

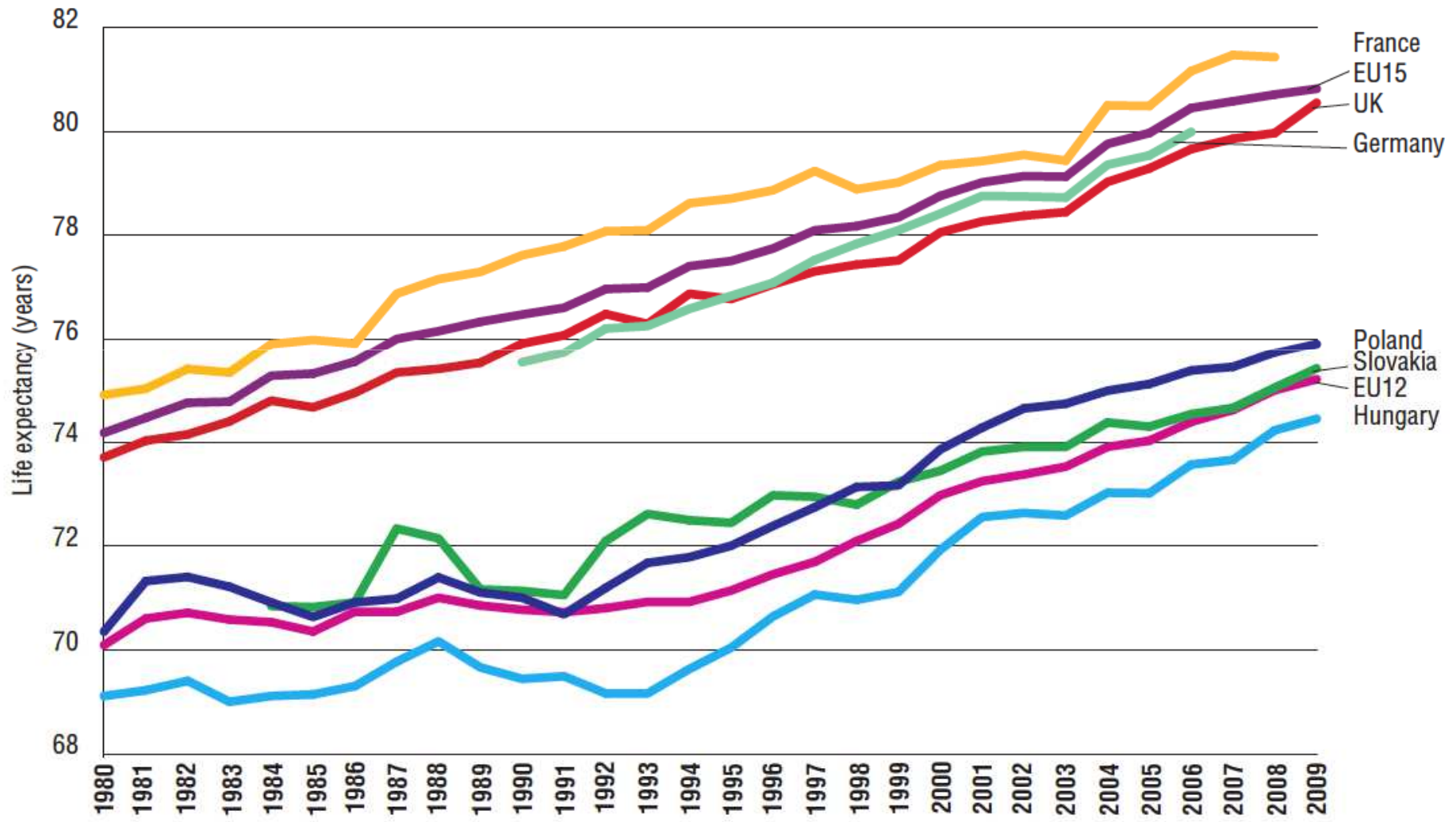
Jak zwiększyć rozpoznawalność FH w Polsce? Czy już czas na rejestr FH w Polsce?



Andrzej Rynkiewicz

Katedra Kardiologii I Kardiochirurgii
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Oczekiwany czas życia w Europie





**Make Early Diagnosis to
Prevent Early Death**
For people with inherited high cholesterol

A Non-profit World Wide Preventive Medicine Project



Roger R. Williams, M.D.

*Wczesne rozpoznanie
dla zapobieżenia
przedwczesnym zgonom*

www.medped.org

**Hipercholesterolemia rodzinna jest zbyt rzadko
rozpoznawana i skutecznie leczona**

Title of proposed project: The formation and expansion of registries of subjects with familial hypercholesterolemia and early deaths prevention in Poland.

Short Title: Registries of familial hypercholesterolemia in Poland

Activity type; project, human subjects

Polish ponc.invest.

USA

RYNKIEWICZ Andrzej, M.D.

WILLIAMS Roger M.D.

Professor of Medical University of Gdańsk

Professor of Medicine

I Department of Cardiology
Medical University of Gdańsk
Gdańsk ul. Dębinki 7
80 211 Poland

University of Utah
Cardiovascular Genetics
410 Chipeta Way, Room 161
Salt Lake City, Utah
84108 USA

tel. +4858 461201

801 581 3888 ext. 229

fax. 801 581-6862

Wajda Zdzisław
Rector of Medical University of Gdańsk

Roger Williams
Director Cardiovascular Genetics

Start day 1.07.1997 end date 30.06.1999 years duration 3

Krajowy Rejestr Chorych z Hipercholesterolemią Rodzinną to program wczesnego rozpoznawania i prewencji przedwczesnych zgonów wśród pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią i ich krewnych. **Powstał w czerwcu 2005 r.** w ramach „Narodowego Programu Profilaktyki i leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na lata 2003-2005”.

Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej – skala punktowa

(adaptacja skali The Dutch Lipid Clinic Network-HWO, Simon Broome Register)

1. Przedwczesna choroba wieńcowa (< 55 r.ż. mężczyźni, < 65 r.ż. kobiety)	2 pkt	<input type="text"/>
2. Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych	1 pkt	<input type="text"/>

Wywiad rodzinny:

3. Krewni I-ego stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową	1 pkt	<input type="text"/>
4. Krewni I-ego stopnia z LDL powyżej 190 mg/dL	2 pkt	<input type="text"/>
5. Krewni I-ego stopnia z kępkami żółtymi i/lub rąbkami rogówkowym	2 pkt	<input type="text"/>
6. Dzieci i młodzież poniżej 18 r.ż. z cholesterolem LDL powyżej 155 mg/dL	2 pkt	<input type="text"/>

Badanie przedmiotowe:

7. Kępki żółte ścięgien	6 pkt	<input type="text"/>
8. Rąbek rogówkowy	4 pkt	<input type="text"/>

Badania laboratoryjne:

1. Cholesterol LDL	>8.0 mmol/l (325 mg/dl)	8 pkt	<input type="text"/>
2. Cholesterol LDL	6.5-8.4 mmol/l (250-325 mg/dl)	5 pkt	<input type="text"/>
3. Cholesterol LDL	5.0-6.4 mmol/l (193-325 mg/dl)	3 pkt	<input type="text"/>
4. Cholesterol LDL	4.0-4.9 mmol/l (155-193 mg/dl)	1 pkt	<input type="text"/>

Badanie genetyczne:

1. Mutacja genów odpowiedzialnych za hipercholesterolemię rodzinną	8 pkt	<input type="text"/>
--	-------	----------------------

Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej

Pewne	> 8 pkt	<input type="text"/>
Wysoce prawdopodobne	6-8 pkt	<input type="text"/>
Prawdopodobne	3-5 pkt	<input type="text"/>

HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA

Hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, związaną z uszkodzeniem (mutacja) genu dla receptora wiążącego cholesterol LDL. W Polsce choruje na nią około 80 000 osób. Efektem mutacji jest zupełny brak lub zmniejszenie liczby receptorów LDL, co uniemożliwia transport cholesterolu LDL do komórek wątrobowych i jest przyczyną wysokiego stężenia cholesterolu w osoczu, często przekraczającego 350-400 mg/dl. Nadmiar cholesterolu gromadzi się w ścianach tętnic prowadząc do wczesnego rozwoju miażdżycy grożąc zawałem serca i udarem mózgu przed 50 rokiem życia. Cholesterol odkłada się także w skórze i ścięgnach (ścięgno Achillesa, ścięgna stóp i dłoni, kolana, łokcie) w postaci kępek żółtych.

Hipercholesterolemia początkowo jest bezobjawowa. Najczęściej hipercholesterolemię rodzinną rozpoznaje się na oddziale kardiologii, do którego trafia pacjent z zawałem serca zwykle w bardzo młodym wieku.

Świadomość choroby, która skutkuje tak groźnymi dla życia powikłaniami może być silnym impulsem dla zmiany stylu życia. Konieczna jest dieta z ograniczeniem cholesterolu i zwiększona aktywność fizyczna. Lekami z wyboru w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej są statyny w wysokich dawkach, na przykład atorwastatyna 40-80 mg/d. Lekami uzupełniającymi mogą być żywice wiążące kwasy żółciowe. W przypadkach gdy poziom cholesterolu osiąga 600-1000 mg/dl stosuje się aferezę cholesterolu LDL.

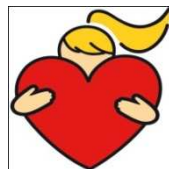
W ramach Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego w Polsce POLKARD 2003-2005 finansowanym przez Ministerstwo Zdrowia, utworzono Krajowy Rejestr Chorych z Hipercholesterolemią Rodzinną z siedzibą w Gdańsku. Celem nadrzędnym programu jest ustalenie potrzeb chorych obciążonych hipercholesterolemią rodzinną, wyrównanie dostępu do nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych niezależnie od miejsca zamieszkania oraz prewencja wczesnych zgonów związanych z chorobą niedokrwienną serca.

Informacje o chorobie, materiały edukacyjne dla pacjentów i lekarzy znajdują Państwo w serwisie informacyjnym Rejestru:

www.hipercholesterolemia.pl



INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



**Krajowe Centrum
Diagnostyki i Leczenia
Hipercholesterolemii Rodzinnej**

**Familial Hypercholesterolemia
National Registry (złe tłumaczenie?)
Diagnosis and Treatment 2010-2014**

Krajowe Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej

Założenia z 2009 roku

1. Wdrażanie ogólnopolskiego rejestru FH
2. Wypracowania modelu regionalnego centrum diagnostycznego FH służącego wykryciu możliwie wszystkich przypadków najczęstszej monogenowej choroby prowadzącej do przedwczesnego zgonu osób w średnim wieku, opracowania metody wykrywania zmian wczesnych w układzie s-n oraz skutecznego leczenia FH celem radykalnego ograniczenia kosztów pośrednich i bezpośrednich dotychczas ponoszonych w Polsce z powodu braku w Polsce takiego innowacyjnego modelu

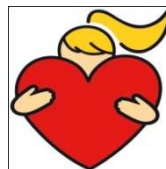
Krajowe Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej 2011-14

Cele projektu

- zwiększenie skuteczności rozpoznawania i leczenia FH
- wyrównanie dostępu do nowoczesnych metod diagnostycznych FH
- wprowadzenie programów edukacyjnych dotyczących FH



INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



**Krajowe Centrum
Diagnostyki i Leczenia
Hipercholesterolemii Rodzinnej**

MINISTERSTWO ROZWOJU REGIONALNEGO
Program Operacyjny
Innowacyjna Gospodarka

**FIND A PATIENT,
FIND A FAMILY**



Program PASS – tworzenie bazy danych

The screenshot shows the 'PASS Clinical - **TEST** Gdansk [3.3.1.2]' application window. The main area is titled 'New person' with a sub-header 'Add person information'. A 'Workflow' section on the right indicates 'Not started' with a green arrow button. The 'Lipids' section contains a form with the following fields:

- Currently on lipid medication? [dropdown]
- LDL Apheresis: [dropdown]
- Comments: [text area]

Below the form is a table for recording lipid data:

Date	Fasting	TC	HDL	Trig	LDL	Glucose	Lipid medication	Apo A1	Apo B	Lp(a)
[Empty table body]										

Buttons for 'Add', 'Edit', and 'Delete' are located at the bottom right of the table area. The Windows taskbar at the bottom shows the time as 08:35 on 2011-10-05.

Polski Rejestr FH

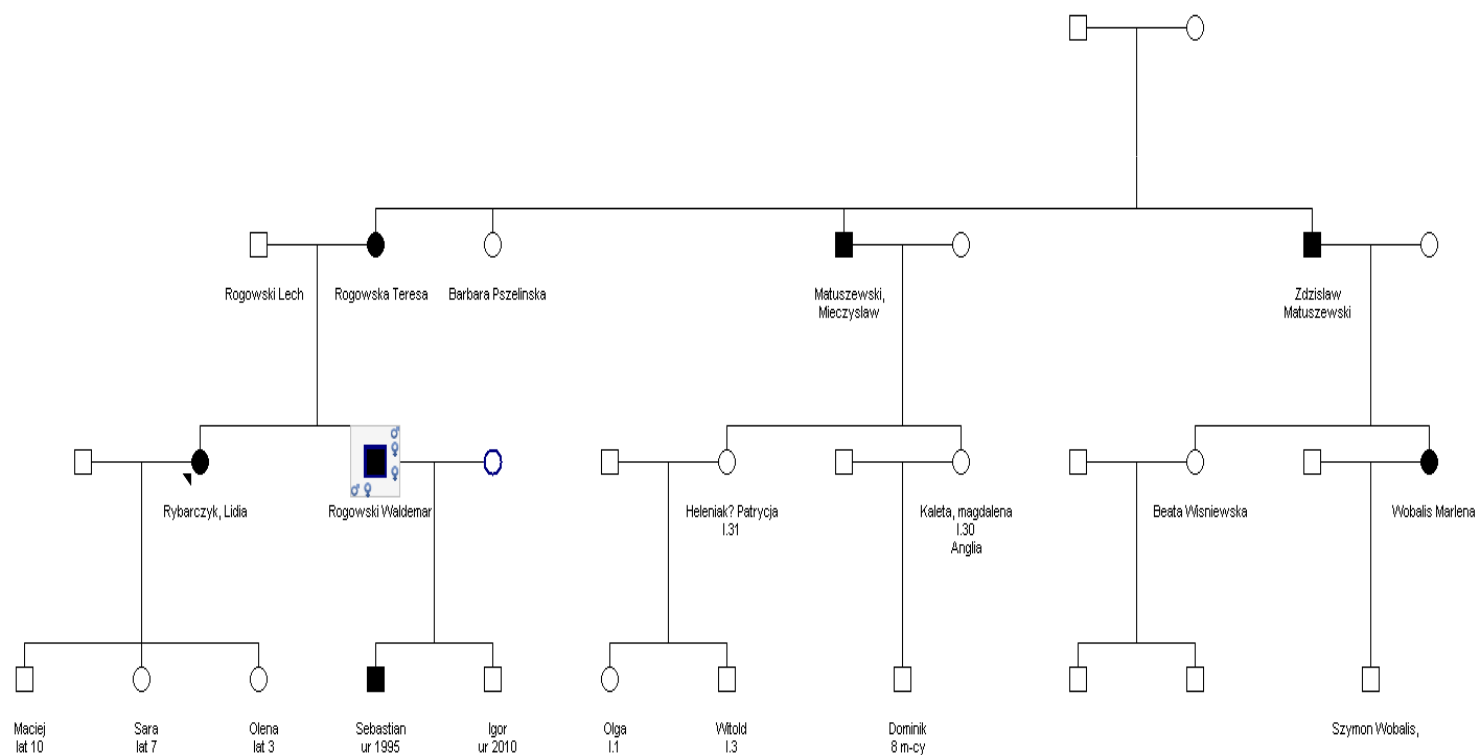
1000 probantów i członków rodzin

(42% potwierdzona mutacja LDL, APOB, PCSK9)

Rybarczyk

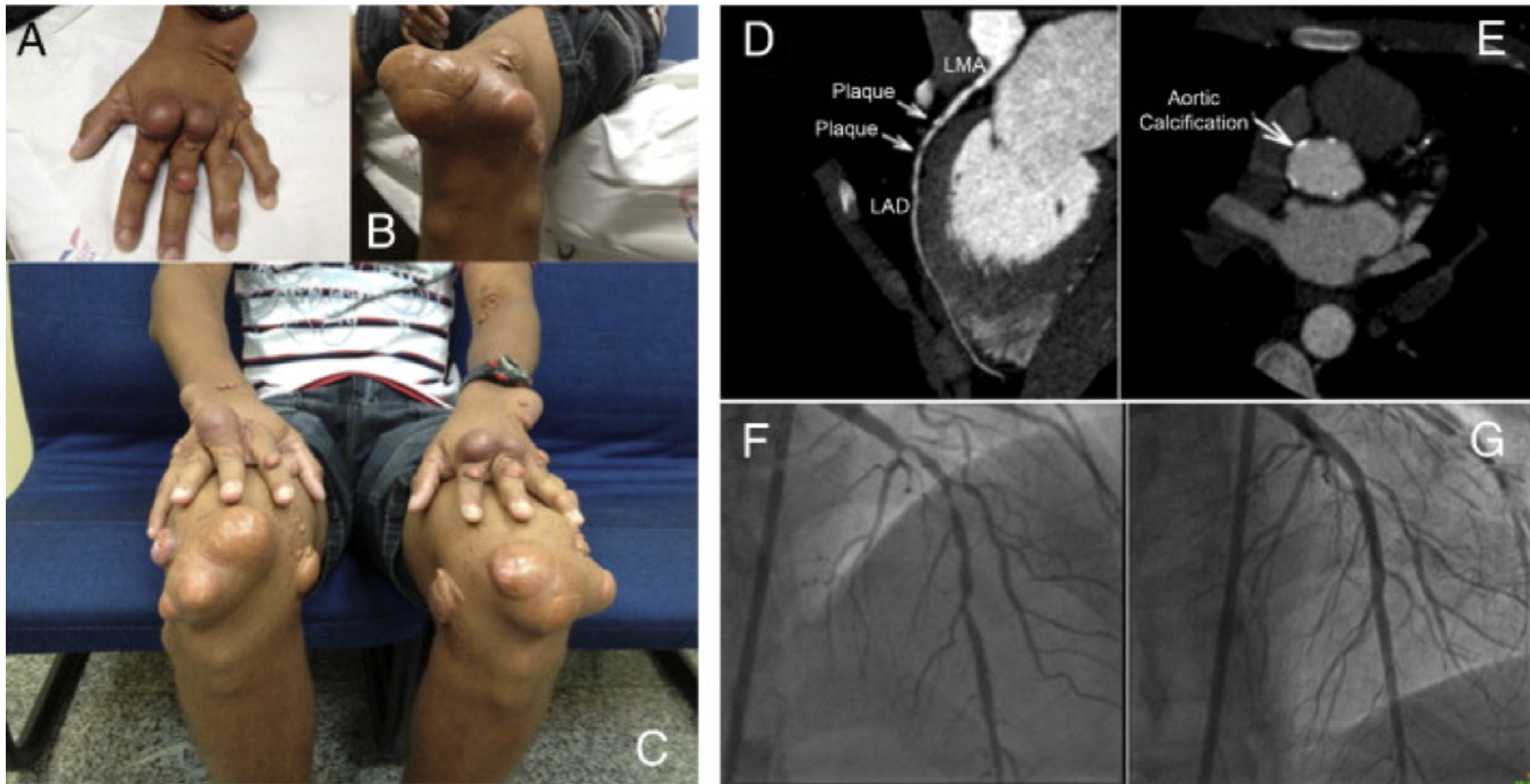
Utworzono 2013-02-17 16:49

Zmodyfikowano: 2014-06-03 16:02

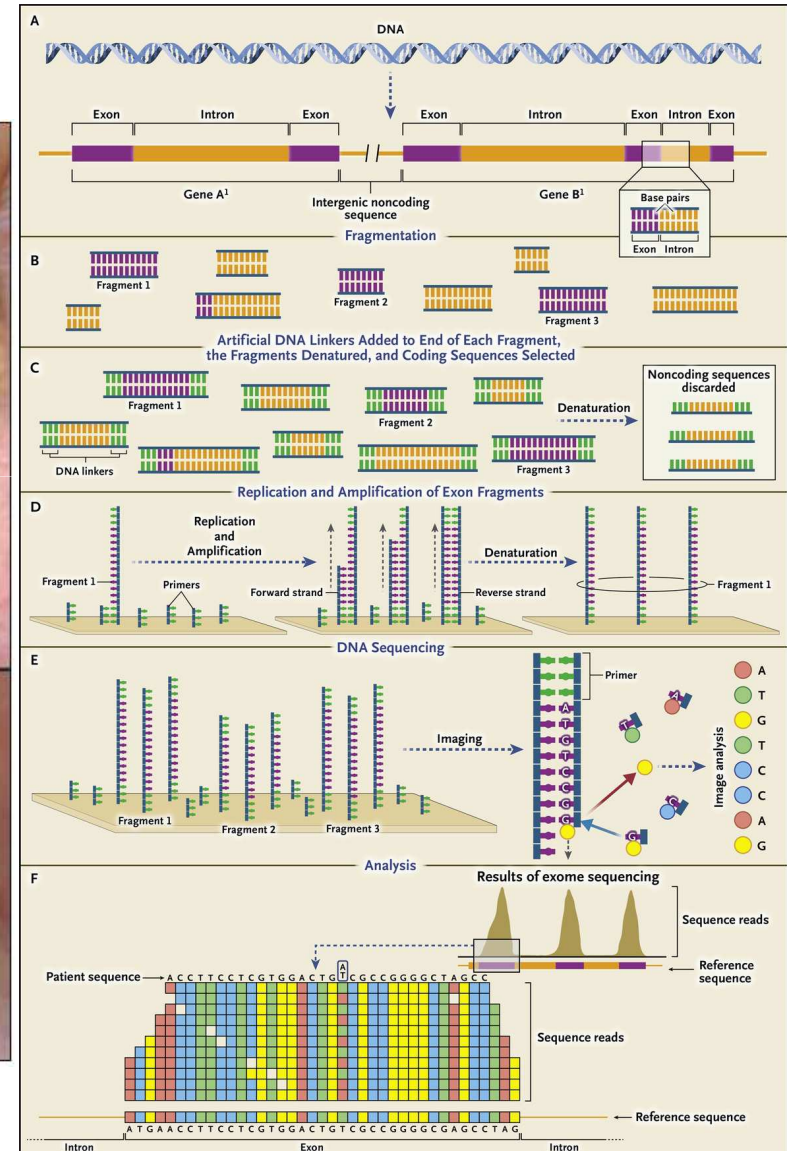
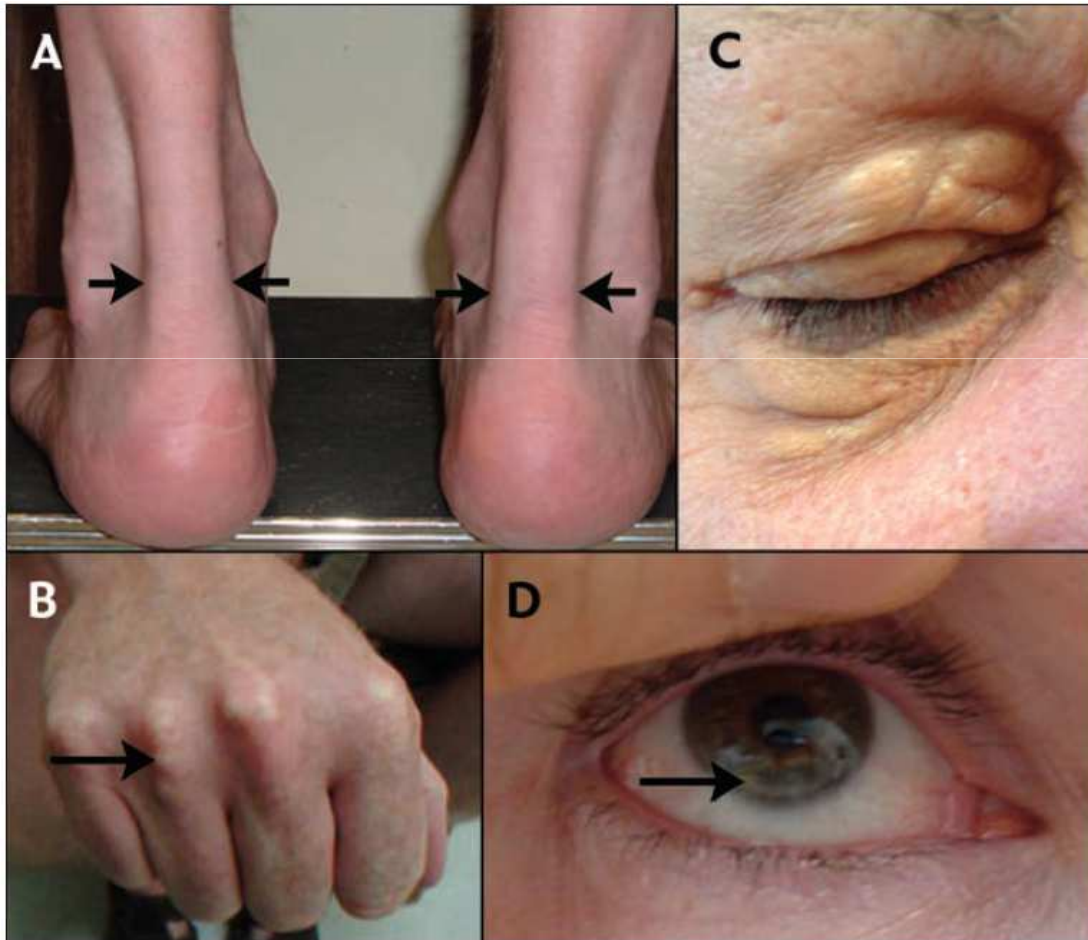


Rozpoznanie: fenotyp czy genotyp?

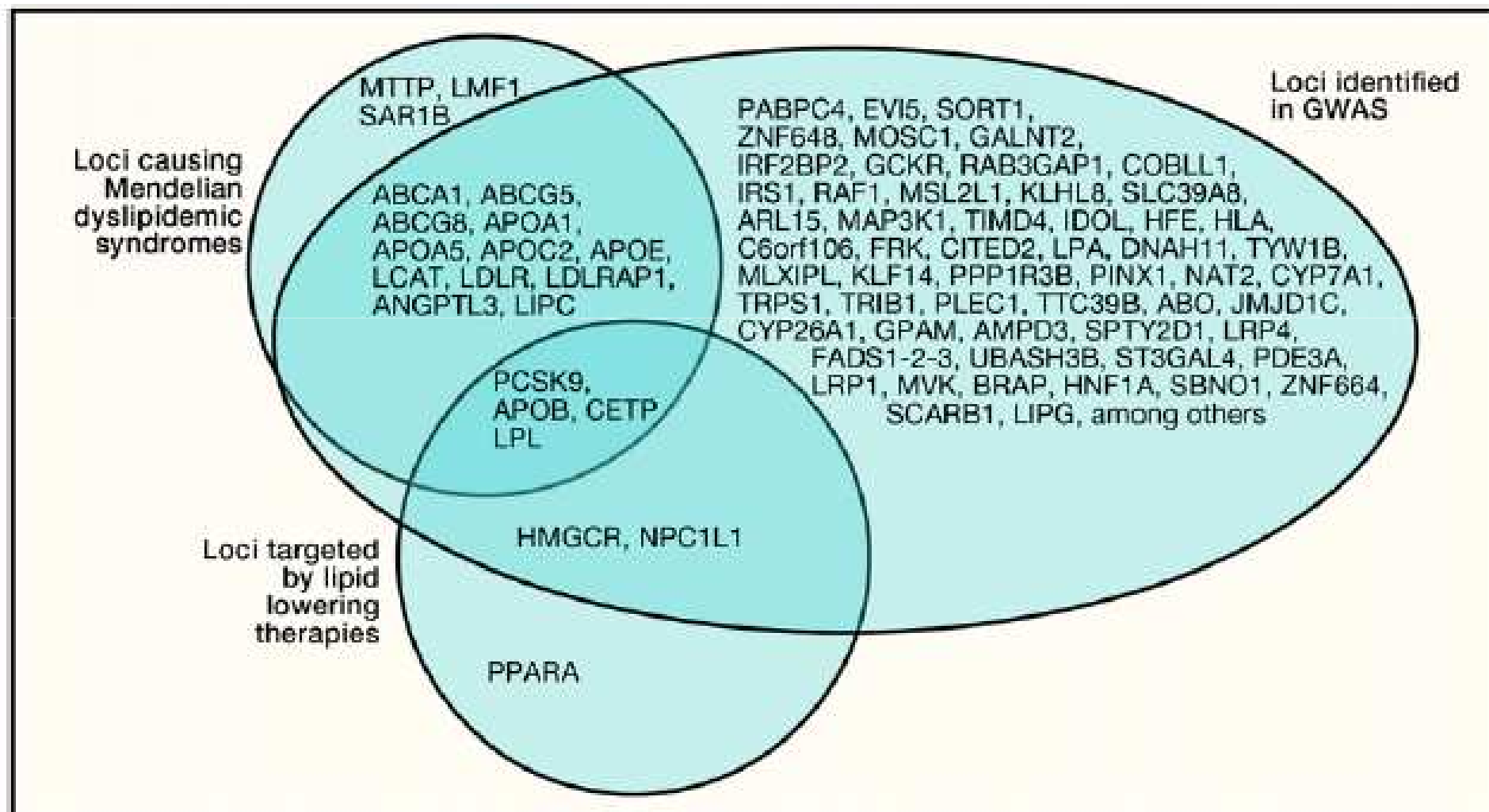
HoFH



Rozpoznanie: fenotyp czy genotyp?



Rozpoznanie: fenotyp czy genotyp?



Pierwsze 5 lat programu w Holandii 1994-1999

Zbadano 5442 krewnych 239 chorych

Characteristics	Carriers (n=2039)	Non-carriers (n=3403)	p value
Age distribution			
<40 years	1189 (58%)	1489 (44%)	<0.0001
40-59 years	559 (27%)	1260 (37%)	<0.0001
Additional data in adults			
Positive history of CVD	186 (11%)	189 (6%)	<0.0001
Previously known total cholesterol >7.5 mmol/L	875 (51%)	289 (9%)	†
Treatment with statins	667 (39%)	160 (5%)	†
Lipoproteins*			
Total cholesterol (mmol/L)	7.43 (1.65)	5.49 (1.34)	†
LDL cholesterol (mmol/L)	5.62 (1.59)	3.56 (1.11)	†
HDL cholesterol (mmol/L)	1.09 (0.35)	1.20 (0.37)	†
Triglycerides (mmol/L)	1.47 (1.08)	1.66 (1.10)	†

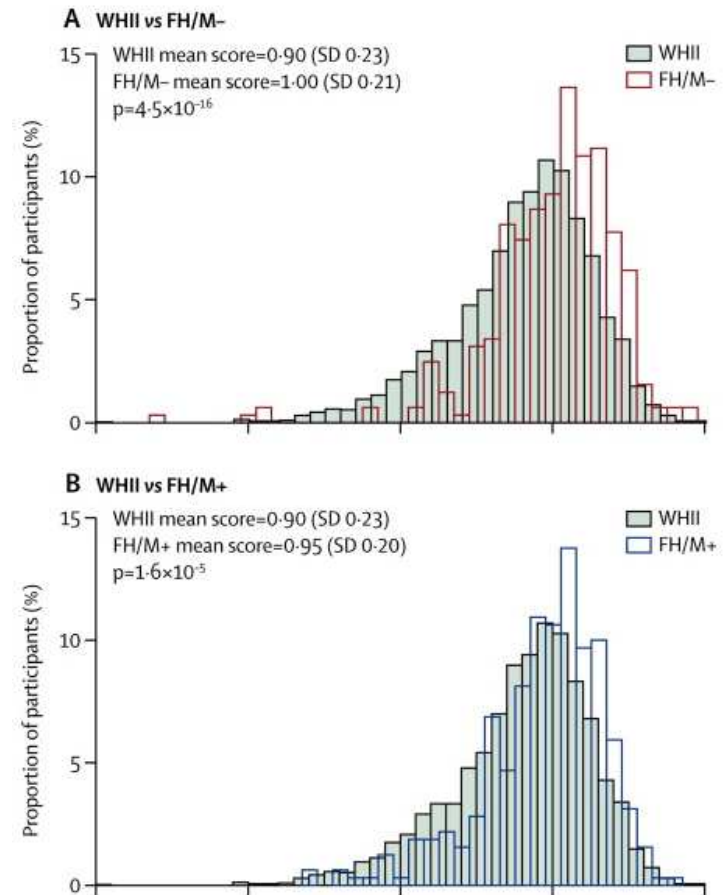
37% mutacja LDL +

Lancet 2001,357,165

Polygenic Hypercholesterolaemia

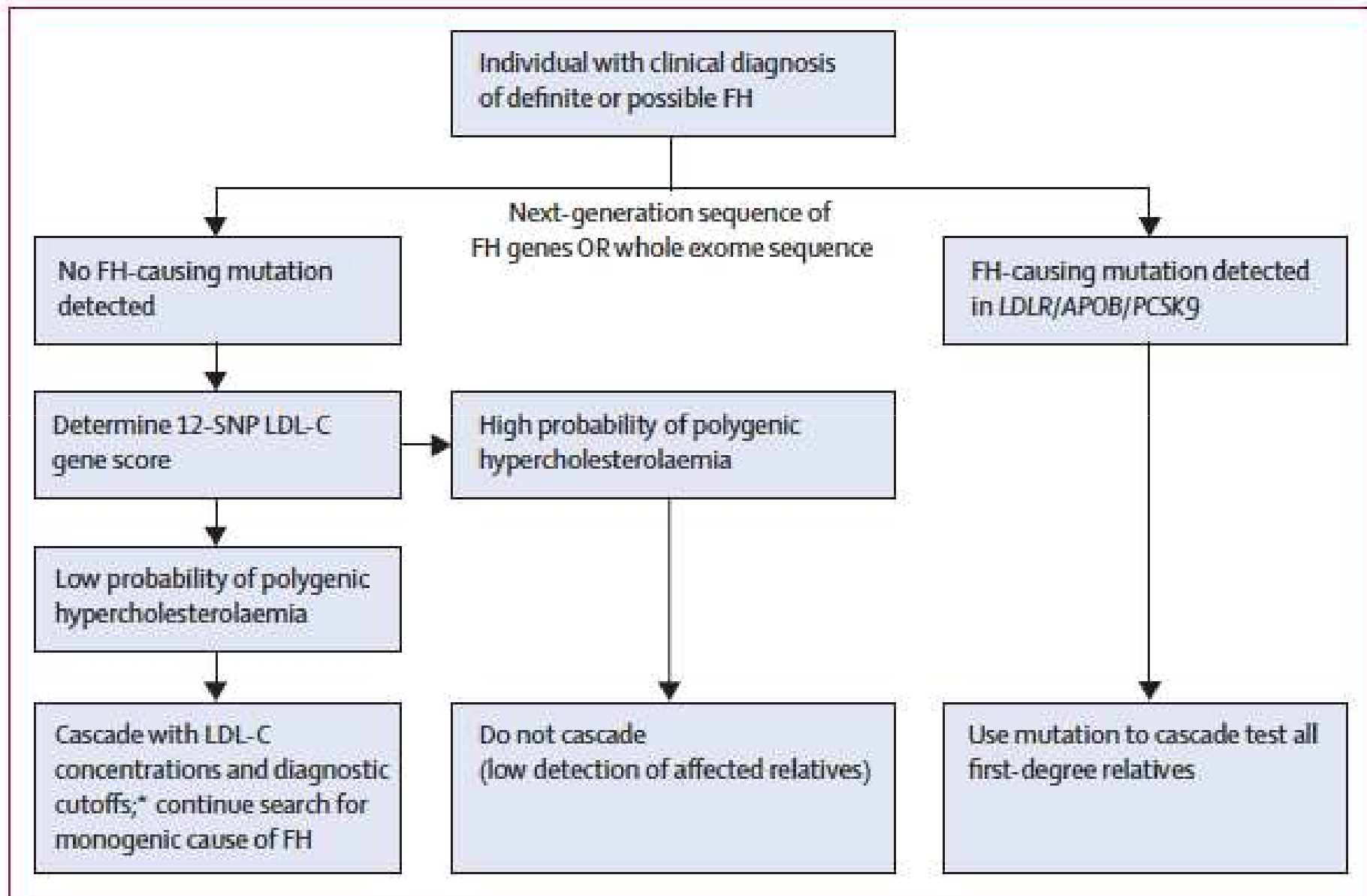
M.Futema - Londyn

- Polygenic LDL-C gene score based on findings of Genome Wide Association studies (GWAs)
- A substantial proportion of clinically diagnosed FH patients with no detected mutation have polygenic cause as they inherit significantly more common mild LDL-rising variants than a healthy control population



Talmud P et al. Lancet 2013

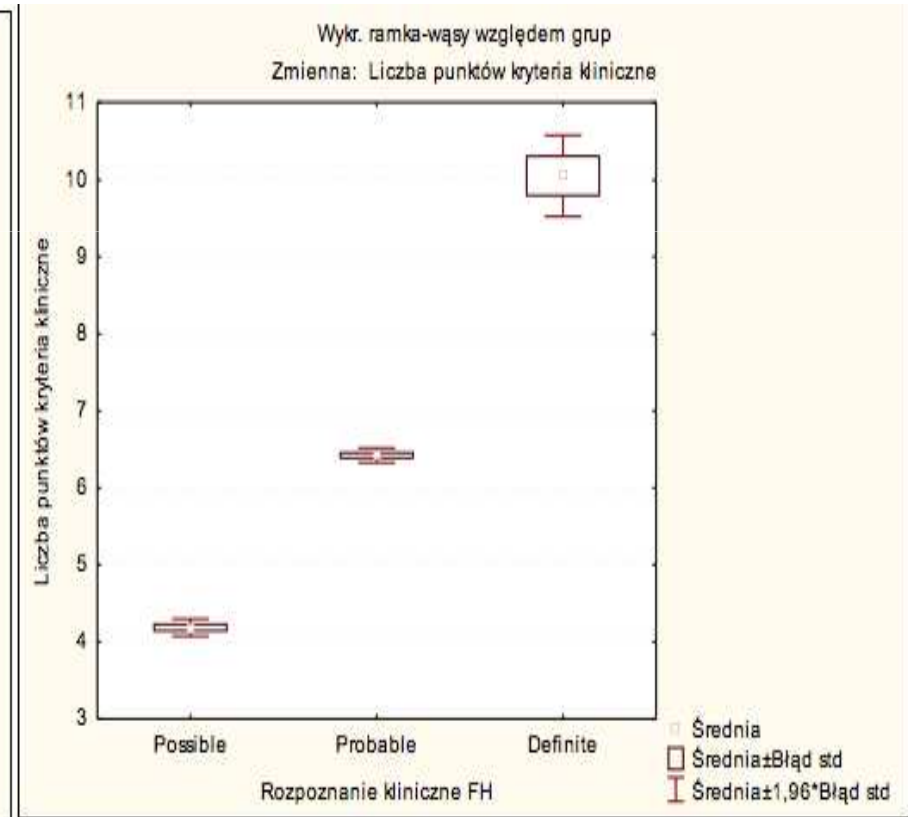
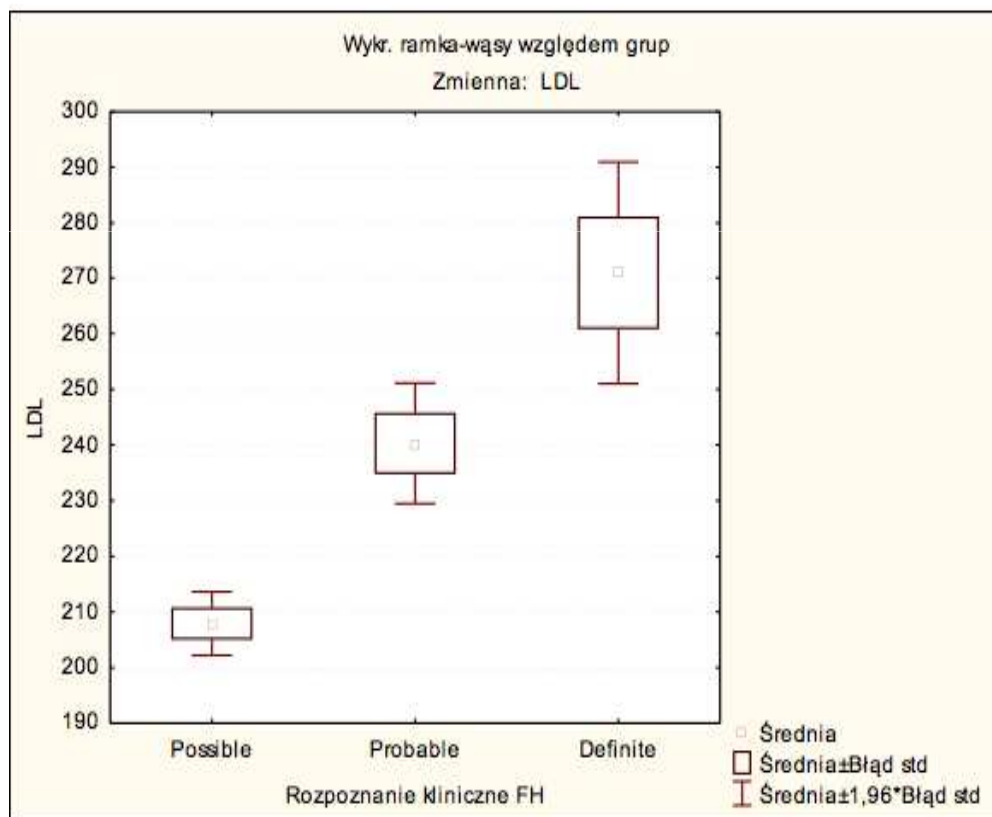
The efficiency of cascade testing in relatives of patients with polygenic FH will be compromised



Rodzinna hipercholesterolemia

Rejestr Krajowy

Rozpoznanie (próg LDL>240mg%, 6 pkt?)



Z 1

Poziom odcięcia stężenia LDL

LDL

<30 lat

> 230 mg/dl

30-39

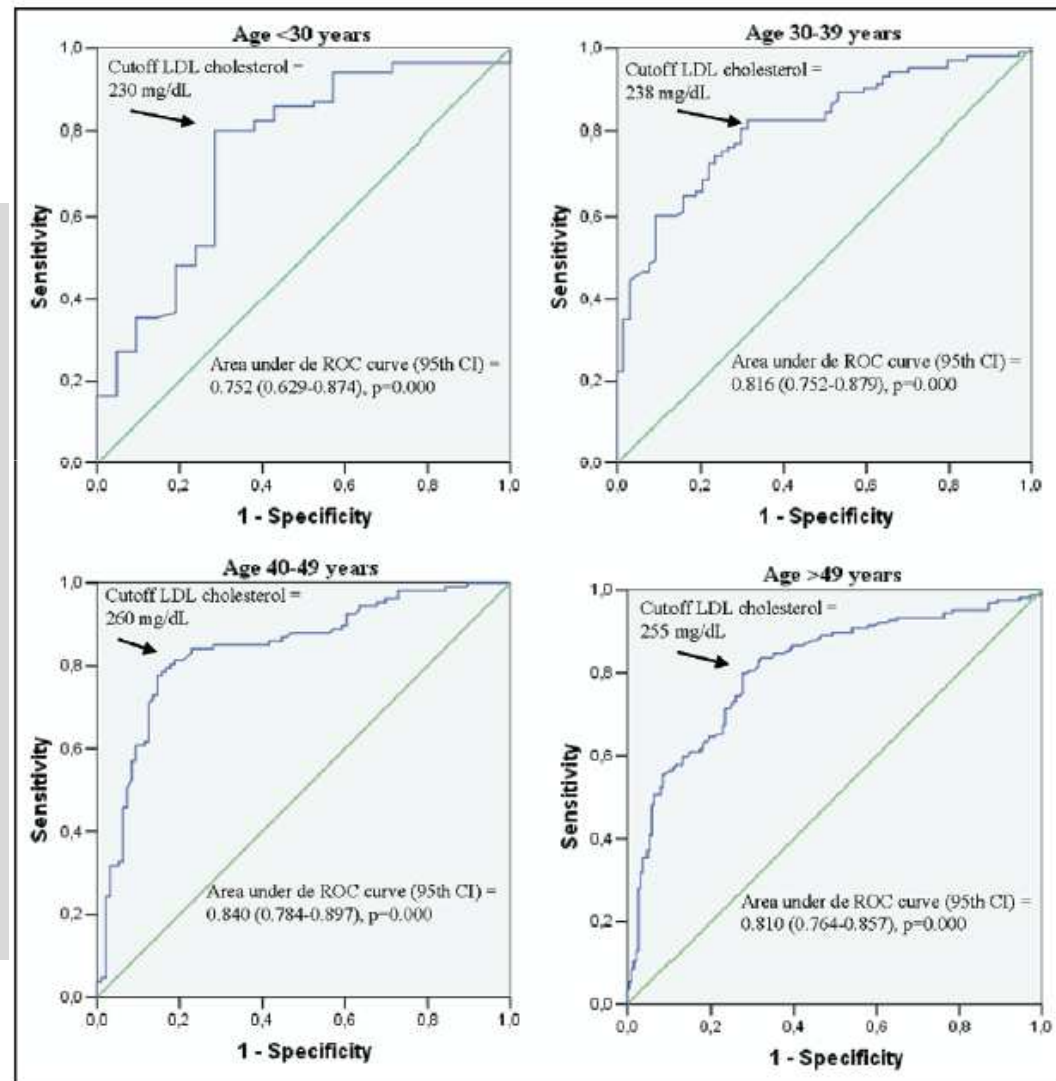
> 238 mg/dl

40-49

< 260 mg/dl

>49

>255 mg/dl



Nie ma idealnych kryteriów klinicznych FH

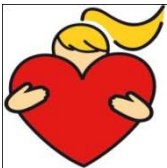
USA: MEDPED criteria	Total cholesterol (and LDL-C) levels, mg/dL				Risk
	Age (years)	First-degree relative	Second-degree relative	Third-degree relative	
<18	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)	
20	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)	98% specificity
30	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)	87% sensitivity
40+	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)	
Total cholesterol (and LDL-C) levels	Plus				Risk
UK: Simon Broome criteria					
Adults: 290 (190) mg/dL Children: 260 (155) mg/dL	DNA mutation				Definite FH
	Tendon xanthomas in the patient or in a first- or second-degree relative				Definite FH
	Family history of myocardial infarction at age <50 in a second-degree relative or at age <60 in a first-degree relative or family history of total cholesterol >290 mg/dL in an adult first- or second-degree relative or 260 (155) mg/dL in a child or sibling aged <16 years				Possible FH
The Netherlands: Dutch Lipid Clinic criteria					
Rating	Feature				Risk
1 point	A first-degree relative with premature CVD or LDL-C >95th percentile, or Personal history of premature peripheral or cerebrovascular disease, or LDL-C between 155 and 189 mg/dL				
2 points	A first-degree relative with tendinous xanthoma or corneal arcus, or A first-degree relative child (<18 years) with LDL-C >95th percentile, or Personal history of CAD				
3 points	LDL-C between 190 and 249 mg/dL				Possible FH (3–5 points)
4 points	Presence of corneal arcus in patients <45 years old				
5 points	LDL-C between 250 and 329 mg/dL				
6 points	Presence of a tendon xanthoma				Probable FH (6–7 points)
8 points	LDL-C >330 mg/dL, or Functional mutation in the LDLR gene				Definite FH (≥8 points)

Wytyczne NICE 2008

**Cholesterol całkowity >300 mg/dl
lub LDL>190 mg/dl
(7,5 mmol/l)**

**oraz przedwczesna choroba wieńcowa
w wywiadzie lub w rodzinie**

**HIPERCHOLESTEROLEMIA
RODZINNA?**



Wykluczyć hipercholesterolemię wtórną

Management of familial heterozygous hypercholesterolemia: Position Paper of the Polish Lipid Expert Forum

Andrzej Rynkiewicz, MD, PhD, Barbara Cybulska, MD, PhD, Maciej Banach, MD, PhD*, Krzysztof Filipiak, MD, PhD, Tomasz Guzik, MD, PhD, Barbara Idzior-Waluś, MD, PhD, Jacek Imiela, MD, PhD, Piotr Jankowski, MD, PhD, Longina Kłosiewicz-Latoszek MD, PhD, Janusz Limon, MD, PhD, Małgorzata Myśliwiec, MD, PhD, Grzegorz Opolski, MD, PhD, Andrzej Steciwko, MD, PhD, Janina Stępińska, MD, PhD, Tomasz Zdrojewski, MD, PhD

Kardiologia Polska 2013; 71, 1: 107–111

ISSN 0022–9032

W POLSCE / IN POLAND

Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych*

Management of familial heterozygous hypercholesterolaemia.
Position paper of the Polish Lipid Expert Forum

Andrzej Rynkiewicz¹, Barbara Cybulska², Maciej Banach³, Krzysztof J. Filipiak⁴, Tomasz Guzik⁵, Barbara Idzior-Waluś⁶, Jacek Imiela⁷, Piotr Jankowski⁸, Longina Kłosiewicz-Latoszek^{2, 9}, Janusz Limon¹⁰, Małgorzata Myśliwiec¹¹, Grzegorz Opolski¹², Andrzej Steciwko¹³, Janina Stępińska¹⁴, Tomasz Zdrojewski¹⁵

Kardiologia Polska 2013; 71, 10: 1099–1105; DOI: 10.5603/KP.2013.0276

ISSN 0022–9032

OPINIE, KONSENSUSY, STANOWISKA EKSPERTÓW / EXPERTS' OPINIONS AND POSITION PAPERS

Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych

Management in familial hypercholesterolaemia in children and adolescents.
Position of the Lipid Expert Forum

Wywiad kliniczny

- | | |
|--|-------|
| 1. Przedwczesna choroba wieńcowa
(mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.) | 2 pkt |
| 2. Przedwczesna choroba naczyń mózgowych
lub obwodowych | 1 pkt |

Wywiad rodzinny

- | | |
|---|-------|
| 1. Krewni I stopnia z przedwczesną chorobą
wieńcową lub naczyniową | 1 pkt |
| 2. Krewni I stopnia ze stężeniem cholesterolu LDL
> 190 mg/dl | 1 pkt |
| 3. Krewni I stopnia z żółtakami ścięgien
i/lub rąbką rogówkowym | 2 pkt |
| 4. Dzieci i młodzież < 18. rż. ze stężeniem
cholesterolu LDL > 155 mg/dl | 2 pkt |

Badanie przedmiotowe

- | | |
|---------------------|-------|
| 1. Żółtaki ścięgien | 6 pkt |
| 2. Rąbek rogówkowy | 4 pkt |

Badania laboratoryjne

1. Cholesterol LDL > 8,5 mmol/l (330 mg/dl)	8 pkt
2. Cholesterol LDL 6,5–8,4 mmol/l (250–329 mg/dl)	5 pkt
3. Cholesterol LDL 5,0–6,4 mmol/l (190–249 mg/dl)	3 pkt
4. Cholesterol LDL 4,0–4,9 mmol/l (155–189 mg/dl)	1 pkt

Badanie genetyczne

1. Mutacja genu receptora LDL	8 pkt
-------------------------------	-------

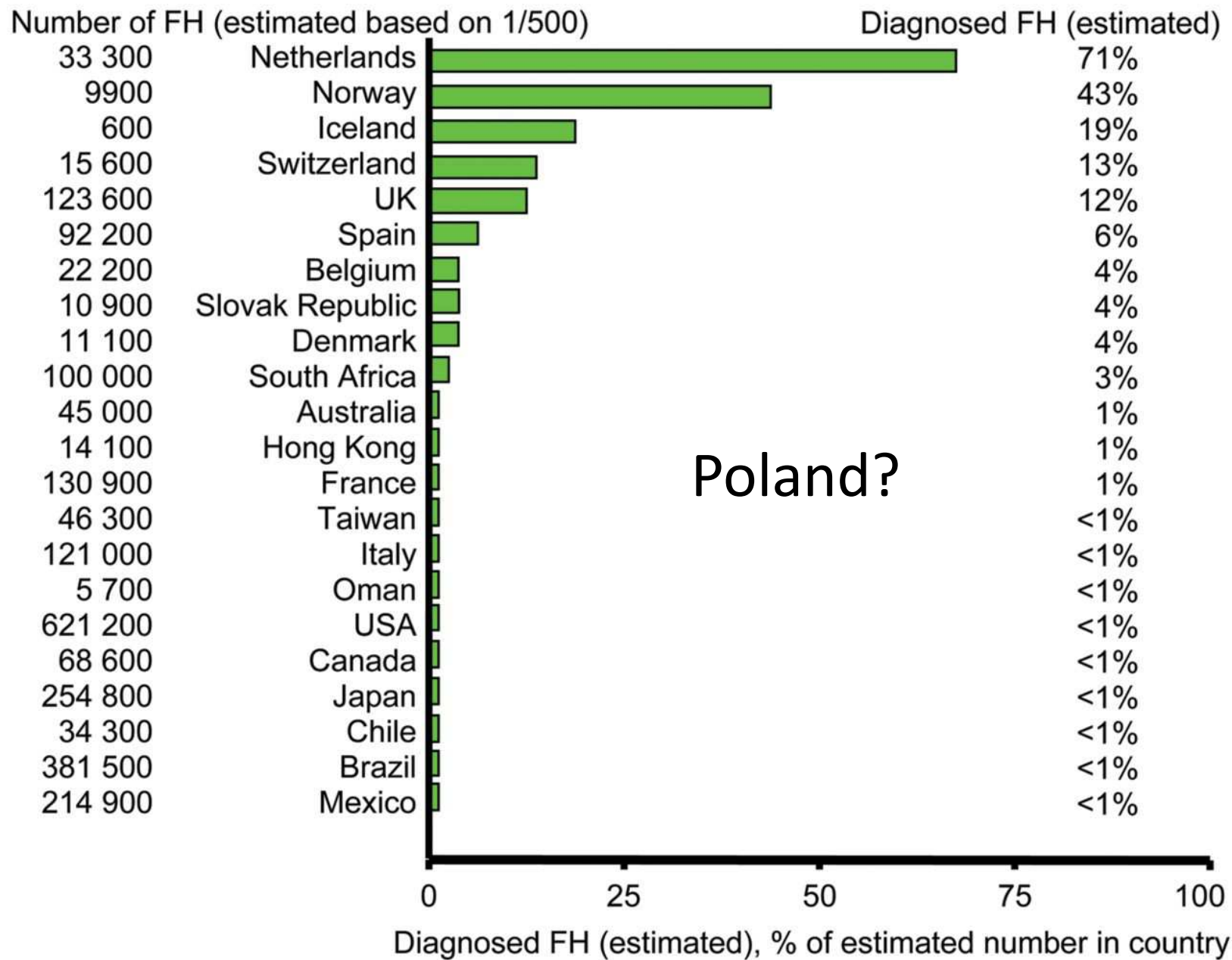
Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej

Pewne	> 8 pkt
Prawdopodobne	6–8 pkt
Możliwe	3–5 pkt
Nie potwierdzone	< 3 pkt

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

Børge G. Nordestgaard^{1*}, M. John Chapman^{2*†}, Steve E. Humphries^{3†}, Henry N. Ginsberg⁴, Luis Masana⁵, Olivier S. Descamps⁶, Olov Wiklund⁷, Robert A. Hegele⁸, Frederick J. Raal⁹, Joep C. Defesche¹⁰, Albert Wiegman¹⁰, Raul D. Santos¹¹, Gerald F. Watts¹², Klaus G. Parhofer¹³, G. Kees Hovingh¹⁰, Petri T. Kovanen¹⁴, Catherine Boileau¹⁵, Maurizio Averna¹⁶, Jan Borén¹⁷, Eric Bruckert¹⁸, Alberico L. Catapano¹⁹, Jan Albert Kuivenhoven²⁰, Päivi Pajukanta²¹, Kausik Ray²², Anton F. H. Stalenhoef²³, Erik Stroes¹⁰, Marja-Riitta Taskinen²⁴, and Anne Tybjaerg-Hansen²⁵, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel



Hipercholesterolemia Rodzinna

Wyzwania przyszłości – Rejestr?

✓ **Wyszukanie osób z FH**

- a/ Badanie genetyczne (DNA)
czy tylko rozpoznanie kliniczne?
- b/ Kto płaci?

✓ **Pilność wyszukania osób z HF**

- a/ dawniej głównie przypadki młodych osób z zawałem serca
- b/ wczesne rozpoznanie i agresywne leczenie
najskuteczniejszą prewencją

Z kolei wymieniony we wniosku jako przepis związkowy art. 19 ust. 1 ustawy o systemie informacji stanowi: „Minister właściwy do spraw zdrowia w celu: 1) monitorowania zapotrzebowania na świadczenia opieki zdrowotnej, 2) monitorowania stanu zdrowia usługobiorców, 3) prowadzenia profilaktyki zdrowotnej lub realizacji programów zdrowotnych – może tworzyć i prowadzić lub tworzyć i zlecać prowadzenie rejestrów medycznych, stanowiących uporządkowany zbiór danych i informacji o zachorowaniach, chorobach, stanie zdrowia, metodach leczenia, diagnozowania, monitorowania postępów w leczeniu oraz zagrożeniach związanych z występowaniem niektórych chorób”.

Przepis określony jako podstawowy przedmiot kontroli, tj. art. 20 ust. 1 u.s.i.o.z., posiada następujące brzmienie: „Tworzenie rejestrów medycznych, o których mowa w art. 19 ust. 1, następuje w drodze rozporządzenia. W rozporządzeniu minister do spraw zdrowia określa: 1) cel i zadania rejestru, 2) podmiot prowadzący rejestr, 3) okres, na jaki utworzono rejestr – w przypadku rejestru tworzonego na czas oznaczony, 4) sposób prowadzenia rejestru, 5) zakres i rodzaj danych przetwarzanych w rejestrze spośród danych określonych w art. 4 ust. 3 oraz 19 ust. 6, 6) sposób zabezpieczenia danych osobowych zawartych w rejestrze przed nieuprawnionym dostępem – mając na uwadze analizę potrzeb utworzenia rejestru, o której mowa w art. 19 ust. 3, oraz zapewnienie proporcjonalności zakresu i rodzaju danych przetwarzanych w rejestrze z celami utworzenia rejestru”.

Rejestr FH?

TAK