Rutiner for kaskadescreening for familiær hyperkolesterolemi ved Lipidklinikken

En prosjektoppgave i KLoK

May-Linn Fauske Andersen, Mari Bergum Berget,
Kristian Ludvig Garvang, Gudmund Noddeland Myhren
og Martine Rørhus

Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

27.4.2017

© May-Linn Fauske Andersen, Mari Bergum Berget, Kristian Ludvig Garvang, Gudmund Noddeland Myhren og Martine Rørhus

2017

Rutiner for kaskadescreening for familiær hyperkolesterolemi ved Lipidklinikken

May-Linn Fauske Andersen, Mari Bergum Berget, Kristian Ludvig Garvang, Gudmund Noddeland Myhren og Martine Rørhus

http://www.duo.uio.no/

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Tema

Familiær hyperkolesterolemi (FH) er en tilstand som gir betydelig forhøyet risiko for prematur hjertesykdom og tidlig død. Mange nordmenn har diagnosen uten å vite om det. Behandling av disse pasientene er regionalisert til Lipidklinikker. Vi har sett på forbedringsmuligheter i kaskadescreeningen som initieres fra Lipidklinikken ved Oslo Universitetssykehus (OUS).

Kunnskapsgrunnlag

Det er godt dokumentert at ubehandlet FH gir økt morbiditet og mortalitet. Disse pasientene har utbytte av skreddersydd risikoinformasjon. Kaskadescreening er den screeningmetoden som er rimeligst og gir best utbytte i antall pasienter per screenede i målgruppen.

Dagens praksis

Første konsultasjon med nye pasienter ved Lipidklinikken OUS fremstår nokså enhetlig praktisert, men er ikke nedfelt i interne retningslinjer. Det mangler grunnlagstall, men praksis og anslag fra ansatte tilsier at en del potensielle pasienter som ikke fanges opp i dag er mulig å fange opp med et kvalitetsforbedringsprosjekt.

Tiltak, indikatorer og mål

Vi foreslår at alle nye pasienter med FH ved Lipidklinikken OUS blir henvist til Enhet for hjertegenitikk (EFH) ved OUS for kaskadescreening. Vi foreslår også et fast innhold i første konsultasjon og nytt informasjonsmateriell. Indikatorer vil være antall pasienter som henvises til EFH og antall gentest-kit som sendes til potensielle pasienter.

Implementering av tiltak

Det opprettes en prosjektgruppe med medlemmer fra Lipidklinikken, EFH og andre samarbeidende aktører. Man innhenter baseline tall som ikke eksisterer per i dag, innfører rutiner og produserer informasjonsmateriell. Tiltakene måles og evalueres etter ett år.

Konklusjon

Ved å gjennomføre dette prosjektet mener vi det er grunnlag for å anbefale kvalitetsforbedringsprosjektet for Lipidklinikken OUS. Ny praksis vil være kunnskapsbasert og sannsynligvis gi økt antall nye pasienter.

Innholdsfortegnelse

1 Tema/problemstilling 1
1.1 Familiær hyperkolesterolemi 1
1.2 Å finne pasientene 1
1.3 Avgrensninger og presiseringer 2
2 Kunnskapsgrunnlag 3
2.1 Metode 3
2.2 Familiær hyperkolesterolemi 3
2.2.1 Klassifikasjon 5
2.2.2 Komplikasjoner 5
2.2.3 Behandling 7
2.3 Screeningmetoder 8
2.4 Kommunikasjon med pasienter 10
3 Dagens praksis, tiltak og indikator 11
3.1 Dagens praksis 11
3.1.1 Lipidklinikkens rolle i kaskadescreening 11
3.1.2 Enhet for hjertegenitikk 12
3.2 Vurdering av dagens praksis 12
3.3 Tiltak 13
3.3.1 Formulering av retningslinjer for første konsultasjon 13
3.3.2 Direkte henvisning til EHF ved første konsultasjon 14
3.3.3 Produksjon av nytt informasjonsmateriell 15
3.4 Valg av indikatorer 15
3.4.1 Andel pasienter i kontakt med EFH 15
3.4.2 Antall kit fra EFH 16
4 Prosess, ledelse og organisering 17
4.1 Utførelse/Gjennomføring 17
4.1.1 Første fase 17
4.1.2 Andre fase 17
4.1.3 Tredje fase 18
4.2 Evaluering 18
4.3 Oppfølgning 19

5 Konklusjon 20
Litteraturliste 21
Vedlegg 24
Aktører i det norske FH-feltet 24
Lipidklinikkene 24
NKT for FH 24
Enhet for hjertegenitikk 25
Helsedirektoratet 25
FH Norge 25
Søknad om å drive oppsøkende virksomhet 26

1 Tema/problemstilling

1.1 Familiær hyperkolesterolemi

Familiær hyperkolesterolemi (FH) er en autosomal dominant arvelig tilstand karakterisert av forhøyet total- og LDL-kolesterol fra fødsel, som øker med alder (1). En dansk studie konkluderer med at 1 av 217 personer har FH (2). Basert på denne prevalensen kan 25.000 nordmenn ha en mutasjon som gir FH, noe som gjør tilstanden omtrent like vanlig forekommende som diabetes mellitus type 1. Til tross for dette er det per april 2017 kun rundt 7500 diagnostiserte pasienter i Norge.

1.2 Å finne pasientene

Det er flere angrepspunkter for kvalitetsforbedringsprosjekter dersom man ønsker å fange opp flere pasienter med FH. Det er i hovedsak to måter FH-diagnosen stilles på:

1. Funn av forhøyet kolesterol hos fastlege fører til gentesting
2. Gentest gjennomføres på grunnlag av slektskap til pasient med påvist FH (kaskadescreening)

Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi (NKT for FH) gjennomførte i 2016 kampanjen ”Hjelp oss å finne alle!” Kampanjen var rettet mot fastleger. Kampanjen hadde som mål å fremme bevissthet og kunnskap om diagnostisering av FH. I samme tidsrom så man en kraftig økning i antall henvisninger for familiær hyperkolesterolemi til Lipidklinikken, samt en økning fra ca. 100 til ca. 300 nydiagnostiserte pasienter i hos Lipidklinikken, sammenliknet med de siste årene.

Vårt prosjekt kartlegger rutinene for kaskadescreening ved Lipidklinikken ved Oslo universitetssykehus. Kan prosessen forbedres slik at flere med FH diagnostiseres?

Oppsøkende genetisk diagnostikk er per i dag tillatt i begrenset omfang i Norge, og alltid etter individuell søknad til Helsedirektoratet (se vedlegg). Kaskadescreeningen er derfor i nesten alle tilfeller basert på at hver pasient (indekspasient) selv kontakter sine respektive slektninger. Lipidklinikken oppfordrer alle nydiagnostiserte pasienter til å kontakte sine

nærmeste slektninger for å informere dem om at de kan ha FH og for å råde dem til å ta kontakt med Enhet for hjertegenetikk ved Oslo universitetssykehus for genetisk veiledning og eventuell gentesting.

Ved hjelp av kunnskapsbasert informasjon er vårt mål med denne oppgaven å kunne anbefale tiltak for forbedring av kaskadescreening ved Lipidklinikken ved Oslo Universitetssykehus, samt implementering av disse.

1.3 Avgrensninger og presiseringer

Lipidklinikken er valgt som mikrosystem for oppgaven. Det er flere potensielle tiltak utenfor dette systemet som vi ikke har valgt å fokusere på. I arbeidet med kunnskapsgrunnlag har det fremkommet potensielt viktige opplysninger rundt muligheter for å kunne drive oppsøkende genetisk virksomhet. Dette er en problematikk som ikke direkte vedrører vårt mikrosystem, men som er av stor viktighet for den helhetlige rekruttering av pasienter. Vi har derfor tatt dette inn som et vedlegg i oppgaven. Vi antar at dette temaet og vår oppgave for øvrig kan danne grunnlag for flere forbedringsprosjekter i KLoK-faget, innenfor de tilstøtende miljøene til Lipidklinikken.

Dagens virksomhet er beskrevet med utgangspunkt i samtaler med de enkelte aktørene. Kapittelet er derfor beheftet noe usikkerhet, noe av innholdet er basert på antakelser og anslag. Vi mener likevel at indikatorene som er valgt er gode og riktige uavhengig av dette.

2 Kunnskapsgrunnlag

2.1 Metode

Det er foretatt litteratursøk for å kartlegge kunnskapsgrunnlag. Det var nødvendig for oss å kartlegge flere aspekter for å komme frem til om våre anbefalinger ville føre til forbedret kvalitet:

- Dokumentasjon for nytten av behandling av FH
- Tilgjengelig forskning på risikokommunikasjon
- Kaskadescreening som hensiktsmessig strategi for å finne nye pasienter på en kostnadseffektiv måte uten at det førte til betydelig belastning for den enkelte pasient og deres pårørende

I kartleggingen er det tatt utgangspunkt i tilgjengelige norske retningslinjer fra "Norsk Elektronisk Legehåndbok" (NEL), "Generell veileder i pediatri" og "Veileder for utredning og behandling av familiær hyperkolesterolemi". Det er også gjort søk i McMaster plus, PubMed og Google Scholar. Med utgangspunkt i en retningslinje fra UpToDate, flere systematiske oversikter, og noen enkeltstudier relevante for vår problemstilling, fant man ytterligere artikler via referanselistene.

Søkeord som ble brukt (april 2017): "familial hypercholesterolemia", "cardiovascular risk familial hypercholesterolemia", "coronary artery disease familial hypercholesterolemia", "treatment familial hypercholesterolemia", "management of familial hypercholesterolemia", "risk communication", "cascade screening", "cascade screening familial hypercholesterolemia", "strategies cascade screening", "cost effectiveness cascade screening familial hypercholesterolemia" og "quality of life cascade screening".

2.2 Familiær hyperkolesterolemi

Familiær hyperkolesterolemi (FH) er en autosomal dominant arvelig sykdom karakterisert av forhøyet total- og LDL-kolesterol fra fødsel som øker med alder (1). FH gir betydelig forhøyet risiko for prematur hjertesykdom, og gjennomsnittsalderen ved død vil også være

lavere enn for normalbefolkningen (3). Det finnes i dag effektive og lett tilgjengelige behandlingsmuligheter, i form av lipidsenkende medikamenter. Når man vet at tidlig diagnose og behandling reduserer risiko for prematur hjertesykdom betraktelig (4), er det en betydelig folkehelseutfordring at anslagsvis 18.000 nordmenn går med udiagnostisert FH. En andel av disse vil allerede stå på lipidsenkende medikamenter, fordi man ved funn av forhøyet kolesterol i voksen alder har antatt at tilstanden primært skyldes livsstilsfaktorer. Disse pasientene vil profitere på å senke kolesterolet lavere enn det som er anbefalt for normalbefolkningen, grunnet stor kolesterolbelastning tidligere i livet. I tillegg er det viktig å finne disse pasientene av hensyn til mulig affiserte slektninger, inkludert barn, som kan finnes ved kaskadescreening.

Det er ikke anbefalt å screene for FH ved å måle total s-kolesterol hos nyfødte fordi høyt HDL-kolesterol, som er det dominante lipoprotein i føtalt blod, fører til økt verdi hyppigere enn FH. Det er mulig å screene å for FH ved å påvise signifikant forhøyet s-LDL kolesterol i navlestrengblod, men fordi kolesterolet kan stige raskt etter fødsel og først når stabile verdier rundt 6 måneders alder, er det vist at diagnostikk ved å måle kolesterolverdier i blod har størst verdi fra 1 års alder (5).

S-kolesterol hos pasienter med FH øker med alder og viser stor individuell variasjon. Totalkolesterol i voksen alder kan være opp 9-14 mmol/L (1), men FH forekommer også ved moderat forhøyede verdier (6-8 mmol/L) (6).

Veiledende referanseverdier for totalkolesterol i NEL er i alderen 18-29 år: 2,9 - 6,1 mmol/l, 30-49 år: 3,3 – 6,9 mmol/l og > 49 år: 3,9 – 7,8 mmol/l.

Årsaken til FH er en genfeil som fører til redusert opptak av LDL-kolesterolet fra blodet. Den vanligste mutasjon i genet som koder for LDL-reseptor, men fenotypen ved FH kan også sees ved mutasjoner i apolipoprotein B-100 genet eller proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) (7). Mutasjon i LDL-reseptor genet fører til redusert opptak av LDL fra sirkulasjonen, og gir forhøyet serumnivå av LDL-kolesterol. Det er kartlagt over 1000 ulike mutasjoner i genet for LDL-reseptor på verdensbasis (8), i Norge er over 220 mutasjoner kjent. Disse mutasjonene nedsetter LDL-reseptorfunksjonen i varierende grad slik at nivået av totalkolesterol og LDL-kolesterol hos de affiserte slekter øker. Ved gentesting, testes pasienten for de vanligste mutasjonene. Hvis denne testen er negativ, testes pasienten for de

mer sjeldne mutasjonene. Hvis pasienten tilhører en familie med kjent mutasjon, tester man bare for den aktuelle mutasjonen.

2.2.1 Klassifikasjon

I litteraturen deler man inn de kjente LDL-reseptor mutasjonene som gir FH i klasser, basert på defekt:

Defekt syntese av LDL-reseptor

1. Defekt transport fra ER til Golgi
2. Defekt binding av LDL til LDL-reseptor
3. Defekt internalisering av LDL-reseptor/LDL kompleks

Pasienter med LDL-reseptor mutasjon som gir FH kan klassifiseres til en av to grupper basert på aktivitet av LDL-reseptor (9):

1. Pasienter med < 2% (reseptor-negative) av normal LDL-reseptor aktivitet
2. Pasienter med 2-25% av normal LDL-reseptor aktivitet (reseptor-defekt)

Pasienter kan enten være homozygote eller heterozygote for mutasjonen. Heterozygot mutasjon er langt hyppigere enn homozygot (10). En dansk studie fra 2015 undersøkte prevalens av de fire vanligste genmutasjonene som fører til FH i en studiepopulasjon på 98 098. De estimerte prevalensen av en mutasjon som forårsaker FH til 1 av 217 basert på fenotypisk diagnostikk med kliniske kriterier (Dutch Lipid Clinic Network-kriteriene (DLCN-kriteriene)) og LDL-kolesterol > 4,4 mmol/l. De fire hyppigste mutasjonene som ble undersøkt i denne studien var årsak til 38,7% av alle tilfellene av FH (2). Hvis det antas at prevalensen av mutasjonene er like i Danmark og Norge, er det trolig omkring 25 000 nordmenn med FH, men kun en av fire er klar over sin diagnose.

2.2.2 Komplikasjoner

Pasienter med FH har økt LDL-kolesterol i serum som fører til avleiringer i arterier som aterosklerose, som xantomknuter i sener (spesielt akillessenene), arcus cornea i øyne og xantelasmer i hud. Dette skjer på grunn av lokaliserte infiltrater av lipidholdige makrofager

(”foam cells”). Utviklingen av aterosklerose starter i barneårene, og sammenlignet med friske barn er det påvist større intima-media tykkelse i arteria carotis allerede før 10-års alder (11, 12). Statinbehandling av barn med FH er vist å forsinke progresjonen av intima-media fortykkelse i arteria carotis (13), og kan redusere risiko for hjerte- og karsykdom til et nivå sammenliknbart med normalbefolkningen (4).

Det er mange studier som beskriver økt risiko for kardiovaskulær sykdom på grunn av tidlig utvikling av aterosklerose, særlig i koronararterier og proksimale aorta hos pasienter med FH, men mange av disse studiene har svakheter som kan påvirke risikoestimatet. En systematisk oversikt fra 2016 av litteratur fra 2004-2015, der risiko for kardiovaskulær sykdom ved FH ble evaluert, fant at en dansk populasjonsundersøkelse fra 2012 hadde den best estimerte risikoen for kardiovaskulær sykdom ved FH (14). Studien dokumenterer prevalens av FH og risikoen for kardiovaskulær sykdom (hjerteinfarkt eller angina pectoris) ved FH. For diagnostisering av FH, ble det i denne studien brukt DLCN-kriteriene i tillegg til undersøkelse av genmutasjon.

I nevnte studie fant man en odds ratio på 13.2 (95% KI, 10.0-17.4) for kardiovaskulær sykdom i FH-gruppen som ikke ble behandlet med kolesterolsenkende medikamenter, sammenlignet med pasienter som ikke har FH og ikke blir behandlet med kolesterolsenkende medikamenter. Denne høye odds ratioen viser viktigheten av intervensjoner for å redusere risikoen for kardiovaskulær sykdom (15).

Risikoestimatet er i samme området som beregninger i en nederlandsk kohortstudie fra 2008, hvor odds ratio for kardiovaskulær sykdom ved FH var 8.7 (95% KI, 4.77-14.82) (4). I denne studien tok kun halvparten av pasientene med FH kolesterolsenkende medisin, som viser at underbehandling er et problem. Denne studien ser på gjennomsnittsrisiko for kardiovaskulær risiko på gruppenivå, mens det på individnivå i klinisk praksis vil være større individuell variasjon i risiko.

En norsk retrospektiv analyse fra 2015 analyserer journaldata fra avdøde heterozygote FH pasienter fra 1989 til 2010 (n = 79). 93% av pasientene hadde kardiovaskulær sykdom ved dødstidspunkt. 69% hadde gjennomgått ett eller flere hjerteinfarkt. Dødsårsak hos FH-pasientene var hjerte- og karsykdom i 50% av tilfellene, mot 37% i normalbefolkningen i 2010 (16). Forskergruppen undersøkte mortalitet på samme populasjon, og fant at gjennomsnittsalderen på dødstidspunkt var lavere for pasientene med FH (60 år +/- 13,2). I

gjennomsnitt døde FH-pasientene 15 år tidligere enn normalbefolkningen for menn, 21 år for kvinner. Pasientene hadde i gjennomsnitt fått statiner i 8 år før dødsfall, kun 54% av disse hadde fått potent behandling (3). Manglende data på kolesterolsenkende behandling er en viktig begrensning i denne studien som kan underestimere den sanne risikoen for kardiovaskulær risiko ved FH.

2.2.3 Behandling

Studier har vist at statiner er effektive for å redusere risiko for komplikasjoner, og behandlingen kan brukes både hos barn og voksne (17, 18). Dette er også anbefalt behandling i norske retningslinjer. Fordi det ikke er noen randomiserte studier utover 2 år som ser på langtidsbivirkninger, er det usikkert hvor tidlig man bør begynne med statinbehandling. Blant annet er det vist at statiner delvis hemmer kolesterolsyntese i sentralnervesystemet, og for tidlig start av behandling av barn anbefales ikke da hjernen er i en sensitiv vekstfase (19). I en Cochrane review fra 2010 er det ikke påvist at statiner har negativ effekt på pubertetsutviklingen, men studiene som er inkludert er begrenset av at relativt få pasienter. Noen av studiene har også som inklusjonskriterium at barna skal ha påbegynt pubertet (20). Det blir fra enkelte spesialisthold anbefalt oppstart med statiner mellom 8 og 18 år, avhengig av en klinisk risikostratifisering (20). Generell veileder i pediatri fra Norsk barnelegeforening anbefaler at starttidspunkt for behandling vurderes ut fra familiehistorie, nivå av LDL-kolesterol, forekomst av andre risikofaktorer som diabetes, nyresykdom, eller hypertensjon, samt familiens preferanse skal vektlegges (10).

Norsk barnelegeforening har på grunnlag av tilgjengelig data kommet med anbefaling om at tidligst oppstart med statinbehandling av barn, skal skje etter 10 år hos gutter som samtidig har tegn til påbegynt pubertet (≥ Tanner stadium P2/G2 eller testikler ≥ 4 ml), og etter menarke hos jenter. Dette skal imidlertid individuelt justeres basert på ovennevnte risikofaktorer, og ved særlig høy risiko kan man starte tidligere men ikke tidligere enn 8 års alder.

Behandlingsmål er for barn LDL under 3,5 mmol/l, voksne uten øvrig risiko LDL under 2,5 mmol/l, og voksne med øvrige risikofaktorer (diabetes type 1 eller 2, påvist hjerte- og karsykdom eller behandlingsoppstart etter 40 års alder) under 1,8 mmol/l (21).

I en kohort-studie ble det vist at pasienter med FH som fikk behandling med simvastatin kunne oppnå samme risiko for koronarsykdom som den generelle befolkningen (4). For å nå behandlingsmål må FH-pasienter i følge NEL ofte ha potente statiner i høye doser, som atorvastatin 40-80 mg eller rosuvastatin 20-40 mg. FH-diagnosen gir rett på disse medikamentene på blå resept. Det kan også være nødvendig med tilleggsbehandling. Aktuelle medikamenter er ezetimib som reduserer intestinal absorpsjon av kolesterol, eller PCSK9-hemmere som øker leverens evne til å fjerne LDL-kolesterol fra blodet. PCSK9-hemmere er vist å redusere LDL-kolesterol med 50-60% hvis de gis sammen med simvastatin (22). Annen aktuell tilleggsbehandling kan være gallesyrebindere (Questran). Hos pasienter med FH som har intoleranse for statiner er plasmaferese eller LDL-aferese aktuelt (23). Statiner er kontraindisert under svangerskap og amming da det er mistanke om teratogen effekt. Kvinner må da stoppe behandlingen i cirka ett år (24).

2.3 Screeningmetoder

Kaskadescreening er en systematisk metode for å identifisere personer med arvelig sykdom eller predisposisjon, basert på slektskap til pasienter med kjent sykdom eller predisposisjon (25). Det blir regnet som den mest kostnadseffektive strategien for å diagnostisere FH, ved at man går tar utgangspunkt i en pasient med kjent mutasjon (kalt indekspasient) og gjør diagnostisk testing av denne indekspasientens førstegradsslektninger. I en studie publisert i British Medical Journal i 2011 så man på ulike aspekter rundt kostnadseffektiviteten av kaskadescreening (26). Man fant her, og i andre lignende studier (27), at man ved testing av førstegradsslektninger vil få sanne positive testresultater med best tilgjengelige metode i 30,6% av tilfellene. I disse studiene bruker man en inklusjonsalgoritme som ikke kun er basert på genetisk testing. Man får derfor noe lavere antall sanne positive enn man kunne forvente ved test av førstegradsslektninger. Man finner 44,8% sanne positive i norske materialer der man kun gjør kaskadescreening fra indekspasienter med påvist mutasjon (28). Man fant også at kostnaden, målt i incremental cost-effectiveness ratios (ICER) på NOK 39 000/QALY (omregnet fra britiske pund etter kurs april 2017) mot et mål for kostnadseffektive behandlinger på mellom NOK 214 000 og NOK 321 000. Det er også gjort studier som sammenligner kaskadescreening mot andre typer screening som universell populasjonsscreening (29). Her fant man kaskadescreening som den mest effektive med behov for å teste 2.6 individer for å finne en pasient med en kostnad på NOK 1 400 per ny

kasus og med en total kostnad inkludert behandling på NOK 33 000 per life year gained (LYG). Universell populasjonsscreening var minst effektiv, hvor man måtte teste 1365 individer for å finne en pasient, med en kostnad på NOK 104 000 per ny kasus og med en kostnad på NOK 139 000 per LYG inkludert behandling. Det er altså godt belegg for å hevde at det gir god kvalitet i behandlingen av FH å prioritere kaskadescreening av familiemedlemmer.

Kaskadescreening kan gjennomføres med ulike strategier. I en studie fra European Journal of Human Genetics fra 2005 har man sett på ulike strategier for hvordan familiemedlemmer av FH-pasienter bør kontaktes ved kaskadescreening. De konkluderer med at den beste metoden innebærer at man gir indekspasienten tid og rom til å informere slektninger først. Dersom det er ytret et ønske fra slektningen, trer helsepersonell inn som primær kilde til informasjon og rådgivning. De konkluderer med at denne oppgavefordelingen gir best effekt, samtidig som det fjerner ansvaret fra pasienten for å følge opp alle slektningene videre (30). En større systematisk oversikt publisert i European Journal of Human Genetics sammenfattet tilgjengelig kunnskap om hvordan kommunikasjon av genetisk informasjon innad i familien er adressert i genetisk veiledning. Forfatterne konkluderer med at fokuset bør være på risikoinformasjon (31).

Et annet viktig aspekt man bør se på dersom man skal innføre en mer aktiv tilnærming til screening av familiemedlemmer er den potensielle skaden man kan påføre noen ved å screene dem for en risikofaktor. Det er i denne sammenheng gjort flere studier som ser på endring i livskvalitet som følge av screening for FH. I en studie finner man en liten, ikke klinisk relevant, forskjell fra før pasientene ble screenet til tre dager etter de fikk testresultatet. Denne endringen ser ut til å gå noe tilbake totalt sett ved siste testtidspunkt 18 måneder etter testresultat (32). En interessant bemerkning er at det er ikke signifikant forskjell i endring mellom de som fikk positivt og de som fikk negativt prøvesvar. En annen studie gjort på pasienter med påvist heterozygot mutasjon og deres førstegradsslektninger med høyt kolesterol viste at 44% utrykte angst, frykt for hjertesvikt hos 37% og at 6% av de screenede angret på at de nå var klar over deres sykdom. 84% var likevel positive til screening av individer i familier med FH (33).

2.4 Kommunikasjon med pasienter

I møte med FH-pasienter er det en utfordrende å informere om risiko for kardiovaskulær sykdom og sannsynlighet for at førstegradsslektninger også har FH. Budskapet må formidles på en slik måte at pasienten blir motivert til behandling, og tar kontakt med familie slik at disse kan utredes. Det er ulike måter å formidle informasjon om risiko som har vist seg å ha ulik effekt. En systematisk oversikt fra 2014 som tok for seg 84 artikler publisert fra 1966 til 2011, fant at visuelle hjelpemidler (f.eks. søylediagram) økte pasientens forståelse, sammenlignet med numerisk informasjon (34).

En annen systematisk oversikt fra 2004 undersøkte om pasienter hyppigere deltar i screening når de får individuell informasjon om risikoestimat enn ved generell informasjon om risiko, og fant at flere deltok i screening hvis de fikk individuell informasjon (35).

Strukturert og interaktiv kommunikasjon, samt kombinasjon av ulike kommunikasjonsformer (verbalt, skriftlig, video, data) øker pasientens forståelse. Pasienter som får en supplerende brosjyre med informasjon får mer kunnskap om sin tilstand enn pasienter som ikke får noe informasjon (36). Dette ble også funnet i en systematisk oversikt, der pasienter som fikk en skriftlig eller verbal oppsummering etter legekonsultasjonen husker mer av informasjonen i etterkant enn de som ikke fikk det (37).

3 Dagens praksis, tiltak og indikator

3.1 Dagens praksis

3.1.1 Lipidklinikkens rolle i kaskadescreening

Dagens praksis for kaskadescreening ved Lipidklinikken er kartlagt gjennom samtale med daglig leder Ellen Strøm og daglig leder ved NKT for FH, Martin Prøven Bogsrud.

Lipidklinikken er en viktig pådriver for kaskadescreeningen, da de treffer et stort antall FH-pasienter. Lipidklinikken har ingen rolle i selve screeningsprosessen, utover å motivere og oppfordre indekspasienter til å opplyse sine slektninger om tilstanden. Den genetiske analysen utføres av Enhet for hjertegenetikk ved Oslo universitetssykehus, som har landsfunksjon for dette.

Det finnes per i dag ingen nasjonal retningslinje eller intern håndbok som beskriver Lipidklinikkens forventede håndtering av screening av pasienter med FH. I samtale med Strøm får vi inntrykk av at det likevel foreligger en noenlunde ensartet praksis, men som i noen grad er pasient- og legeavhengig. Hver nydiagnostiserte pasient settes opp til en legekonsultasjon av 60 minutters varighet, samt en separat konsultasjon med klinisk ernæringsfysiolog. I løpet av denne konsultasjonen vil legen, med hjelp fra pasienten, tegne opp pasientens familietre. Hensikten med dette er å kartlegge hvem som har FH og hvem som er testet for dette. Det samtales om arvegang og om risiko for FH hos familiemedlemmer, og om viktigheten av tidlig diagnostikk og behandling. Det er per i dag ikke anledning til å drive oppsøkende genetisk virksomhet uten å søke i hvert enkelt tilfelle, og legen oppfordrer derfor pasienten til å ta kontakt med de respektive slektninger, opplyse dem om egen diagnose og råde dem til å ta telefonisk kontakt med Enhet for hjertegenitikk. Det foreligger brosjyrer med generell informasjon om FH som indekspasienten kan få med seg.

Etter denne første konsultasjonen settes pasienten opp til årlige kontroller av 30 minutters varighet. Det vil ofte, men ikke alltid, fokuseres på om pasienten har tatt kontakt med sine slektninger, og om noen flere i slekten nå har testet seg og eventuelt fått påvist FH.

3.1.2 Enhet for hjertegenitikk

Lipidklinikken samarbeider tett med Enhet for hjertegenitikk (EFH). Dagens praksis i kaskadescreening er kartlagt gjennom samtaler med Trond P. Leren, leder for EFH. Enhet for hjertegenitikk har ikke faste rutiner for kaskadescreening, men beskriver en praksis som skal håndheves nokså enhetlig. Indekspasienter med positiv gentest som tar kontakt med EFH blir tilbudt en time hvor man tegner familietre og kartlegger hvilke slektninger som bør testes for FH. EFH ber indekspasientene snakke med sine slektninger, og gi en tilbakemelding til EFH om hvilke familiemedlemmer som ønsker å bli kontaktet. Slektninger som har gitt tillatelse og som kontaktes av EFH, tilbys genetisk veiledning og gentesting. All kaskadescreening for FH foregår og bør foregå ved EFH, og en eventuell økning i antall henvisninger vil ikke føre til kapasitetsproblemer. Gentester i Norge er ikke rammefinansiert, men godtgjøres per test.

I tilfeller hvor pasienter ikke selv ønsker å ta kontakt med familiemedlemmer, men likevel ønsker at EFH skal gjøre dette, kan EFH søke Helsedirektoratet om tillatelse. Dette innvilges for én og én pasient. Dette er tidkrevende for EFH og praktiseres kun i få tilfeller. Se for øvrig vedlegg for mer utfyllende informasjon om dette.

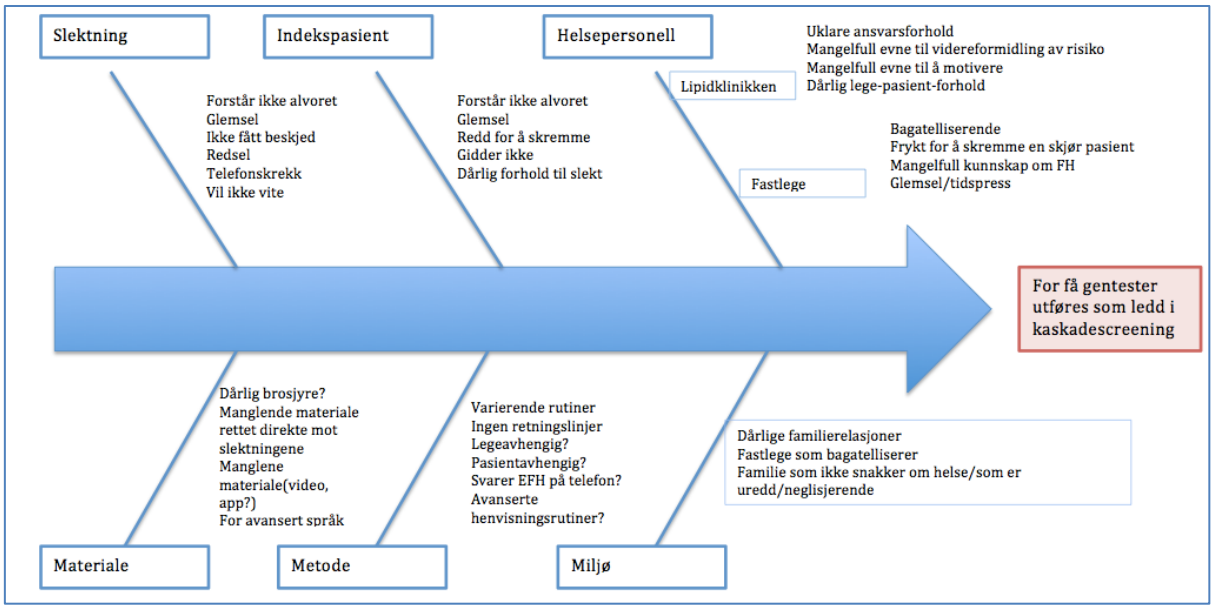
3.2 Vurdering av dagens praksis

NKT for FH anslår at 18.000 nordmenn kan ha FH uten å vite om det. En viss andel av disse vil være fra familier hvor man ennå ikke er kjent med tilstanden, og vil således ikke kunne fanges opp som ledd i en kaskadescreening. Den andre andelen tilhører slekter hvor det er påvist FH, men hvor kaskadescreeningen ikke er gjennomført eller ikke har nådd alle. Både Lipidklinikken og EFH opplyser at de ikke har noen tall på hvor mange av indekspasientene som kontakter sine slektninger, eller hvor mange informerte slektninger som velger å kontakte EFH. EFH anslår at rundt 30-40% av nydiagnostiserte pasienter tar kontakt med EFH med ønske om mer informasjon.

Ved å kartlegge andelen av indekspasienter som faktisk informerer sine slektninger, og om indekspasienten kontakter alle eller kun en andel av slektningene ville man kunne hatt et tallmateriale som utgangspunkt for forbedring. Man ville også behøve en kartlegging av hvor mange informerte slektninger som velger å kontakte EFH eller fastlege for genetisk veiledning, og hvor mange av dem som gjennomfører testen.

Med et slikt grunnlag ville man lettere kunne identifisere hindre i kaskadescreeningen som kan være gjenstand for kvalitetsforbedringsarbeid. Mange indekspasienter vil gjøre som de blir oppfordret til, mens andre av ulike grunner velger å ikke kontakte slektningene sine. Dette kan blant annet skyldes dårlige familierelasjoner, forglemmelse fra pasienten eller at pasienten ikke har forstått viktigheten av tiltaket. På lik linje vil mange informerte slektninger velge å kontakte EFH som anbefalt, mens andre av ulike grunner ikke gjør det.

Fiskebeinsdiagrammet er basert på kjent litteratur, samtaler med Lipidklinikken og EFH, samt forfatternes egne erfaringer. Her listes mulige forklaringer på hvorfor kaskadescreeningen fra en indekspasient stopper op.



3.3 Tiltak

Våre foreslåtte tiltak har som mål å øke antall pasienter med FH som diagnostiseres og kan tilbys behandling for å minske risiko for komplikasjoner.

3.3.1 Formulering av retningslinjer for første konsultasjon

Det formuleres skriftlige retningslinjer for denne første konsultasjonen for å sikre at alle pasientene mottar samme viktige informasjon uavhengig av hvem som gjennomfører konsultasjonen. Vi har inntrykk av at Lipidklinikken og EFH har noe ulike synspunkter på hvordan kaskadescreeningen foregår og bør foregå, og det kan synes som at rollefordelingen er noe uklar. Mens Lipidklinikken ber indekspasienter be aktuelle slektninger ringe EFH,

ønsker EFH kontakt med indekspasienter for og selv initiere og fasilitere oppstart av kaskadescreening. Et samarbeid om retningslinjer for et mer strømlinjeformet forløp vil være hensiktsmessig.

Dagens praksis av tegning av familietre skaper et godt utgangspunkt for samtale rundt arvegang, risiko og behandlingsmuligheter og for motivasjon til videre kaskadescreening. Vi foreslår at dette opprettholdes som praksis og inkluderes som et eget punkt i retningslinjene.

Retningslinjene må inneholde en punktformet liste over informasjon pasienten skal få i løpet av timen. Dette bør blant annet inkludere kort informasjon om hva FH er, risiko for komplikasjoner og hva disse kan være, mulighet for behandling og fordeler ved å starte behandling på et tidlig tidspunkt. Så langt det lar seg gjøre bør pasienten også ha en plan over videre oppfølging og kontroller.

3.3.2 Direkte henvisning til EHF ved første konsultasjon

EFH har et godt innarbeidet, men uformalisert opplegg for kaskadescreening av slektninger til pasienter med påvist FH. Det er derimot kun de pasientene som selv tar kontakt med EFH som får tilbud om dette opplegget. For å i størst mulig grad fjerne denne hindringen, skal alle pasienter henvises direkte til EFH i løpet av den første konsultasjonen ved Lipidklinikken. EFH kan deretter opprette kontakt med pasienten for å starte kaskadescreening. Dette fremstår for oss som systemets største potensielle hinder for rekruttering, hvor man sannsynligvis mister flest potensielle pasienter.

Dagens praksis av tegning av familietre skaper et godt utgangspunkt for samtale rundt arvegang, risiko og behandlingsmuligheter og for motivasjon til videre kaskadescreening. Vi foreslår at dette opprettholdes som praksis og inkluderes som et eget punkt i retningslinjene. Samtidig bør man vurdere hvor mye ressurser man skal allokere til akkurat dette, da EFH uansett må kartlegge det samme i etterkant.

Retningslinjene må inneholde en punktformet liste over informasjon pasienten skal få i løpet av timen. Dette bør blant annet inkludere kort informasjon om hva FH er, risiko for komplikasjoner og hva disse kan være, mulighet for behandling og fordeler ved å starte behandling på et tidlig tidspunkt. Så langt det lar seg gjøre bør pasienten også ha en plan over videre oppfølging og kontroller.

3.3.3 Produksjon av nytt informasjonsmateriell

Ved konsultasjonens avslutning skal pasienten få tilbud om å få med seg skriftlig informasjon i form av brosjyrer. Dagens brosjyre er etter vår mening ikke god nok. Den appellerer mest til de som har interesse av å vite mer om diagnosen, og har mindre fokus på risiko. Ved hjelp av mye tekst, avansert språk og detaljerte beskrivelser på reseptornivå gir brosjyren generell informasjon om FH. Kontaktinformasjon til EFH står på siste side, og kan benyttes dersom man *ønsker* mer informasjon. Det bør utformes to nye brosjyrer; en til indekspasienten og en til aktuelle slektninger. Felles for brosjyrene er at det bør unngås bruk av kompliserte medisinske fagord og detaljert informasjon om selve mutasjonen. De bør inneholde visuelle fremstillinger av risiko for komplikasjoner og effekt av behandling. Brosjyren til pasienten bør fokusere på risiko for komplikasjoner ved FH og hvorfor det er viktig med behandling (forebyggende og/eller medikamentell). I tillegg til dette bør det i brosjyren til slektninger av pasienter med påvist FH fokuseres på risiko for at han/hun selv er bærer og hvorfor det er viktig å teste seg. Det bør også vektlegges at også slektens barn profitterer på tidlig diagnostikk og behandling. Noen vil velge å ikke teste seg, men vil likevel kanskje ønske å involvere sine etterkommere. Pasienten bør få mulighet til å få med seg så mange kopier av brosjyren rettet mot slektninger som de selv ønsker. Hvis man ønsker å lage video, bør den kunne startes med QR-kode fra brosjyren.

3.4 Valg av indikatorer

Målet med tiltakene er å identifisere flere pasienter med FH. Hvis tiltakene fører til en økning i begge indikatorer kan vi konkludere med at kaskadescreeningen er bedret. Vi har valgt to indikatorer som måler to punkter i kjeden som fører til gentest.

3.4.1 Andel pasienter i kontakt med EFH

Andelen av pasientene som følges ved Lipidklinikken som kommer i kontakt med EFH vil kunne gi et godt mål på det største hinderet i kjeden. Ved å innføre tiltak som øker denne andelen (fra anslagsvis 30-40% til 100%) vil flere få tilbud om kaskadescreening i regi av EFH. Dette vil trolig føre til at flere udiagnostiserte pasienter identifiseres og kan tilbys oppfølging og behandling.

Ved å innføre tiltaket om direkte henvisning til EFH ved første konsultasjon ved Lipidklinikken vil det være teoretisk mulig at alle nydiagnostiserte pasienter med FH kommer i kontakt med EFH så fremt alle møter til avtalt time.

Ved å se på antall henvisninger av pasienter med FH som EFH mottar fra Lipidklinikken, og dividere tallet med antall pasienter som følges ved Lipidklinikken, vil man finne andelen av pasienter med FH som er henvist til EFH. Videre vil det være mulig for EFH å tallfeste den reelle andelen som kommer i kontakt med EFH basert på hvor mange som faktisk møter til timen. Dette vil gi andelen av pasienter med FH ved Lipidklinikken som kommer i kontakt med EFH. Målet er å øke denne andelen.

3.4.2 Antall kit fra EFH

Den andre indikatoren er antall utsendte gentest-kit fra EFH. Per i dag sender EFH ut kit til slektninger av indekspasienter med FH som ønsker å teste seg. En økning av antall gentester sendt ut fra EFH vil kunne tyde på en forbedret kaskadescreening.

En økning i antall utsendte gentester kan ikke alene brukes som en indikator på forbedret kaskadescreening, men må sees i sammenheng med antall nye indekspasienter som diagnostiseres. En økning i antall nydiagnostiserte indekspasienter vil med stor sannsynlighet føre til økt antall utsendte gentester alene.

Antall utsendte gentester fra EFH dokumenteres i dag av EFH. Ved å observere disse tallene over tid vil en kunne følge endringer.

4 Prosess, ledelse og organisering

4.1 Utførelse/Gjennomføring

4.1.1 Første fase

Første fase av gjennomføringen av prosjektet vil være å sikre et godt samarbeid med de ansatte på Lipidklinikken som skal stå for gjennomføringen av prosjektets konkrete tiltak. Så tidlig som mulig vil det opprettes en prosjektgruppe som vil ha hovedansvar for gjennomføringen av prosjektet og for utarbeiding av nye retningslinjer. Det vil arrangeres et fellesmøte før sommeren 2017 hvor man vil informere om prosjektets art, kunnskapsgrunnlaget som ligger til grunn og målene vi håper å oppnå med gjennomføringen av prosjektet. På dette møtet vil det åpnes for innspill i forhold til de nye retningslinjene for førstegangskonsultasjon og ettårskontroll. Innspillene vil tas med inn i gruppen som arbeider med retningslinjene og bearbeides der. Det vil også være en runde med forslag til nytt informasjonsmateriell. Resultatene fra dette vil tas med inn i gruppen som arbeider med nytt informasjonsmateriell.

4.1.2 Andre fase

Andre fase vil gjennomføres høst/vinter 2017. Denne fasen vil være delt i følgende fire underkategorier:

Etablering av baseline. Det vil i denne perioden registreres antall nye pasienter etter valgte indikatorer for å få et grunnlag for sammenligning ved evaluering av gjennomført prosjekt. Tallmaterialet må omfatte 2016 for å få en mest mulig representativ baseline.

Arbeid med nytt informasjonsmateriell. Her vil en gruppe nedsettes med det mål å møte vårt ønske om å skape informasjonsmateriell som er tilgjengelig og forståelig. Det er også viktig at det gir en klar og entydig fremstilling av det vi mener er det viktigste å formidle til pasienten og dens pårørende. Gruppen vil bestå av en leder som vi ønsker skal være en ekstern resurs med kommunikasjonserfaring og erfaring med lignende arbeid. Andre medlemmer vil være en grafisk designer, en faglig ansvarlig fra lipidklinikken, en faglig

ansvarlig fra enhet for hjertegenetikk og to representanter fra pårørendeorganisasjonen FH Norge. Det vil også være behov for en språklig ansvarlig.

Opplæring av ansatte i nye rutiner. Dette kan foregå på allerede etablerte arenaer for opplæring. Her vil de nye retningslinjene gjennomgås og det vil informeres konkret om oppstarten, informasjonsmateriellet og om valgte indikatorer. Det vil også informeres om fremdriftsplan for gjennomføringen og om evalueringsmøter som skal gjennomføres underveis.

Møter med EFH. Det vil være behov for noe møtevirksomhet med EFH i løpet av høsten for å lage konkrete avtaler om ansvarsfordeling av oppgaver som følge av nye retningslinjer. Det legges til rette for gjennomføringen ved å lage enkle rutiner for henvisning og kommunikasjon mellom enhetene der dette er nødvendig.

4.1.3 Tredje fase

Tredje fase vil løpe gjennom første halvår 2018. Denne fasen vil inneholde implementeringen av de nye retningslinjene for førstegangskonsultasjon og for ettårskontroll. Det vil være gjennomføres to evalueringsmøter underveis der det vil diskuteres problemer og utveksles ideer. Dette vil iverksettes av prosjektgruppen og alle som jobber med dette til daglig bør delta. Vi foreslår ett møte etter en måned og ett møte etter tre måneder. Man kan se på tall for antall pasienter registrert etter de nye retningslinjene. Man kan også komme med innspill til mindre endringer som kan være nyttige for å effektivisere gjennomføringen ytterligere. Eventuelle problemer underveis rettes til prosjektleder. Prosjektleder vil vurdere behovet for endringer av fremdriftsplan fortløpende.

4.2 Evaluering

Etter gjennomføringen vil hele prosjektet evalueres under ett. Dette arbeidet vil se på konkret måloppnåelse i forhold til antallet nye pasienter registrert gjennom de nye retningslinjene samt konkret måloppnåelse av andre valgte kvalitetsindikatorer. Det vil også vurderes kostnadseffektiviteten i det nye arbeidet og om det har ført til betydelig merkostnad i form av materiell og/eller personell utover det som har blitt estimert i forkant.

4.3 Oppfølgning

Etter gjennomført evaluering vil det gjøres en totalvurdering av prosjektet. Basert på evalueringen vil man vurdere om det er behov for en ny runde med småskalatesting før man eventuelt setter prosjektet ut i fullskala. Man kan også bestemme seg for at prosjektet skal innføres som ny praksis i sin nåværende form og om dette er noe man kan anbefale til andre enheter som jobber med tilsvarende problemstillinger. Man kan også ende opp med å forkaste forslagene til endring dersom evalueringen tilsier det.

5 Konklusjon

En optimal gjennomføring av tiltakene som presenteres i dette kvalitetsforbedringsprosjektet vil resultere i at flere hittil udiagnostiserte pasienter med FH identifiseres og får tilbud om behandling. Tilgjengelig og omfattende kunnskap viser at pasienter med FH som ikke mottar optimal behandling i gjennomsnitt dør over ti år før normalbefolkningen. Det er estimert at så mange som 25.000 nordmenn kan være bærere av en av mutasjonene som gir FH. Tall fra april 2017 viser at kun rundt 7.500 er diagnostisert.

Nye pasienter identifiseres hovedsakelig ved tilfeldig funn av høyt s-kolesterol og påfølgende gentest, eller ved kaskadescreening. Vi har i vår oppgave fokusert på forbedring av det sistnevnte. Det største hinderet er etter vår mening at ikke alle som følges ved Lipidklinikken automatisk kommer i direkte kontakt med EFH, som har et eget opplegg for kaskadescreening. Vårt hovedtiltak har derfor rettet seg mot å fjerne dette hinderet, slik at Lipidklinikken automatisk henviser alle sine nye pasienter til EFH. Det vil sannsynligvis være nyttig å henvise også eksisterende pasienter til EFH, men dette har vi ikke utdypet videre.

Vi anbefaler Lipidklinikken å gjennomføre vårt kvalitetsforbedringsprosjekt. Implementering av tiltakene krever godt samarbeid mellom Lipidklinikken og EFH. En vellykket implementering vil sannsynligvis bety behov for økte ressurser til EFH som vil måtte gjennomføre flere kaskadescreeninger, og til Lipidklinikken som vil måtte følge opp flere nydiagnostiserte pasienter med FH. Potensielle sparte leveår og mindre morbiditet som følge av hjerte- og karsykdommer vil trolig gjøre tiltakene kostnadseffektive for samfunnet som helhet og kvalitetsprosjektet bør derfor gjennomføres.

Litteraturliste

1. Durrington P. Dyslipidaemia. The Lancet. 2003;362(9385):717-31.
2. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. 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;37(17):1384-94.
3. Krogh HW, Mundal L, Holven KB, Retterstøl K. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. European Heart Journal. 2016;37(17):1398-405.
4. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ (Clinical research ed). 2008;337:a2423.
5. Vuorio AF, Turtola H, Kontula K. Neonatal Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Newborns Born to a Parent With a Molecularly Defined Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1997;17(11):3332-7.
6. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, 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. European Heart Journal. 2013;34(45):3478-90.
7. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. American journal of epidemiology. 2004;160(5):407-20.
8. Guardamagna O, Restagno G, Rolfo E, Pederiva C, Martini S, Abello F, et al. The Type of LDLR Gene Mutation Predicts Cardiovascular Risk in Children with Familial Hypercholesterolemia. The Journal of Pediatrics. 2009;155(2):199-204.e2.
9. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. The Journal of Clinical Investigation. 2003;111(12):1795-803.
10. barnelegeforening N. Generell veileder i pediatri. 2013.
11. Narverud I, Retterstol K, Iversen PO, Halvorsen B, Ueland T, Ulven SM, et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. Atherosclerosis. 2014;235(2):299-309.
12. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. Circulation research. 2014;114(2):307-10.
13. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. Jama. 2004;292(3):331-7.
14. Wong B, Kruse G, Kutikova L, Ray KK, Mata P, Bruckert E. Cardiovascular Disease Risk Associated With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of the Literature. Clinical therapeutics. 2016;38(7):1696-709.
15. 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):3956-64.

16. Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, Veierod MB, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. Journal of the American Heart Association. 2014;3(6):e001236.
17. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. The Journal of cardiovascular nursing. 2007;22(3):218-53.
18. Kwiterovich PO, Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(11):4200-9.
19. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia--trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? Atherosclerosis. 2013;226(2):315-20.
20. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(7):Cd006401.
21. FH Nf. Veileder for utredning og behandling av familiær hyperkolesterolemi (FH) i primærhelsetjenesten. 2016.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine.0(0):null.
23. Kajinami K, Mabuchi H. Therapeutic effects of LDL apheresis in the prevention of atherosclerosis. Current opinion in lipidology. 1999;10(5):401-6.
24. Bakkebø T. Lipidsenkende midler ved graviditet og amming. Utposten.
25. Ned RM, Sijbrands EJG. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia (FH). PLoS Currents. 2011;3:RRN1238.
26. Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries SE. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. Heart. 2011;97(14):1175-81.
27. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Wonderling D, Humphries SE. Comparing costs and benefits over a 10 year period of strategies for familial hypercholesterolaemia screening. Journal of public health medicine. 2003;25(1):47-52.
28. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, Ose L, Berge KE. Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in General Practice Using Clinical Diagnostic Criteria or Genetic Testing as Part of Cascade Genetic Screening. Public Health Genomics. 2008;11(1):26-35.
29. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HAW. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. BMJ (Clinical research ed). 2002;324(7349):1303.
30. Newson AJ, Humphries SE. Cascade testing in familial hypercholesterolaemia: how should family members be contacted? European journal of human genetics : EJHG. 2005;13(4):401-8.
31. Mendes A, Paneque M, Sousa L, Clarke A, Sequeiros J. How communication of genetic information within the family is addressed in genetic counselling: a systematic

review of research evidence. European journal of human genetics : EJHG. 2016;24(3):315-25.
32. van Maarle MC, Stouthard ME, Bonsel GJ. Quality of life in a family based genetic cascade screening programme for familial hypercholesterolaemia: a longitudinal study among participants. Journal of medical genetics. 2003;40(1):e3.
33. Andersen LK, Jensen HK, Juul S, Faergeman O. Patients' attitudes toward detection of heterozygous familial hypercholesterolemia. Archives of internal medicine. 1997;157(5):553-60.
34. Zipkin DA, Umscheid CA, Keating NL, et al. Evidence-based risk communication: A systematic review. Annals of Internal Medicine. 2014;161(4):270-80.
35. Edwards A, Unigwe S, Elwyn G, Hood K. Effects of communicating individual risks in screening programmes: Cochrane systematic review. BMJ (Clinical research ed). 2003;327(7417):703-9.
36. Trevena LJ, Davey HM, Barratt A, Butow P, Caldwell P. A systematic review on communicating with patients about evidence. Journal of evaluation in clinical practice. 2006;12(1):13-23.
37. Scott JT, Harmsen M, Prictor MJ, Entwistle VA, Sowden AJ, Watt I. Recordings or summaries of consultations for people with cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2003(2):Cd001539.

Vedlegg

Aktører i det norske FH-feltet

Oversikt over behandlings- kunnskaps- og interesseorganisasjoner i FH-feltet.

Lipidklinikkene

Lipidklinikken ved Oslo Universitetssykehus er en spesialpoliklinikk som, i tillegg til å drive forskning, diagnostiserer og behandler pasienter med primære og sekundære lipidforstyrrelser. Både poliklinikk og forskningsdel består av tverrfaglige team med blant annet leger, klinisk ernæringsfysiologer og bioingeniører. Lipidklinikken ved OUS har siden 1984 hatt en landsdekkende funksjon (og har i noen grad også dette i dag, især for barn og unge), men et økt antall pasienter og vissheten om antall udiagnostiserte pasienter gjorde at man rundt tusenårsskiftet innså et behov for å styrke kompetansen rundt diagnostisering og behandling av både barn og voksne i alle helseforetak. I dag har hvert helseforetak egen lipidklinikk. Disse drives i varierende omfang, men tilføres mer og mer pasienter, ansvar og kunnskap.

NKT for FH

Etableringen av flere lipidklinikker og fordelingen av behandlingsansvaret for disse pasientene har avstedkommet et behov for en nasjonal kompetansetjeneste. Siden 2014 har Nasjonal kompetansetjeneste for FH (NKT for FH) jobbet for å sikre nasjonal kompetansebygging og kompetansespredning om arvelige dyslipidemier, under mandat fra Helsedirektoratet. Blant annet arbeider de med forskning, utvikling og implementering av nasjonale retningslinjer. NKT for FH oppsummerer sine oppgaver slik: utføre egne og styrke andres forsknings- og utviklingsaktiviteter, være pådriver for utvikling og implementering av nasjonale retningslinjer, gi grunnlag for enhetlig, trygg og effektiv behandling og diagnostisering av FH hos barn og voksne på nasjonalt nivå, samt etablere og formidle kunnskap om FH og andre arvelige dyslipidemier til hele helsetjenesten, til andre tjenesteytere, brukere og befolkningen for øvrig.

Enhet for hjertegenitikk

Lipidklinikken samarbeider tett med Enhet for hjertegenetikk ved Oslo universitetssykehus. EFH utfører genteknologisk diagnostikk, blant annet for utredning av genetiske disposisjoner for koronar hjertesykdom, slik som FH. Alle blodprøver, tatt enten hos fastlege eller hos Lipidklinikken, som skal genetisk testes for mutasjoner for FH, sendes til Enhet for hjertegenetikk. Enheten tilbyr også genetisk veiledning.

Helsedirektoratet

Helsedirektoratet behandler og innvilger søknader fra EFH i tilfeller hvor det er ønskelig at EFH kontakter indekspasienters familie for å tilby genetisk veiledning og evt. gentest. Dette må omsøkes i hvert enkelt tilfelle og muligheten er sjeldent i bruk.

FH Norge

FH Norge er pasientorganisasjonen for pasienter med FH. Denne arbeider blant annet med informasjon om diagnostisering og behandling til pasienter og pårørende, og fungerer som kontaktorgan overfor myndigheter og helsepersonell.

Søknad om å drive oppsøkende virksomhet

Oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet er regulert i bioteknologilovens §5-9. Bestemmelsen fastslår i hvilke tilfeller helsepersonell kan informere en pasients slektninger om arvelig sykdom. Hvis pasienten samtykker kan helsepersonell kontakte og informere pasientens slektninger forutsatt at sykdommen er godkjent av departementet etter regelen i § 5-9 syvende ledd, og helsepersonellet har vurdert at sykdommen fyller kravene i § 5-9 femte ledd. Det er bred enighet om at FH oppfyller de sistnevnte kravene.

Informasjonsmateriell fra flere av aktørene innenfor FH-feltet opplyser feilaktig at oppsøkende genetisk virksomhet ikke er tillatt i Norge. Oppsøkende genetisk virksomhet er tillatt, med begrensningene som fremgår av §5-9. I loven fremgår det at departementet (Helse- og omsorgsdepartementet) kan definere hvilke sykdommer som kan gjøres gjenstand for oppsøkende virksomhet gjennom forskrift eller i de enkelte tilfeller (enkeltsøknader nevnt tidligere i oppgaven). Denne forskriften eksisterer ennå ikke, da departementet ennå ikke har godkjent noen sykdommer. Departementet har imidlertid delegert myndighet til å innvilge enkeltsøknader til Helsedirektoratet.

I november 2015 sendte EFH en søknad til Helsedirektoratet, hvor man argumenterte for at FH burde tas inn i forskrift. Dette vil potensielt kunne lette arbeidet for EFH, men også åpne for nye muligheter i kaskadescreeningen. Helsedirektoratet svarte i januar 2016. Direktoratet sa seg enig i at FH kvalifiserer som sykdom i henhold til bioteknologiloven, men avslo søknaden. Årsaken til avslaget var at Helsedirektoratet ikke var rette instans for søknaden. Det er bare Helse- og omsorgsdepartementet som kan innvilge en slik søknad og direktoratet ber derfor søker om å rette en eventuell ny søknad til departementet.

I våre samtaler med Lipidklinikken, NKT for FH (som begge er godt kjent med søknaden) og EFH fremkommer det at disse er under oppfatning av at avslaget var endelig. Man har altså ikke oppfattet at direktoratet ikke var rette instans for søknaden. Vi har vært i kontakt med saksbehandler hos direktoratet, som bekrefter at søknaden kan sendes på nytt til departementet og gjennomgå behandling der. For å vurdere om FH kvalifiserer til forskrift vil man da sannsynligvis legge mest vekt på ett moment: hvorvidt sykdommen omfatter mange potensielle pasienter.

Vi vurderer en ny søknad til Helse- og omsorgsdepartementet som et godt og viktig tiltak i arbeidet for å rekruttere flere pasienter.