

Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s familiární hypercholesterolemií

M. Vrablík¹, T. Freiburger², V. Bláha³, V. Soška^{4,5}, R. Češka¹
pracovní skupina České společnosti pro aterosklerózu

¹ Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

² Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

³ Geriatrická a metabolická klinika fakultní nemocnice a lékařské fakulty v Hradci Králové

⁴ Oddělení klinické biochemie, ICRC – oddělení kardiovaskulárních chorob, FN u sv. Anny v Brně

⁵ Katedra laboratorních metod, LF MU Brno

Souhrn

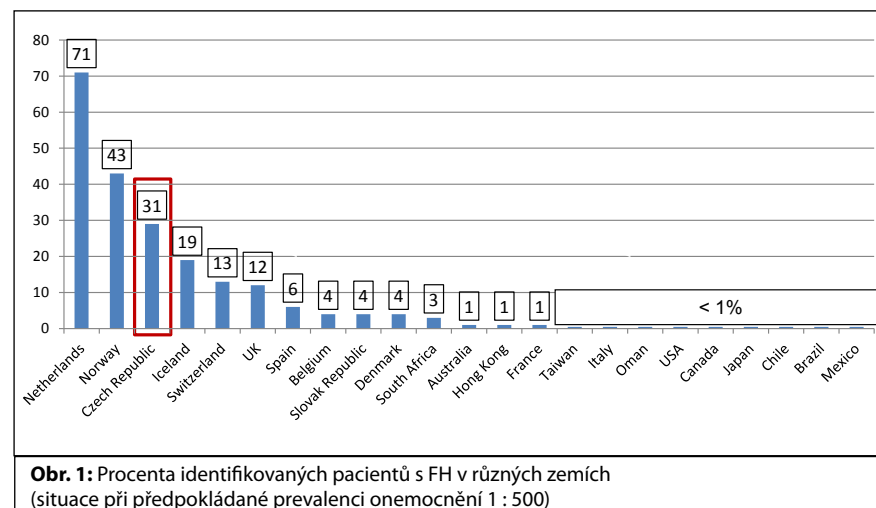
Evropská společnost pro aterosklerózu (European Atherosclerosis Society, EAS) organizuje od roku 2011 panely expertů, kteří se vyjadřují k jednotlivým tématům souvisejícím s tematikou patogeneze aterosklerózy a možnosti jejího ovlivnění. Vzniká tak pozoruhodná série dokumentů formulovaných nikoli jako směrnice, ale jako konsenzus rozsáhlých mezinárodních skupin expertů. S ohledem na jejich význam pro klinickou praxi se Česká společnost pro aterosklerózu (ČSAT) rozhodla připravit souhrny těchto dokumentů s komentáři k národně specifickým odlišnostem. Následující text připravila pracovní skupina jmenovaná výborem ČSAT ke konsenzu EAS týkajícímu se diagnostiky a léčby familiární hypercholesterolemie (FH). Plný text tohoto konsenzu v anglickém jazyce lze nalézt na webových stránkách EAS (www.eas-society.org) a je snadno dostupný také prostřednictvím webových stránek ČSAT (www.athero.cz). Familiární hypercholesterolemie je autozomálně dědičné onemocnění charakterizované zvýšenými koncentracemi celkového a LDL-cholesterolu v séru a akcelerovanou aterosklerózou s komplikacemi.

Epidemiologie FH

Odhadovaná prevalence FH v populaci činí 1: 500 až 1:200 se značnými regionálními rozdíly. Populační screening provedený v Holandsku či Dánsku ukázal, že prevalence onemocnění v těchto evropských populacích dosahovala až 1: 200 osob v běžné populaci. Tyto nové výzkumy mění naše představy o celkových předpokládaných počtech nemocných a nyní odhadujeme, že v České republice může být až 40 tisíc nemocných s FH. Změnou odhadu celkového počtu postižených se také posunul náš pohled na úspěch záchytu pacientů s FH ve screeningových programech. Při přepočítané prevalenci FH 1:200 až 1:250 bylo v Holandsku, které je celosvětově na prvním místě v počtu zjištěných pacientů s FH, identifikováno přibližně 35% postižených. V České republice díky celonárodnímu projektu vyhledávání osob s FH MedPed víme o více než 6 000 nemocných s FH, což představuje přibližně 15% z celkového počtu. Přestože je Česko na třetí příčce žebříčku mezinárodního srovnání (za Holandskem a Norskem),

rozhodně nemůžeme s tímto výsledkem

FH má heterogenní genetickou příči-



být spokojeni (obrázek č. 1).

Uvedená data také podtrhují rozsah problému nedostatečné diagnostiky a včasného záchytu onemocnění, které bez adekvátní léčby vede k předčasným aterosklerotickým komplikacím.

Etiologie familiární hypercholesterolemie

Nejčastější příčinou jsou mutace v genu pro LDL-receptor, představující podle evropského dokumentu asi 90% případů s identifikovanou kauzální mutací, v naší populaci je to asi 70%. V LDL-receptorovém genu bylo identifikováno více než 1 200 různých mutací. Dalšími příčinami FH mohou být mutace v genech pro apolipoprotein B-100 (apoB) (jediná mutace,

přibližně 5% případů FH, v našich podmínkách asi 30%) nebo mutace v genu pro proprotein konvertázu subtilisin kexin 9 (PCSK9). Posledně jmenovaná příčina je nejméně častá, představuje méně než 1% postižených.

Klinická a/nebo genetická diagnostika

V závislosti na použitých klinicko-biochemických kritériích se asi u 40% osob s podezřením na FH nepodaří identifikovat zodpovědnou mutaci. U těchto osob je pravděpodobné, že fenotyp může být podmíněn neidentifikovanou mutací v dosud neznámém genu nebo je příčina polygenní. Naopak, při provádění rodinného tzv. kaskádového screeningu se setkáváme s osobami, které sice mají mutaci v některém z kauzálních genů, ale jejich fenotyp nesplňuje kritéria FH. Vysvětlením může být přítomnost modifikujících genů, které výsledný fenotyp zmírňují (obrázek č. 2).

Za základ diagnostiky považujeme klinicko-biochemická kritéria, genetická diagnostika je vhodným doplňkem s jasnými výhodami, jak bude uvedeno dále.

Jak provádět screening – kdy zvažovat diagnózu FH u probandů?

Konsenzus expertů navrhuje jednoduchá kritéria pro identifikaci probandů. FH by měla být zvážena u:

a) dospělých osob s celkovým cholesterolem > 8 mmol/l (nebo nad 95. percentilem v dané populaci); u dětí se za hranici považuje celkový cholesterol nad 6 mmol/l (nebo hladina nad 95. percentilem v dané populaci);

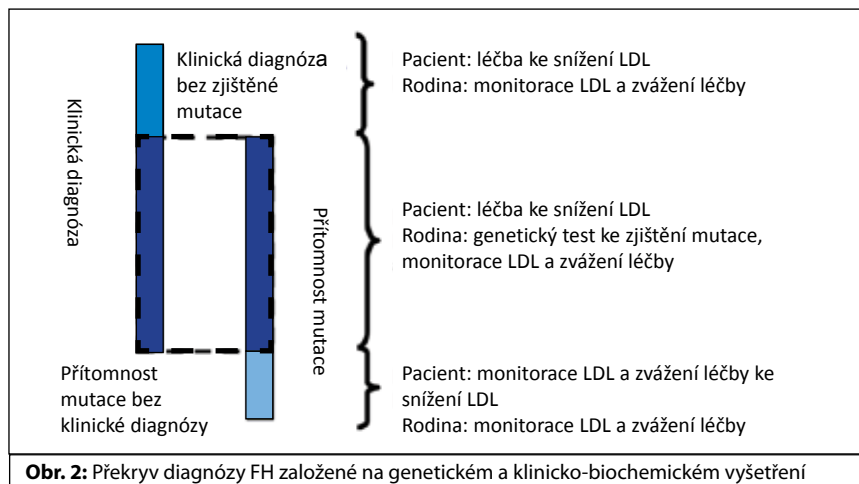
b) osob s předčasným výskytem ischemické choroby srdeční (ICHS) v osobní nebo rodinné anamnéze (za předčasný výskyt v rodině se považuje onemocnění prvostupňového příbuzného ženského pohlaví do 60 let věku, u mužů do 55 let věku, resp. druhostupňového příbuzného do 45 let u mužů a 50 let u žen);

c) osob se šlachovými xantomy nebo s jejich výskytem u rodinných příslušníků;

d) osob s anamnézou náhlé smrti u rodinného příslušníka;

Diagnostika FH

Diagnóza FH je založena na zhodnocení pěti kritérií: rodinná anamnéza, osobní anamnéza předčasné ICHS, přítomnost xantomů, xantelasmat nebo arcus lipoides cornea, významná elevace LDL-c při



Obr. 2: Překryv diagnózy FH založené na genetickém a klinicko-biochemickém vyšetření

opakovaných měřeních a/nebo pozitivní genetický test.

Na základě těchto kritérií navrhli

body.

Je-li to možné, doporučuje konsenzus

expertů provedení genetického vyšetření

Tabulka 1. Kritéria pro diagnostiku heterozygotní familiární hypercholesterolemie u dospělých podle Dutch lipid clinic network

Skupina 1 – rodinná anamnéza:	Body
a) prvostupňový příbuzný se známou předčasnou ICHS (<55 let u mužů, < 60 let u žen)	1
b) prvostupňový příbuzný se známou hladinou LDL-c > 95. percentil podle věku a pohlaví v dané zemi	1
c) děti < 18 let se známou hladinou LDL-c > 95. percentil podle věku a pohlaví v dané zemi	1
Skupina 2 – anamnéza:	
a) předčasná ICHS (< 55 let u mužů, <60 let u žen)	2
b) předčasná manifestace postižení cerebrálních nebo periferních tepen (< 55 let u mužů, < 60 let u žen)	1
Skupina 3 – fyzikální vyšetření	
a) šlachové xantomy	6
b) arcus lipoides cornea u osoby pod 45 let věku	4
Skupina 4 – laboratorní výsledky (LDL-cholesterol v mmol/l)	
> 8,5	8
6,5–8,4	5
5,0–6,4	3
4,0–4,9	1
Skupina 5 – molekulárně genetické vyšetření (analýza DNA)	
Zjištění kauzální mutace v genech pro LDL-receptor, apolipoprotein B nebo PCSK9	8

holandští experti skórovací systém (tzv. Dutch Lipid Clinic Network criteria), která lze dobře použít i v našich podmínkách a která uvádí tabulka č. 1.

Při použití kritérií Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) hovoříme o jisté FH při dosažení skóre nad 8 bodů. Pravděpodobná FH je u pacientů se skóre 6-8 bodů. Při dosažení skóre 3-5 bodů uvažujeme o kategorii označené možná FH. Diagnóza FH je nepravděpodobná při skóre 0-2

u všech osob s DLCN skóre nad 5 a u těch s jednoznačnými klinicko-biochemickými známkami. Je-li u člena rodiny známá kauzální mutace, má být vyšetření nabídnuto kaskádovitě všem jeho prvostupňovým rodinným příslušníkům.

Při stanovení diagnózy FH, jako v ostatních případech vyšetřování nemocného s dyslipidemií, vylučujeme sekundární příčinu vyšetřením parametrů jaterní funkce, renálních a tyroidálních funkcí,

posuzujeme glykemii a albuminurii.

Provedením kompletního fyzikálního vyšetření odhalíme přítomnost xantelasmat, šlachových xantomů a arcus lipoides cornea. Auskultace srdečních chlopní upozorní na možnou aortální stenózu, která se u FH vyskytuje častěji než v běžné populaci.

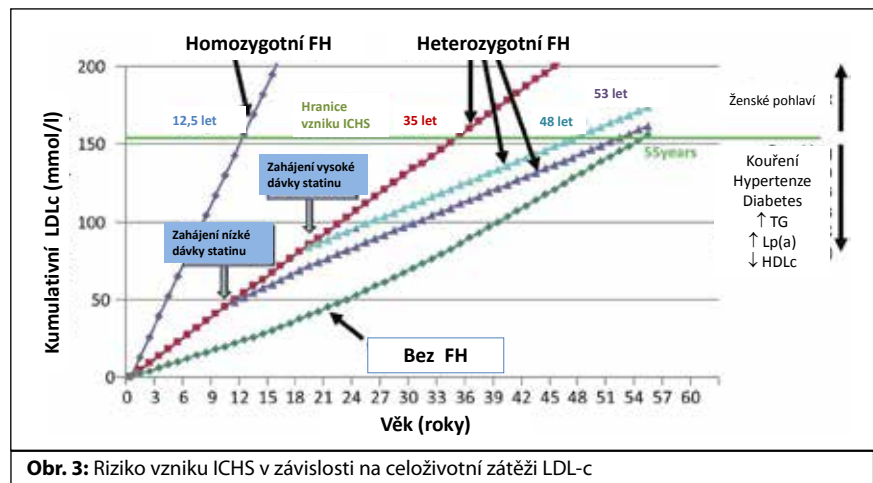
Odhad celoživotního kardiovaskulárního rizika při FH a rizikové faktory

Ačkoli jsou všichni pacienti s FH klasifikováni automaticky jako vysoce riziková, výskyt aterosklerotických cévních komplikací se u jednotlivců může zásadně lišit. Hlavní podmínkou pro rozvoj manifestních forem aterosklerotického cévního postižení je kumulativní expozice LDL-cholesterolu (dlouhodobá průměrná koncentrace LDL-c x počet let). Při dosažení hladiny přibližně 160 mmol/l vzniká předpoklad pro manifestaci ICHS. To u muže bez FH nastává asi ve věku 55 let. Neléčený heterozygot FH dosahuje této kumulativní expozice již ve věku 35 let, při zahájení terapie ve věku 18 let je to přibližně ve věku 48 let (obrázek č. 3).

Riziko spojené se zvýšením hladin LDL-c významně modifikují ostatní rizikové faktory (arteriální hypertenze, kouření, diabetes apod.). Riziko rozvoje ICHS u pacientů s FH významně zvyšuje současně přítomná elevace lipoproteinu (a) (Lp(a)). Jeho koncentrace musíme u nemocných s FH stanovovat a při nálezu zvýšené koncentrace doporučujeme intenzivnější snahu o redukci LDL-c

Asymptomatická ateroskleróza

Pátrání po preklinické ateroskleróze je u nemocných s FH zásadní. Ke zpřesnění stratifikace rizika doporučuje konsenzus expertů EAS zátěžové vyšetření u FH pacientů s velmi vysokým rizikem (ergometrie nebo zátěžová echokardiografie). K posouzení rozsahu aterosklerotického koronárního postižení navrhuje konsenzus vyšetření kalciového skóre koronárních tepen, naopak není doporučeno rutinní použití CT koronarografie. Postavení ultrazvukových vyšetřovacích metod, především duplexního ultrazvuku karotických arterií, není dokumentem EAS zmiňováno, ale představuje široce dostupnou možnost posouzení rozsahu subklinického aterosklerotického postižení. Zdůrazňujeme nutnost hodnocení zkušeným vyšetřujícím s adekvátním



Obr. 3: Riziko vzniku ICHS v závislosti na celoživotní zátěži LDL-c

přístrojovým vybavením. U nemocných s FH může být vhodné posouzení progresu cévních změn v čase opakovaným vyšetřením v intervalu 3-5 let.

Kaskádový, příležitostný (oportuní) a univerzální screening

Identifikace probandů probíhá buď v rámci příležitostného nebo cíleného screeningu (u osob s pozitivní rodinnou anamnézou). V podmínkách České republiky se jako optimální jeví screening v rámci systému preventivních prohlídek, který teoreticky umožňuje identifikaci všech osob s hypercholesterolemií, včetně FH. Problémem je nízká míra využití tohoto systému ze strany pacientů. Univerzální screening může být zvážen u dětské populace, v Česku se zdá vyhovující zavedený systém selektivního screeningu u pětiletých a třináctiletých dětí s rodinnou anamnézou hypercholesterolemie nebo předčasné manifestace KVO. Neefektivnější je tzv. kaskádový screening založený na vyšetření všech prvostupňových příbuzných každého zjištěného probanda. Jako nejvýhodnější se jeví systematický, specializovaným centrem koordinovaný kaskádový screening založený na vyšetřování lipidogramu a genetickém testování. V České republice probíhá již 16 let projekt Medped, který prosazuje principy kaskádového screeningu (www.medped.cz). Do současnosti bylo identifikováno více jak 6 000 pacientů s FH. V pediatrické populaci tedy doporučujeme tzv. selektivní screening založený na provedení biochemického vyšetření u dětí ve věku 5 let v rodinách s výskytem hypercholesterolemie nebo předčasné manifestace ICHS nebo s výskytem FH u jednoho z rodičů. Genetické vyšetření se u dětí doporučuje až ve chvíli, kdy je známa mutace

u jednoho z rodičů, pokud je možno vyšetření u rodičů provést.

Cílové hodnoty LDL-cholesterolu

Konsenzus expertů EAS doporučuje následující cílové hodnoty LDL-cholesterolu pro pacienty s FH:

- děti: LDL-c < 3,5 mmol/l;
- dospělí: LDL-c < 2,5 mmol/l;
- dospělí s ICHS nebo diabetem (tj. v sekundární prevenci): LDL-c < 1,8 mmol/l.

Pacienty s FH diagnostikovaní ve věku vyšším než 40 let považujeme za velmi vysoce rizikové (a doporučujeme u nich snahu o dosažení cílové hodnoty LDL-c < 1,8 mmol/l), protože byli vystaveni působení velmi vysokých hladin LDL-cholesterolu od narození.

Stanovené cílové hodnoty jsou v souladu s posledními doporučeními pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií a lze je akceptovat i pro českou populaci.

Léčba

Léčba nemocného s FH je také založena na důsledné edukaci a intervenci životního stylu. Za nezbytnost považujeme prosazení zanechání kouření u všech kuřáků s FH (s využitím všech podpůrných prostředků včetně odeslání do specializovaného centra léčby tabákové závislosti). U dětí a mladých dospělých musíme usilovat o to, aby kouřit vůbec nezačali.

Doporučujeme dietní edukaci zkušeným nutričním terapeutem. Pravidelná fyzická aktivita se doporučuje všem pacientům s FH; u nemocných v sekundární prevenci je vhodné zátěžové vyšetření před zahájením cvičení k posouzení vhodné intenzity zátěže.

Farmakoterapii ke snížení hladin LDL-c zahajujeme okamžitě po stanovení

diagnózy. Tabulka 2 shrnuje pořadí volby léčebných možností u dětí a dospělých s FH.

Zahájení terapie maximální dávkou atorvastatinu (80 mg) nebo rosuvastatinu (40 mg) má být provedeno ihned při stanovení diagnózy, protože

a) < 1/20 nemocných s FH dosahuje

monoterapií maximální dávkou statinu. Obdobná účinnost PSCK9 inhibitorů byla popsána po přidání k dvojkombinaci statin+ezetimib. Tato léčiva poskytují také možnost kontrolovat LDL-c u pacientů s intolerancí statinů. Podobná očekávání máme i u další nové terapeutické možnosti – anti-sense terapie blokujiící translaci

cévních komplikací. Z analýz evropských registrů vyplývá, že cena jednoho roku života (Life Year Gained) u pacienta s FH při započítání nákladů na kaskádový screening a intenzivní statinovou terapii se pohybuje mezi 3 a 4 000 eur (což je cena srovnatelná s náklady na screeningovou mamografii). V populaci s FH vysoce dávkovaná terapie statinem snižuje výskyt úmrtí z KV příčiny o 101 na 1 000 léčených.

Děti	Dospělí
Statin	Maximální dávka potentního statinu
Ezetimib	Ezetimib
Sekvestranty žlučových kyselin	Sekvestranty žlučových kyselin
Nová léčba*	Nová léčba*
Lipoproteinová aferéza u homozygotů/těžkých heterozygotů FH	Lipoproteinová aferéza u homozygotů/těžkých heterozygotů FH

* Nové léčebné možnosti, především dostupnost monoklonálních protilátek proti PCSK9 rozšíří léčebné možnosti u pacientů s FH v nejbližší době. Tyto nové terapie budou s největší pravděpodobností použity jako léčiva ve dvojkombinacích se statiny, ev. trojkombinacích se statiny a ezetimibem. U osob se statinovou intolerancí budou nejspíše schváleny i pro použití v monoterapii.

cílové hodnoty LDL-c;

b) většina pacientů potřebuje snížení LDL-c o více než 50 % vstupních hodnot;

c) řada pacientů s FH je léčena neadekvátně nízkými dávkami statinů;

d) titrace statinů v případě potřeby a neuspokojivých výsledků léčby se často opomíjí.

Kontrolní vyšetření po zahájení léčby je doporučeno za 4-6 týdnů.

Řada pacientů nedosáhne cílové hodnoty LDL-c ani při maximální dávce monoterapie statinem. Lékem volby do kombinace je ezetimib, který by měl být zvážen u všech se stanovenou cílovou hodnotou LDL-c < 1,8mmol/l. Pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin) mohou být podávány v rámci trojkombinačních režimů, jejich dostupnost je v ČR ovšem limitována. Za zásadní průlom v léčbě nemocných s FH považujeme nové možnosti léčby založené na použití protilátek blokujiících proprotein konvertázu subtilisin kexin 9 (PCSK9). Tato léčiva umožní dosažení cílových hodnot mnohem většímu podílu pacientů s FH a jejich místo bude v kombinaci se statiny (případně ezetimibem), kde poskytují snížení hladin LDL-c o dalších 50% nad rámec dosažitelný

apolipoproteinu B mipomersenu. Ta zatím nebyla schválena Evropskou lékovou agenturou pro použití v Evropě a zdá se, že její použití v klinických studiích bylo spojeno s horší tolerancí pacienty.

V méně častých případech, kdy nemocný s FH má současně hypetriglyceridemii, doporučujeme kombinaci maximální dávky statinů s fenofibrátem.

U nemocných s těžkou heterozygotní FH může být zváženo použití lipoproteinové aferézy- podrobnosti viz 2.

Vedení dětí s diagnostikovanou FH se bude věnovat zvláštní konsensus EAS, který byl publikován v letošním roce a jehož souhrn bude zpracován v nejbližší době (3).

Nákladová efektivita

Familiární hypercholesterolemie je spojena se zvýšenými náklady zdravotního systému. V případě pozdní identifikace tyto náklady představuje péče o nemocné s předčasnou ICHS. Náklady na diagnostiku (včetně molekulárně genetické), vedení nemocných a farmakoterapii jednoznačně nedosahují výše nezbytné pro léčbu pacientů s předčasnou manifestací aterotrombotických

Závěr

Identifikace nemocných s FH musí být prováděna v rámci systému primární péče. S ohledem na komplexitu některých případů, nutnost provádění kaskádového screeningu v rodinách, vhodnost cílené indikace zobrazovacích a zátěžových vyšetření se jako nezbytná jeví spolupráce se specializovanými centry. Ta mohou pacienty s FH převzít do péče nebo sloužit ke konzultacím. V České republice je k dispozici rozvinutá síť pracovišť projektu Medped, který zajišťuje komplexní diagnostiku, screening i léčbu nemocných s FH. Projekt Medped zajišťuje a organizuje Česká společnost pro aterosklerózu. Detaily o projektu, seznam center s kontaktními údaji i další informace k problematice FH najdete na www.athero.cz nebo www.medped.cz.

Velmi důležitou roli při identifikaci a dalším vedení pacientů s FH hrají i patientské skupiny a organizace. V Česku vznikl v roce 2014 spolek pacientů FH a jejich příbuzných s názvem Diagnóza FH, z.s. Toto sdružení poskytuje svým členům i široké veřejnosti důležité informace o FH a může sloužit jako velmi užitečný nástroj edukace a motivace nemocných s FH.

Více na www.diagnozafh.cz.

Tento souhrn vypracovala skupina odborníků jmenovaná Českou společností pro aterosklerózu a představuje oficiální stanovisko této společnosti k diagnostickým a léčebným postupům u nemocných s fenotypem familiární hypercholesterolemie v České republice.

LITERATURA

- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Eur Heart J 2013, 34 (45): 3478–90a.
- Vrablík M, Češka R, Bláha V et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. Hypertenze a KV prevence 2015; 1: 59–61.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J 2015 May 25. pii: ehv157.