MedPed – realita péče o familiární hypercholesterolemie v největším centru

Martina Vaclová¹, Tomáš Freiburger², Lucie Schwarzová¹, Lukáš Tichý³, Michal Vrablík¹, Richard Česka¹

¹III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

²Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

³Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Projekt MedPed (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths) se již více než 19 let věnuje vyhledávání, diagnostice a léčbě pacientů s familiární hypercholesterolemií (FH). Na projektu spolupracuje více než 60 pracovišť a velké množství lékařů. K datu 15. 11. 2017 bylo v databázi projektu vedeno 7 567 pacientů s FH, z nichž 439 bylo dětí do 19 let. Při nyní uznávané frekvenci heterozygotů FH 1 : 250 se jedná o 18,9 % pacientů z odhadovaného počtu 40 000, kteří se mohou v České republice vyskytovat. Přestože se jedná o 3. nejlepší výsledek ve vyhledávání a dispenzarizaci pacientů s FH na světě, je pravda, že ke 100 % je ještě dlouhá cesta. Tento článek nabízí vhled do práce jednoho ze dvou národních center pro FH v České republice. Součástí je srovnání výsledků souboru 196 pacientů s FH prof. Šobry z 60. let minulého století s naším recentním souborem 558 pacientů.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolemie – heterozygot – homozygot – projekt Medped

MedPed – the reality of familial hypercholesterolemia care at the biggest center

Summary

The MedPed project (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths) aiming at screening, diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia (FH) was initiated more than 19 years ago. More than 60 cooperating centers and a large number of health care professionals have been involved. Till November 15, 2017 the nationwide database has comprised 7 567 entries of individual FH patients, 439 of these being children up to 19 years of age. Given the recently corrected estimated population frequency of FH of 1 to 250 this number represents 18.9 % of the predicted number of 40 000 FH individuals in the Czech Republic. Although the number of patients captured by the database seems to be relatively low, it is the third highest number in the world. This review describes working procedures of one of the national leading centers for FH in the Czech Republic. Additionally, a comparison of the up-to-date data set of 558 FH individuals being actively followed in the center to the original FH cohort (n = 190) as described by prof. Šobry in the late 1960 s. is being discussed.

Key words: familial hypercholesterolemia – heterozygous – homozygous – project Medped

Úvod

Projekt MedPed (Make early diagnosis to Prevent early deaths) se v České republice již více než 19 let věnuje vyhledávání, diagnostice a léčbě pacientů s familiární hypercholesterolemií (FH). Původně vznikl v rámci mezinárodního projektu MedPed a postupně se rozvinul v samostatnou a velmi úspěšnou národní iniciativu. Na projektu spolupracuje více než 60 pracovišť a více než 130 lékařů různých odborností. Familiární hypercholesterolemie je dnes považována za nejčastější metabolickou monogenně dědičnou chorobu. Od původně uznávané frekvence výskytu heterozygotů 1 : 500 a homozygotů 1 : 1 000 000 se v posledních letech ustupuje. V holand-

ské studii z roku 2015 byla prokázána frekvence heterozygotů 1 : 200–250 a homozygotů zhruba 1 : 160 000–300 000 [1]. To podstatně mění nahlížení na onemocnění FH, které se z poměrně vzácného, a v případě homozygotů vyloženě raritního, onemocnění dostalo do sféry běžného výskytu. Odhadovaný počet zhruba 40 000 nositelů heterozygotní konstituce mutace pro FH je ohromující, především při vědomí jejich vysokého kardiovaskulárního (KV) rizika.

Projekt MedPed

Hlavním cílem projektu je významně snížit riziko předčasného úmrtí u pacientů s FH [2]. Toho je dosahováno

pomocí včasného stanovení diagnózy a bezprostředního zahájení dlouhodobé terapie postižených osob. Nedílnou součástí je vyhledávání ohrožených jedinců v rodinách pacientů s již prokázanou FH.

Projekt MedPed funguje pod záštitou České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) [3,4]. Projekt zahrnuje nejen práci jednotlivých lékařů a center, ale také podporuje udržování aktivní a aktuální databáze jako zdroje sjednocených informací o všech pacientech. Databáze je užívána při práci s každým jednotlivým pacientem, ale také při zpracování dat a vědeckých výstupů. V rámci projektu funguje koordinátorka, která má za úkol pomáhat centrům se standardizovaným zadáváním údajů do databáze, svázat biologický materiál na genetické testování, informovat a propagovat projekt na různých odborných akcích.

Síť projektu MedPed v České republice je nyní tvořena 66 aktivními centry a spolupracovníky. Sestává z 2 párů národních center v Praze a v Brně, 16 regionálních center pro dospělé a 11 pro děti, 18 specializovaných pracovišť pro dospělé a 6 pro děti a dalších 12 spolupracujících lékařů. Přestože je v projektu MedPed vždy snaha o tvorbu párových center ve stejné lokaci, jednoho pro dospělé a jednoho pro děti, není to vždy z personálních a jiných důvodů možné. Přesto se toto uspořádání projevilo jako mimořádně praktické z pohledu adherence pacientů a celých jejich rodin (rodič může chodit s potomky na kontroly do stejného zařízení) a návaznosti péče (dítě

po dovršení 19 let nemusí hledat jiné pracoviště a plynule pokračuje v léčbě ve stejném centru, pouze u jiného lékaře).

V Projektu MedPed je nyní vedeno 13 339 jednotlivých patientských záznamů, z nichž je 9 353 probandů a 7 534 pacientů s diagnózou FH. Podrobnější údaje ukazuje tab. 1.

Vzhledem k tomu, že účast lékařů na projektu Medped je dobrovolná a nehonorovaná, jejich aktivita kolísá dle zatížení jinou prací a přírůstky v záznamech pacientů tak přibývají nepravidelně (graf).

Národní centrum – Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

Centrum preventivní kardiologie (CPK) na III. interní klinice 1. LF UK a VFN je v projektu MedPed zahrnuto od jeho počátku jako jedno ze dvou národních center pro dospělé pacienty. Jeho párové centrum pro péči o děti zajišťuje Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN. V tuto chvíli v Centru pracuje 12 lékařů. Noví pacienti jsou do centra referováni ošetřujícími lékaři jiných odborností, především internisty, praktickými lékaři či kardiology, méně často přicházejí pacienti ze své vlastní iniciativy. Důležitým „zdrojem“ nových pacientů jsou rodinní příslušníci již identifikovaných probandů s FH. Část nemocných je identifikována a vyzvána k vyšetření po vyplnění dotazníku „Mám FH?“, který je k dis-

Tab. 1. Počty FH pacientů v projektu MedPed a v Centru preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze a na Klinice dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

	MedPed	CPK III. IK (dospělí)	KDDL (děti)
celkem FH pacientů	7 534	862	273
děti v době diagnózy < 19 let	1 024	–	–
děti < 19 let nyní	439	–	–
celkem FH probandů	5 715	685	217
celkem příbuzných s FH	1 819	203	51
celkem zdravých příbuzných	1 477	106	32
počet pacientů s FH na rodinu probanda s FH	1,32	1,30	1,23

CPK III. IK – Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky FH – familiární hypercholesterolemie KDDL – Klinika dětského a dorostového lékařství

Graf. Přírůstky záznamů a počtu pacientů v databázi MedPed od září roku 2014 do současnosti

pozici na webových stránkách ČSAT [5]. V případě pozitivního zachytu v tomto dotazníku a zájmu je pacient doporučen k péči v CPK (dle místa bydliště případně do jiného blízkého centra projektu MedPed). Do databáze projektu MedPed jsou nově identifikovaní pacienti za-

Tab. 2. Rozdělení souboru dle věku výskytu KV příhody určující sekundární prevenci

věk v době 1. KV příhody	počet pacientů	ze souboru v sekundární prevenci	z celého souboru FH
celkem v sekundární prevenci	186	100 %	33,3 %
KVO do 45 let u mužů a do 55 let u žen	87	46,8 %	15,6 %
KVO do 55 let u mužů a do 65 let u žen	76	40,9 %	13,6 %
KVO nad 55 let u mužů a nad 65 let u žen	23	12,3 %	4,1 %

KV – kardiovaskulární KVO – kardiovaskulární onemocnění

Tab. 3. Průměrné hodnoty vstupního lipidogramu

	průměr (mmol/l)	směrodatná odchylka (mmol/l)
T-C	9,73	± 1,71
TG	1,76	± 0,65
HDL-C	1,72	± 0,41
LDL-C	7,23	± 1,69

HDL-C – HDL-cholesterol LDL-C – LDL-cholesterol T-C – celkový cholesterol TG – triglyceridy

Tab. 4. Zastoupení maximálních hodnot lipidogramu bez léčby

parametr lipidogramu	nad hranicí	počet pacientů	procento
T-C	10 mmol/l	176	33,4 %
	12 mmol/l	52	9,9 %
	15 mmol/l	6	1,1 %
LDL-C	8 mmol/l	125	23,7 %
	9 mmol/l	68	12,9 %
	10 mmol/l	36	6,8 %
TG	1,7 mmol/l	249	47,2 %

LDL-C – LDL-cholesterol T-C – celkový cholesterol TG – triglyceridy

Tab. 5. Srovnání průměrných lipidogramů různých podskupin našeho souboru

parametr (mmol/l)	T-C	TG	HDL-C	LDL-C
celkem	9,73 ± 1,71	1,76 ± 0,65	1,72 ± 0,41	7,23 ± 1,69
známá mutace LDL receptoru (n = 28)	10,68 ± 2,56	1,71 ± 0,64	1,51 ± 0,26	7,73 ± 2,20
známý FDB (n = 64)	9,44 ± 1,60	1,79 ± 0,70	1,78 ± 0,40	6,86 ± 1,55

FDB – familiární defekt apolipoproteinu B-100 HDL-C – HDL-cholesterol LDL-C – LDL-cholesterol T-C – celkový cholesterol TG – triglyceridy

dávání ze zdrojové dokumentace VFN průběžně a jednotně. Aktualizace starších záznamů v databázi probíhá vždy jednou ročně. Zadávaním je pověřen jeden lékař centra. Ostatní lékaři aktualizují seznam FH pacientů v nemocničním informačním systému, dle kterého pak k přepisu dat dochází. Tím je dosaženo optimálního zadávání dat jedním člověkem a podpořena snaha o jednotnost záznamů.

V našem centru bylo k listopadu roku 2017 dispenzarizováno a léčeno 862 dospělých pacientů s diagnostikovanou klinickou FH, což činí 11,4 % z celkového počtu 7 534 FH pacientů v projektu MedPed.

Analýza souboru pacientů III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

Kompletní informace máme u souboru 558 osob: 395 žen a 163 mužů, o průměrném věku $59,5 \pm 18,4$ let. U žen je průměrný věk $62,2$ roku $\pm 17,9$ a u mužů je průměrný věk $53,0 \pm 18$ roků. V této skupině je 467 (83,7 %) probandů a 91 (16,3 %) jejich rodinných příslušníků. Genetické vyšetření bylo dokončeno u 64 (10,8 %) pacientů s nálezem mutace v genu pro apolipoproteinu B100 (familiárně defektní apolipoproteinu B100-FDB+) z toho je 50 žen a 14 mužů. Potvrzenou mutaci v genu pro LDL receptor má 28 (4,3 %) pacientů, z toho je 15 žen a 13 mužů. U 466 (83,5 %) pacientů nebyla genetická analýza provedena nebo není uzavřena.

Klinické známky FH byly v tomto souboru nalezeny velmi vzácně v souladu s údaji z dalších populací [6,7]. Šlachové xantomy se vyskytly u 25 (4,5 %) pacientů, arcus lipoides corneae u 16 (2,9 %) a xantelasma palpebrarum mělo 33 (5,9 %) pacientů.

Soubor můžeme dle výskytu aterosklerózy v osobní anamnéze rozdělit na pacienty v primární prevenci, kterých je 372 (66,7 %) a v sekundární prevenci, kterých je 186 (33,3 %). Věk výskytu první aterosklerotické cévní příhody u pacientů ze skupiny sekundární prevence uvádí tab. 2.

Vstupní hodnoty laboratorních vyšetření bez statinové léčby jsou známy u 527 pacientů souboru (tab. 3).

Pro zajímavost jsme celý soubor rozdělili dle maximálních hodnot jednotlivých parametrů lipidogramu (tab. 4).

Porovnání hladin lipidových parametrů u dvou hlavních podskupin pacientů – FH a FDB – uvádí tab. 5.

Historické srovnání

Pro zajímavost a historické srovnání uvádíme několik informací o práci prof. Šobry na naší klinice v 60. letech

20. století. V té době shromáždil prof. Šobra soubor 196 osob s FH. Jeho průkopnická práce na toto téma byla publikována v roce 1970 [8].

Ve sledovaném souboru bylo zahrnuto 94 mužů a 102 žen o věkovém průměru 38,9 let (ženy i muži měli stejný věkový průměr). Je pozoruhodné, že soubor byl tvořen 103 členy 20 postižených rodin s FH a „pouze“ 39 jednotlivými probandy. Latentní formu onemocnění diagnostikoval prof. Šobra u 53 nemocných, tedy u 38 % souboru o průměrném věku 33,5 roků. Relativně nízký věk pacientů prof. Šobry v hodnocení vede k podhodnocení výskytu manifestního KV onemocnění, koncentrací plazmatických lipidů i výskytu klinických známek onemocnění. Průměrná hladina cholesterolu byla 8,2 mmol/l. Klinicky manifestní formu FH, tj. nález alespoň jednoho z typických klinických příznaků FH (arcus lipoides corneae, xantelasma palpebrarum, šlachové xantomy či ischemická choroba srdeční) byly prokázány u 66 žijících pacientů (62 %) s věkovým průměrem 50 let. Průměrná hladina celkového cholesterolu byla 9,97 mmol/l. Na infarkt myokardu zemřelo 23 pacientů s typickými nálezy pro FH. Rozdíl mezi hladinami cholesterolu u latentní a manifestní formy FH je statisticky významný na hladině $p = 0,001$. Manifestní forma začala převažovat (dosahovala hodnot 60 %) od věku nad 30 let.

Arcus lipoides corneae se u nemocných s FH vyskytoval v 30,3 %. Xantelasma palpebrarum se vyskytovalo u 22,7 % pacientů, různé formy xantomatózy mělo 10 % pacientů.

Na tomto místě se nabízí srovnání hodnoty celkového cholesterolu u obou souborů z naší kliniky: historického souboru prof. Šobry a recentního souboru CPK (tab. 6). Všechny tyto hodnoty jsou průměrnými hodnotami pacientů bez léčby.

Diskuse

Pro detailní srovnání souboru pacientů dnešních s historickými daty prof. Šobry nemáme dostatek informací. Přesto ale pohled do historie přináší zajímavá zjištění. Prof. Šobra se ve své době zabýval „familiární hypercholesterolemickou xantomatózou“. Z toho vyplývá, že na xantomatózu byl kladen důraz. Nemocní byli doporučení k vyšetření z ortopedických pracovišť (šlachové xantomy a ruptury Achillovy šlachy při infiltraci cholesterolem), oftalmologických pracovišť (xantelasmata) či kožních pracovišť (xantomy v různých lokalizacích). Proto je výskyt klinických známek FH v tomto

souboru na dnešní dobu neobvykle vysoký. V současnosti se většina nemocných dostává ke specializovanému vyšetření pro laboratorní nález významné hypercholesterolemie zjištěné většinou v rámci preventivních programů, nejčastěji prováděných praktickými či pracovními lékaři. Nález významné hypercholesterolemie navíc v kontextu rodinného postižení vyvolává silné podezření na familiární hypercholesterolemii a můžeme být potěšeni, že většinou bývá ihned zahájena i léčba, včetně farmakologické. To může také vysvětlit, proč dnes méně často nacházíme klinické známky FH. Je prokázáno, že po delší úspěšné léčbě FH klinické známky nemoci ustupují (typicky šlachové a kožní xantomy i xantelasma palpebrarum) nebo se ani nestihnou vyvinout [9]. Zejména při výrazném snížení LDL-cholesterolu, které dnes můžeme pacientům s FH nabízet při využití moderních terapeutických možností (monoklonální protilátky proti proprotein konvertáze subtilizin-kexin 9), lze očekávat rychlou regresii klinických známek onemocnění [10]. Tyto faktory mohou zdůvodnit, proč je výskyt klinických známek FH v obou souborech diametrálně odlišný.

Další odlišnost mezi Šobrovým souborem a současností představuje významně vyšší zastoupení příslušníků rodin s FH v historické skupině. Tento fakt lze hodnotit jednoznačně kladně a odpovídá vysoké výtečnosti kaskádového screeningu v rodinách. Současní nemocní s FH jsou naopak významně častěji probandy. Příčin tohoto rozdílu najdeme více. Dnešní rodiny jsou menší s malým počtem příbuzných jedinců, setkáváme se také s neochotou pacientů sdílet informace o svém onemocnění se svými příbuznými. V neposlední řadě dnes narážíme na nepochopení významu diagnostiky a časně zahájené léčby ze strany příbuzných identifikovaných probandů, kteří se i po předání informací k vyšetření nedostavují.

Zásadní odlišnost mezi současností a historickým souborem prof. Šobry je věková struktura, Šobrovi pacienti s FH byli téměř o 20 let mladší. Přesto se komplikace FH v podobě ischemické choroby srdeční vyskytují přibližně stejně často. To, že se v minulosti dařilo identifikovat pacienty s FH významně dříve (tedy pravidelně ve 2. až 3. dekádě života) lze nejspíše vysvětlit tím, že v době před érou statinů nebylo možné FH efektivně léčit. Ve většině postižených rodin se proto vyskytovala předčasná úmrtí či koronární příhody u osob v mladším věku. Proto motivace rodinných příslušníků ke spolupráci byla jistě větší než dnes, kdy se (naštěstí) daří cévním komplikacím FH předcházet a výskyt aterosklerotických příhod se v populaci pacientů s FH posouvá do vyšších věkových skupin. Navíc se léčba hypercholesterolemie stala široce a snadno dostupnou a není třeba kvůli ní navštěvovat specializovaná centra jako v minulosti.

Všimněme si nyní další zajímavé informace ze srovnání historického a současného souboru FH pacientů sledovaných v CPK při III. interní klinice 1. LF UK a VFN. Koncentrace sérových lipidů a lipoproteinů před zahá-

Tab. 6. Srovnání průměrných hladin T-C u pacientů Šobrova souboru a souboru CPK

parametr	celkový cholesterol (mmol/l)
FH latentní (Šobra)	8,21
FH manifestní (Šobra)	9,97
FH celkem (CPK III. IK)	9,73

FH – familiární hypercholesterolemie

jením léčby (tedy rozhodné hodnoty pro stanovení diagnózy onemocnění) se mezi soubory prakticky neliší. Vezmeme-li v úvahu fakt, že životní styl se za období 50 let, které obě skupiny od sebe dělí, zcela zásadně změnil, můžeme dokumentovat známý fakt. Jakkoli i u nemocných s FH hraje zevní prostředí vliv při modulaci výsledných koncentrací sérových lipidů a lipoproteinů, hlavní roli má samozřejmě genetika. Na rozdíl od většiny dyslipidemií s polygenním genetickým základem u FH je vliv faktorů diety malý. Neznamená to, že bychom na prosazování dietních a dalších režimových opatření u těchto pacientů rezignovali, ale berme tuto informaci jako ilustraci potenciálu, který od režimové změny u FH pacientů můžeme očekávat.

Závěr

Na III. interní klinice 1. LF UK a VFN funguje již téměř 20 let jedno ze dvou národních center projektu MedPed. Tradice metabolické kliniky zaměřené mimo jiné na těžké poruchy lipidového metabolismu navazuje na odkaz prof. Šobry, který byl jedním z významných světových průkopníků na poli familiární hypercholesterolemie. Jeho odkaz se snažíme v moderních podmínkách rozvíjet a poskytovat komplexní péči dospělým i pediatrickým pacientům s familiární hypercholesterolemií a dalšími primárními dyslipidemiemi.

Autoři článku by rádi vyjádřili poděkování všem spolupracovníkům projektu MedPed v České republice, jejich seznam je k dispozici na www.medped.cz

Příprava textu byla podpořena grantem AZV ČR 15–28277A.

Literatura

1. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36(9): 560–565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu058>>.
2. Freiburger T, Vrablík M. 15 let projektu MedPed v České republice. *Hypertenze a KV prevence* 2013, 2(5): 58–60.
3. Vrablík M, Vaclová M, Tichý L et al. Familial Hypercholesterolemia in the Czech Republic: More Than 17 Years of Systematic Screening Within the MedPed Project. *Physiol Res* 2017; 66(Suppl 1): S1–S9.
4. [Česká společnost pro aterosklerózu]. Projekt MedPed. Dostupné z WWW: <<http://www.athero.cz/projekt-medped/>>.
5. [Česká společnost pro aterosklerózu]. Projekt MedPed – Pro pacienty – Mám FH? Dostupné z WWW: <<http://www.athero.cz/projekt-medped/pro-pacienty/mam-fh/>>.
6. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D et al. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis* 2015; 243(1): 257–259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.021>>.
7. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): 3956–3964. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1563>>. Erratum in *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4758–4759.
8. Šobra J. Familiární hypercholesterolemická xanthomatosa. Avicenum: Praha 1970.
9. Tsouli SG, Xydis V, Argyropoulou MI et al. Regression of Achilles tendon thickness after statin treatment in patients with familial hypercholesterolemia: an ultrasonographic study. *Atherosclerosis* 2009; 205(1): 151–155. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.032>>.
10. Civeira F, Perez-Calaforra S, Mateo-Gallego R. Rapid resolution of xanthelasma after treatment with alirocumab. *J Clin Lipidol* 2016; 10(5): 1259–1261. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.07.007>>.

MUDr. Martina Vaclová

✉ vaclova.martina@seznam.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.int3.lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce 30. 12. 2017

Přijato po recenzi 5. 1. 2018