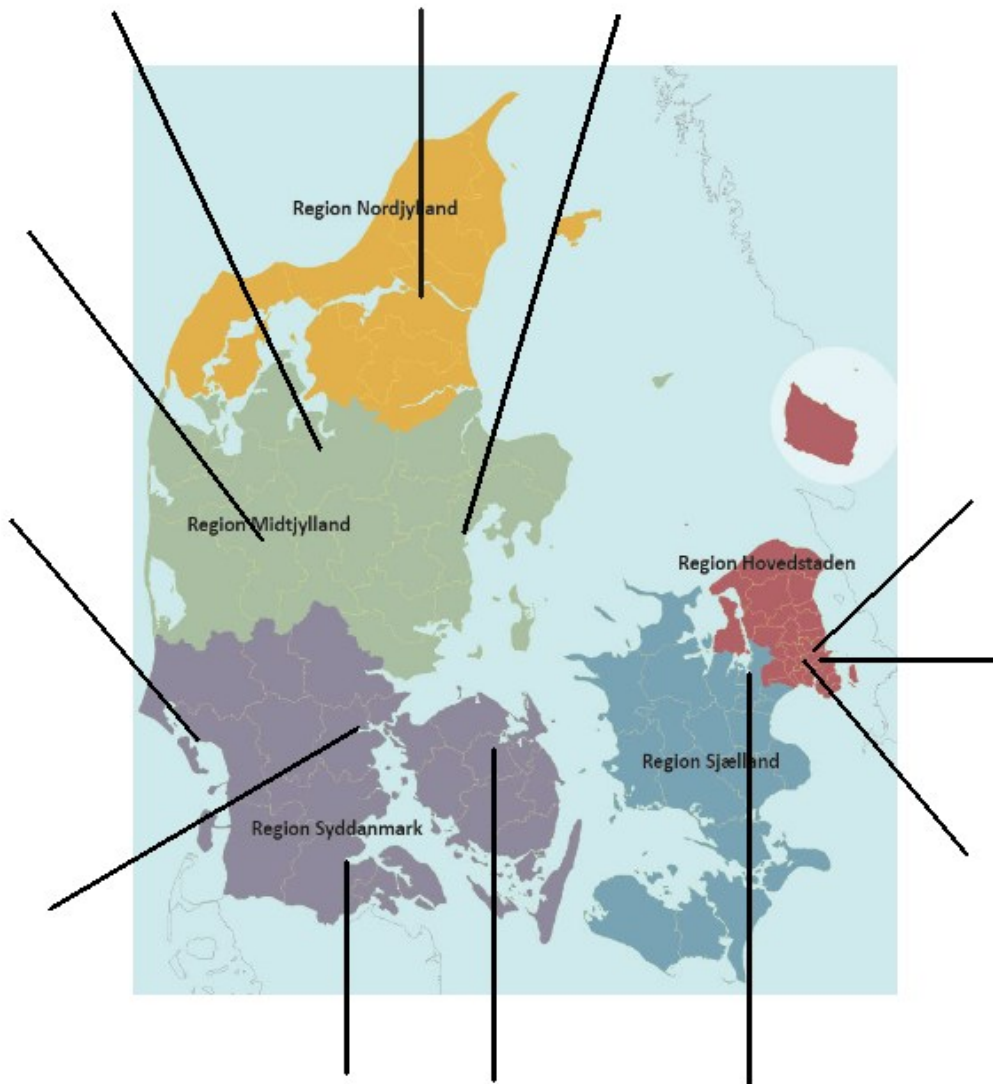
Aalborg Universitetshospital	Ledende læge: Overlæge, professor, Erik Berg Schmidt
------------------------------	--

Region Midtjylland:

Aarhus Universitetshospital	Ledende læge: Overlæge, Helle Kanstrup
Hospitalsenheden Vest	Ledende læge: Overlæge, Jens Uffe Broholt Pedersen
Hospitalsenheden Midt	Ledende læge: Overlæge, Ib Christian Klausen

Region Syddanmark:

Odense Universitetshospital	Ledende læge: Overlæge, Finn Lund Henriksen
Sygehus Sønderjylland, Åbenrå	Ledende læge: Overlæge, Jesper Clausen
Sydvestjysk sygehus, Esbjerg	Ledende læge: Overlæge, Kristian Thomsen
Sygehus Lillebælt, Kolding	Ledende læge: Overlæge, Thomas Gohr
Sygehus Lillebælt, Vejle	Ledende læge: Overlæge, Erik Langer Madsen



Oplæg til formelle minimumskrav, der skal stilles til en lipidklinik i Danmark:

1. Leder – speciallæge med viden om FH både klinisk og forskningsmæssigt.
2. Øvrige medarbejdere herunder ledende læge, overlæger, 1. reservelæger, reservelæger, sygeplejersker skal have klinisk erfaring vedrørende FH. Dette sikres i form af kursus i klinisk håndtering af FH patienter med efterfølgende certificering. Dette skal bl.a. sikre en solid kompetence i etik og jura ved genetisk rådgivning, familieudredning og kaskadescreening.
3. Patient-flow (antal patienter, der ses årligt) på 100 FH patienter pr. år og 200 pr. år af øvrige henviste. Der arbejdes på at estimere et rimeligt patient-flow kriterie, hvor man sikrer en regelmæssighed i at håndtere FH patienter samt vedligeholdelse af et fagligt højt kompetenceniveau.
4. Etableret tværfagligt samarbejde med klinisk genetisk afdeling
5. Etableret tværfagligt samarbejde med tilknyttet pædiatrisk speciallæge med specialviden indenfor børn med FH.
6. Etableret samarbejde med klinisk diætist eller cand. scient i klinisk ernæring med erfaring vedrørende FH.
7. Benyttelse af vedtaget IT registreringssystem til familieudredning og kaskadescreening såsom PROGENY. Det er oplagt at fortsætte med at benytte PROGENY, da dette system er etableret i lipidklinikkerne i forvejen.
8. Diagnoseregistreringer skal foretages ud fra DLCN kriterierne og klinisk diagnose registreres ved ≥ 6 point.
9. Forventeligt livslang tilknytning af patienter med FH i samarbejde med almen praktiserende læger. Patienter med FH ses i lipidklinik hver 3. år med blodprøve og samtale efter endt udredning og etablering af relevant behandling.

Diagnosekoderegistreringer, procedurekoder og medicinkoder benyttet i grundpopulationen.

Aterosklerotisk hjertekarsygd

- I20-25:
 - DI200 Ustabil angina pectoris
 - DI200B Klinisk vurderet ustabil angina pectoris
 - DI200C Ustabil angina pectoris med dokumenteret iskæmi
 - DI249 Akut iskæmisk hjertesygdom UNS
 - DI251 Stabil angina pectoris
 - DI251C Angina pectoris med dokumenteret iskæmi
 - DI252 Gammelt myokardieinfarkt
 - DI252A Tidligere myokardieinfarkt (non-Q-tak)
 - DI252B Tidligere myokardieinfarkt (Q-tak, anterior)
 - DI252C Tidligere myokardieinfarkt (Q-tak, inferior/posterior)
 - DI255 Iskæmisk kardiomyopati
 - DI256 Stum myokardieiskæmi
 - DI259 Kronisk iskæmisk hjertesygdom UNS
 - DI209 Angina pectoris UNS
 - DI210 Anterior akut myokardieinfarkt med Q-taksudvikling
 - DI210A Anterior non-ST-elevations akut myokardieinfarkt med Q-taksudvikling
 - DI210B Anterior ST-elevations akut myokardieinfarkt med Q-taksudvikling
 - DI211 Inferior eller posterior akut myokardieinfarkt med Q-taksudvikling
 - DI211A Inferior eller posterior non-ST-elevations akut myokardieinfarkt med Q-taksudvikling
 - DI211B Inferior eller posterior ST-elevations myokardieinfarkt UNS
 - DI230 Hæmoperikardium efter akut myokardieinfarkt
 - DI231 Atrioseptumruptur efter akut myokardieinfarkt
 - DI232 Ventrikelseptumruptur efter akut myokardieinfarkt
 - DI233 Ruptur i hjertevæg uden hæmoperikardium efter akut myokardieinfarkt
 - DI234 Ruptur af chordae tendineae efter akut myokardieinfarkt
 - DI235 Papillærmuskelruptur efter akut myokardieinfarkt
 - DI236 Trombose i atrie eller ventrikel efter akut myokardieinfarkt
 - DI236A Trombose i atrieaurikel efter akut myokardieinfarkt
 - DI236B Trombose i ventrikel akut myokardieinfarkt
 - DI238 Anden akut komplikation i efterløbet af akut myokardieinfarkt
 - DI238A Perikardieansamling efter akut myokardieinfarkt
 - DI249 Akut iskæmisk hjertesygdom UNS
 - DI251C Angina pectoris med dokumenteret iskæmi
 - DI252 Gammelt myokardieinfarkt
 - DI252A Tidligere myokardieinfarkt (non-Q-tak)
 - DI252B Tidligere myokardieinfarkt (Q-tak, anterior)

DI252C Tidligere myokardieinfarkt (Q-tak, inferiort/posterior)

DI259 Kronisk iskæmisk hjertesygdom UNS

- Aterosklerotisk cerebral sygdom:
 - DI630 Hjerneinfarkt forårsaget af trombose i præcerebral arterie
 - DI632 Hjerneinfarkt forårsaget af tillukning eller stenose i præcerebral arterie UNS
 - DI633 Hjerneinfarkt forårsaget af trombose i cerebral arterie
 - DI635 Hjerneinfarkt forårsaget af tillukning eller stenose i cerebral arterie
 - DI639 Hjerneinfarkt UNS
 - DI649 Apoplexia cerebri UNS
 - DG459 Transitorisk anfald af cerebral iskæmi UNS
 - DG458 Anden transitorisk cerebral iskæmi eller beslægtet syndrom
 - DI678B Cerebral (kronisk) iskæmi

- Aterosklerotisk perifer arteriel sygdom:
 - DI702 Aterosklerose i arterie i underekstremitet
 - DI702A Aterosklerotisk gangræn
 - DI739A Claudicatio intermittens
 - DI739C Iskæmiske hvilesmerter i underekstremitet
 - DI743B Trombose i arterie i underekstremitet
 - DI744B Trombose i arterie i ekstremitet UNS

Procedurekoder relateret til aterosklerotisk hjertekarsygdom

- Bypass operation på hjertets kranspulsårer:
 - KFNA, KFNB, KFNC, KFND, KFNE, KFNH20

- Stentbehandling af hjertets kranspulsårer:
 - KFNG02, KFNG05

- Operation i forbindelse med aterosklerose i kroppens pulsåre:
 - KPDF, KPDF10, KPDF15, KPDF30, KPDF35, KPDN, KPDN10, KPDN30, KPDP, KPDP10, KPDP30, KPDU81, KPDU82, KPDU83, KPDU84, KPDU85, KPAF, KPAF, KPAN, KPAP, KPBH,

- Bypass operation på kroppens pulsårer:
 - KPDH, KPDH10, KPDH20, KPDH21, KPDH22, KPDH23, KPDH24, KPDH30, KPDH35, KPDH99

- Operationer i forbindelse med åreforkalkning i hjernens pulsårer:
 - KAAL10, KAAL11

Medicinkoder

Atorvastatin	C10AA05
Fluvastatin	C10AA04
Pravastatin	C10AA03
Rosuvastatin	C10AA07
Simvastatin	C10AA01
Ezetemibe	C10AX09
PCSK9 hæmmer	C10AX13, C10AX14
Anion bytter	C10AC
Nikotinsyre og derivater	C10AD
Fibrater	C10AB

LDL kolesterol korrektionsfaktor efter kolesterolsænkende behandling

Korrektionsfaktor efter kolesterolsænkende medikament

Type/dosis	LDL kolesterol Korrektionsfaktor
Ezetemibe	
10	1.2
Pravastatin	
10	1.3
20	1.4
40	1.6
Pravastatin + Ezetemibe	
10+10	1.5
20+10	1.6
40+10	1.7
Fluvastatin	
20	1.3
40	1.4
80	1.5
Simvastatin	
5	1.3
	1.4
10	
20	1.5
40	1.6
80	1.7
Simvastatin + Ezetemibe	
10+10	1.9
20+10	2.0
40+10	2.3
Atorvastatin	
10	
20	1.6
40	1.8
	2.0
80	2.2
Atorvastatin + Ezetemibe	
10+10	2.0
20+10	2.2
40+10	2.2
80+10	2.5
Rosuvastatin	
5	1.6
10	1.8

20	1.9
40	2.1
Rosuvastatin + Ezetemibe	
10+10	2.5
20+10	2.7
40+10	3.3

Korrektionsfaktor: $100/(100-\text{reduktionsprocenten af kolesterolsænkende medikament})$
baseret på ”Beeseling et al, Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and
risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers.
Atherosclerosis. 2014. Mar;233(1):219-23.

Appendix 2

I appendix opgøres data, der ikke benyttes som indikatorer, men som sammenholdt med de valgte indikatorer afspejler, om patienterne med FH modtager sufficient behandling. Herunder opgøres den kolesterolsænkende behandling stratificeret på type af statin og øvrig non-statin behandling.

A.1 Opgørelse: Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi som er i behandling med højdosis statin.

Beregningsgrundlag: Andelen af patienter med diagnosticeret FH (registreret i LPR eller PROGENY (sikker eller sandsynlig FH)), som har indløst recept på et statin i høj dosis (Atorvastatin 40-80mg, Rosuvastatin 20-40mg) de sidste 12 måneder.

A.2 Opgørelse: Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi som er i behandling med ezetemib.

Beregningsgrundlag: Andelen af patienter med diagnosticeret FH (registreret i LPR eller PROGENY (sikker eller sandsynlig FH)), som har indløst recept på et Ezetrol, Ezetemibe, Atozet komb., inegy komb.) de sidste 12 måneder.

A.3 Opgørelse: Andelen af patienter med familiær hyperkolesterolæmi som er i behandling med proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 hæmmere.

Beregningsgrundlag: Andelen af patienter med diagnosticeret FH (registreret i LPR eller PROGENY (sikker eller sandsynlig FH)) som har indløst recept på Alirocumab (Praluent), Evolocumab (Repatha) de sidste 6 måneder. Informationen udleveres fra hospitalerne.

A.4 Opgørelse: Gennemsnitlig plasma LDL kolesterol hos patienter med familiær hyperkolesterolæmi.

Beregningsgrundlag: Opgørelse af det gennemsnitlige opnåede LDL kolesterol niveau i blodet hos patienter diagnosticeret med FH (registreret i LPR eller PROGENY (sikker eller sandsynlig FH)). Indikatorerne opgøres ud fra sidst målte plasma LDL kolesterolniveau i Laboratedatabasen eller PROGENY sammenholdt med den højest ubehandlede plasma LDL kolesterolværdi. Opgørelsen stratificeres efter alder (under og over 18 år).

Referencer

1. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, Jensen LG, Faergeman O. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis*. 2005 May; 180(1):155-60.
2. Benn, M., Watts, G. F., Tybjærg-Hansen, A., & Nordestgaard, B. G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016 May 1;37(17):1384-94.
3. Bang L, Bundgaard H, Lund Henriksen F, Kjærulf Jensen H, Christian Klausen I, Lytken Larsen M, et al. DCS holdningspapir familiær hyperkolesterolæmi (FH). 2012; Available at: <https://www.cardio.dk/hyperkolesterolaemi>
4. DCS Vejledning arvelige hjertesygdomme. 2013; Available at: <https://www.cardio.dk/arvelige-hjertesygdomme2013>
5. Erik Berg Schmidt, Finn Lund Henriksen, Helle Kanstrup, Lia Evi Bang, Martin Bødtker Mortensen, Merete Heitmann, DCS's DCS' arbejdsgruppe for præventiv kardiologi og Hjerterehabilitering. 2018. APR 24. <https://www.nbv.cardio.dk/dyslipidaemi>.
6. Tfelt-Hansen J, Gregers Winkel B, Helleskov Madsen L, Madsen T, Bundgaard H, Kjærulf Jensen H. National Kardiologisk Behandlingsvejledning (NBV) 32. Arvelige hjertesygdomme. 2018 APR 19. <http://nbv.cardio.dk/arvelige-hjertesygdomme>.
7. BG Nordestgaard 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. 2013 Dec;34(45):3478-90a.
8. J.A.M. Braamskamp, M, J.P. Kastelein J, Kusters M, A. Hutten B, Wiegman A. Statin Initiation During Childhood in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(4).
9. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97(11)
10. Veierød M, B Holven K, Igland J, Mundal L, Ose L, P Leren T, et al. Cardiovascular disease mortality in patients with genetically verified familial hypercholesterolemia in Norway during 1992–2013. *European Journal of Preventive Cardiology* 2017;24(2):137-144
11. Walaas Krogh H, Holven K, Mundal L, Retterstøl K. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *European Heart Journal* 2015;37(17).

12. D. Meeike Kusters, Iris Kindt, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: Prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015 Mar 1;36(9):560-5.
13. 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; 67:2578–89.
14. Andersen GE. Hyper-and hypolipoproteinemia in children at birth and at follow-up. Disputats, FADL's Forlag, 1980
15. S. Wald D, P. Bestwick J, K. Morris J, Whyte K, Jenkins L, J. Wald N. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 375:1628-1637.
16. F Skovby et al. Screening for familial hypercholesterolaemia by measurement of apolipoproteins in capillary blood. *Archives of Disease in Childhood*. 1991; 66:844-847.
17. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct; 14;37(39):2999-3058.
18. Ademi Z, Watts GF, Pang J, Sijbrands EJ, van Bockxmeer FM, O'Leary P, Geelhoed E, Liew D. Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2014 Jul-Aug;8(4):390-400.
19. Ritchie SK, Murphy EC, Ice C, Cottrell LA, Minor V, Elliott E, Neal W. Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: The CARDIAC project. 2010 Aug;126(2):260-5. Epub 2010 Jul 12.
20. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. Familial Hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimising detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015 Sep 21; 36(36): 2425–2437.
21. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 2002 Jun 1;324(7349):1303.
22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670–1681.
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of

- lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–590.
24. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJP, Sijbrands EJG. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
 25. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJP, Hutten BA. Statins in Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:252–260.
 26. Kusters M, J. Avis H, de Groot E, A. Wijburg F, J. P. Kastelein J, Wiegman A, et al. Ten-Year Follow-up After Initiation of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. *JAMA* 2014;312(10):1055-1057.
 27. Arvelige hjertesygdomme hos børn: Retningslinjer for håndtering af børn med arvelige hjertesygdomme. 2016; Available at: <https://www.cardio.dk/arvelige-hjertesygdomme-hos-born>.
 28. 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.
 29. BA Farence et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472.
 30. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* Massachusetts Medical Society; 2015;372:1500–1509
 31. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D’Agostino RB, Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 2015;163:40.
 32. Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjærg-Hansen A. Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease: Mendelian randomisation study. *BMJ* 2017;357:j1648.