Familiale hypercholesterolemie: screening en diagnostiek in de huisartsenpraktijk

Lise Crauwels, KULeuven

Promotor: Dr. Bert Aertgeerts, KULeuven

Co-promotoren: Dr. Patrick Coursier, KULeuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2023-2024

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Graag zou ik in het bijzonder de volgende mensen willen bedanken voor hun bijdrage aan deze masterproef:

Bert Aertgeerts voor de goede begeleiding, feedback en antwoorden op al mijn vragen
Patrick Coursier en Steve Van den Bulck voor de hulp en feedback bij het ontwikkelen van de audit
Krizia Tuand van de Bibliotheek2Bergen KULeuven voor het helpen uitwerken van de zoekstrategie
Merijn Ryckx, Luc Crauwels, Ann Doclo en Delphine Magniette voor het nalezen en feedback geven

Inhoud

Abstract 4
Inleiding 5
Methode 6
1. Zoekstrategie 6
2. Studieselectie 7
3. Inclusie- en exclusiecriteria 7
4. Klinische audit 7
Deel 1: Literatuuronderzoek 8
1. Resultaten literatuurstudie 8
1.1. Kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies 9
1.2. Studiekarakteristieken en resultaten 10
2. Discussie literatuurstudie 21
2.1. Validiteit: sterktes 21
2.2. Onderdiagnostiek FH 21
2.3. Mogelijke diagnostische tools/criteria FH 22
2.4. FH diagnostiek in België 23
2.5. FH screeningsstrategieën: cascade, opportunistische, kind-ouder en universele screening 23
2.6. Drempels/barrières 25
2.7. Behandeling FH 25
2.8. Conclusie literatuurstudie 26
Deel 2: Klinische audit 27
1. Ontwerp klinische audit 27
2. Resultaten proefdraaien klinische audit 29
3. Discussie klinische audit 30
3.1. Beperkingen audit 30
3.2. Onderbouwing aanbeveling doorverwijzing in Belgische context na toepassing audit .. 32
Conclusie 33
Referenties 33
Supplementen 37

Abstract

Context: Familiale Hypercholesterolemie (FH) is één van de meest voorkomende erfelijke aandoeningen met een wereldwijde prevalentie van circa 1/250. Patiënten met FH hebben een fors verhoogd cardiovasculair risico en ontwikkelen, indien onbehandeld, prematuur hart- en vaatziekten voor de leeftijd van 60 jaar. Vroegtijdige opsporing en behandeling heeft een grote invloed op de cardiovasculaire prognose, met een risicoreductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van ongeveer 50-60%. Momenteel wordt in België naar schatting slechts <4% van deze patiënten met FH opgespoord, dit door een gebrek aan screening. In Nederland daarentegen wordt reeds 71% van de geschatte FH gediagnosticeerd. Deze onderdiagnostiek onderlijnt de nood aan verbetering van de FH-screening in België. Eerdere onderzoeken rond FH-screening via het Elektronisch Medisch Dossier (EMD) toonden reeds hun potentieel voor de hulp bij FH identificatie en management.

Onderzoeksvraag: Hoe kunnen we de huidige screening naar familiale hypercholesterolemie in de huisartsenpraktijk in België verbeteren? Welke eerdere studies gebeurden er reeds naar screening van FH via het EMD? Met behulp van het antwoord op deze vragen formuleren we een voorstel en proefimplementatie voor het integreren van een audit in het EMD voor FH-screening.

Methode: Aan de hand van een systematisch literatuuronderzoek in Medline, Embase en Tripdatabase vergeleken we verschillende studies die FH-screening via het EMD implementeren met als doel het identificeren van hoogrisicopatiënten. Er werd gezocht tot oktober 2022 met de concepten ‘familiale hypercholesterolemie’ en ‘screening/diagnose/guideline’. Er werden 2866 unieke artikels gevonden, waarbij na screening van titel, abstract of volledige tekst 30 studies werden geïncludeerd. Op basis van de resultaten van het literatuuronderzoek met kwalitatieve synthese en vergelijking, ontwikkelden we vervolgens een klinische audit om te implementeren in Careconnect General Practitioner, een softwarepakket voor huisartsen. Deze audit lieten we vervolgens proefdraaien in vijf huisartsenpraktijken. Voor het verdere doorverwijzingsbeleid na identificatie van de FH risicopatiënten baseerden we ons op een concrete geïmplementeerde richtlijn in de Belgische context.

Resultaten: We stelden vast dat in de meeste studies de diagnose gebaseerd wordt op de Dutch Lipid Clinics Network (DLCN) criteria. Dit wijst mogelijk op de bruikbaarheid en betrouwbaarheid van deze criteria. Verder observeerden we een heterogeniteit aan LDL cut-off waarden (LDL-C tussen 131mg/dl en 360mg/dl) die de verschillende studies hanteren bij het screenen op FH. Hierbij ligt de meest voorkomende cut-off waarde van de geïncludeerde studies rond de 190mg/dl, wat aansluit bij de cut-off in de DLCN-criteria. We observeerden ook de noodzaak om de LDL-waarde te corrigeren voor de inname van hypolipemiërende middelen, evenals het belang van het meenemen van de familiale en persoonlijke cardiovasculaire voorgeschiedenis bij de analyse van het EMD via de audit. Op deze observaties baseerden wij ons voor het ontwerp van een klinische audit, waarbij we via de statistiekmodule van Careconnect drie risicogroepen identificeerden: patiënten met een LDL-c ≥190mg/dl, patiënten met een recent LDL-c ≥130mg/dl (<2j geleden) én inname van hypolipemiërende middelen en tenslotte patiënten met een LDL-c ≥115mg/dl én cardiovasculair (CV) event <60j. De proefdraai in vijf huisartsenpraktijken resulteerde in een toegenomen identificatie van FH risicopatiënten. Het is niet mogelijk om uitspraken te doen over een toename in de detectie van FH-mutaties, gezien de geïdentificeerde risicopatiënten in dit onderzoek niet verder werden opgevolgd.

Conclusies: FH is ondergediagnosticeerd en onderbehandeld. FH-screening in de huisartsenpraktijk met behulp van een audit in het EMD gebaseerd op de DLCN-criteria kan de identificatie van FH risicopatiënten verbeteren. Verder gevalideerd onderzoek is noodzakelijk (en lopende) om te bepalen of deze aanpak daadwerkelijk het aantal gediagnosticeerde FH patiënten kunnen verhogen, en aldus een doeltreffende screeningsstrategie voor bredere implementatie in de eerste lijn zou zijn.

Inleiding

Hypercholesterolemie vormt een belangrijke cardiovasculaire (CV) risicofactor (1, 2). Verhoogde lipoproteïne met lage dichtheid (LDL-C) waarden leiden tot opstapeling in plaques aan de binnenzijde van de arteriën en draagt bij tot het proces van atherosclerose. Deze atherosclerose ligt aan de basis van atherosclerotische hart- en vaatziekten (HVZ) zoals een myocardinfarct en angina pectoris, wat tot cardiovasculaire mortaliteit kan leiden (1-3).

Verscheidene andere risicofactoren zijn geassocieerd met het ontwikkelen van HVZ zoals leeftijd, geslacht, roken, hypertensie en diabetes mellitus. Om het individuele 10-jaarsrisico op het ontwikkelen van HVZ te beoordelen zijn er verschillende scoringsystemen ontwikkeld. Twee van de meest gebruikte scoringssystemen zijn de SCORE-tabel en de Framingham-risicoscore. De SCORE-tabel gebruikt leeftijd, geslacht, systolische bloeddruk, ratio totaal/HDL cholesterol en rookstatus om het individuele risico te berekenen (4). Bij de Framingham Risk Score wordt daarnaast ook diabetes als risicofactor meegenomen (5). Deze risicoscore systemen kunnen helpen personen te identificeren die baat kunnen hebben bij levensstijlinterventies of medicamenteuze interventies om hun risico op het ontwikkelen van HVZ te verminderen (6).

Hypercholesterolemie kan veroorzaakt worden door levensstijlfactoren, maar er kan ook een erfelijke aandoening aan de basis liggen. Een van de meest voorkomende hereditaire hyperlipidemieën is familiale hypercholesterolemie (FH). Bij FH is er van bij de geboorte een aanzienlijke verhoging van het LDL-C gehalte, wat resulteert in vroegtijdige atheromatose en cardiovasculaire ziekte (3). De leeftijd en ernst van het optreden van deze complicaties hangt af van het type mutatie en de eventueel geassocieerde risicofactoren. Het is belangrijk om op te merken dat de risicoscores die eerder zijn beschreven (SCORE en Framingham) niet geschikt zijn voor patiënten met FH, aangezien deze patiënten een veel hoger risico lopen als gevolg van hun levenslang verhoogde LDL-waarden. De screening en diagnose van FH gebeurt volgens specifieke FH-criteria die verder in deze paper in detail worden besproken (7).

We onderscheiden twee vormen van FH: de heterozygote (HeFH) en de homozygote vorm (HoFH). De prevalentie van HeFH is ongeveer 1/250, dit betekent in België +/- 45.000 personen. De HoFH is veel zeldzamer, met een prevalentie van 1/160.000-320.000, en presenteert zich reeds op kinderleeftijd (8). Verder in deze literatuurstudie en klinische audit zullen wij ons op de HeFH toespitsen. Bij personen met HeFH wordt geschat dat het risico op HVZ ten minste 10-voudig verhoogd is. Indien onbehandeld ontwikkelen mannen en vrouwen met HeFH coronair lijden vóór de leeftijd van respectievelijk 55 en 60 jaar (2). Vroegtijdige behandeling van FH heeft een grote invloed op de prognose: met behulp van medicatie kunnen we een forse verlaging van het LDL-C bekomen, wat resulteert in een risicoreductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van ongeveer 50-60% (8-11).

In deze patiëntenpopulatie is een vroegtijdige opsporing dan ook van groot belang. De diagnose van de detecteerbare mutaties is relatief eenvoudig te stellen via een genetische test. In 90% wordt een mutatie in het LDL-receptor (LDL-R) gen gevonden. Andere minder frequente mutaties bevinden zich in het APOB-gen en het PCSK-9 gen (12). De meeste studies tonen aan dat bij patiënten met klinisch vastgestelde of waarschijnlijke HeFH tussen 60 en 80% een detecteerbare mutatie wordt gevonden (LDL-/APOB-/PCSK-9 gen). Dit suggereert dat een aanzienlijk deel van de patiënten met FH ofwel een polygene oorzaak van FH heeft of dat andere, nog te identificeren genen betrokken zijn (2).

Naar schatting wordt in België momenteel slechts <4% van deze patiënten met FH opgespoord. Op dit moment wordt voornamelijk gebruik gemaakt van een beperkte cascadescreening (gericht contacteren van verwanten van indexgevallen) en case finding. In Nederland daarentegen wordt reeds 71% van de FH opgespoord, gezien daar een goed onderbouwde cascadescreening wordt gevoerd met behulp van een landelijk FH-opsporingsprogramma (sinds 2005) (7).

Aan de hand van deze literatuurstudie vergelijken we verschillende studies die FH-screening via het Elektronisch Medisch Dossier (EMD) implementeren voor het identificeren van hoogrisicopatiënten. Verder gaan we na wat de huidige aanpak is van de screening van familiale hypercholesterolemie in Vlaanderen (België), en hoe deze zich verhoudt tot screeningsmethoden in andere landen.

Zo willen we een voorstel doen om de screening naar FH te verbeteren in de huisartsenpraktijk in Vlaanderen (België) met behulp van een klinische audit en feedback in het EMD. Dit zodat we meer patiënten kunnen opsporen en diagnosticeren, om deze tijdig te kunnen behandelen en zo hun prognose te verbeteren.

Methode

Wij voerden deze literatuurstudie uit door een selectie te maken van alle beschikbare gegevens over dit onderwerp. We onderzochten de aanpak van screening en diagnose van familiale hypercholesterolemie via het Elektronisch Medisch Dossier (EMD). Door vergelijking met de aanpak in andere landen willen we een voorstel doen om de huidige aanpak van FH-screening in Vlaanderen (België) te verbeteren.

Ons einddoel van deze literatuurstudie is een voorstel voor een klinische audit en feedback, die in EMD's kan worden geïmplementeerd.

Voor het uitvoeren en rapporteren van dit literatuuronderzoek volgden wij de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) richtlijnen.

1. Zoekstrategie

Er werd gezocht in drie databanken (Medline (via Pubmed), Embase en Tripdatabase) tot oktober 2022. Hier geven we de volledige elektronische zoekstrategie weer voor één van de databases (Medline via Pubmed) (**Tabel 1**). Er werd slechts één zoeklimiet gehanteerd: gepubliceerd in de laatste 5 jaar. Deze Pubmed zoekstrategie werd vervolgens aangepast aan de zoektechniek en eisen van de andere databanken. De zoekstrategieën van Embase en Tripdatabase zijn te vinden in de supplementen (aanvullende tabel 1).

Daarnaast hebben we online gezocht in (inter)nationale richtlijnen. Een overzicht hiervan is te vinden in de supplementen (aanvullende tabel 2)**.** Bij het zoeken werden ook enkele geciteerde referenties onderzocht tijdens het overlopen van referentielijsten.

Concept 1: Familial hypercholesterolemia "Hyperlipoproteinemia Type II"[Mesh] OR "Familial Hypercholesterolemia*"[tiab] OR "Familial Hypercholesterolaemia*"[tiab] OR "Essential Hypercholesterolemia*"[tiab] OR "Essential Hypercholesterolaemia*"[tiab] OR "Autosomal Dominant Hypercholesterolemia*"[tiab] OR "Autosomal Dominant Hypercholesterolaemia*"[tiab] OR "Autosomal Recessive Hypercholesterolemia*"[tiab] OR "Autosomal Recessive Hypercholesterolaemia*"[tiab] OR "Familial Combined Hyperlipoproteinemia*"[tiab] OR "homozygous Hypercholesterolemia*"[tiab] OR "homozygous Hypercholesterolaemia*"[tiab] OR "heterozygous Hypercholesterolemia*"[tiab] OR "heterozygous Hypercholesterolaemia*"[tiab] OR "Hyperbetalipoproteinemia*"[tiab] OR "Hyper Low Density Lipoproteinemia*"[tiab] OR "Familial Hypercholesterolemic Xanthomatos*"[tiab] OR "LDL Receptor Disorder*"[tiab] *Concept 2: Screening* "Diagnostic Screening Programs"[Mesh] OR "Genetic Predisposition Testing"[tiab] OR "Predictive Genetic Testing"[tiab] OR "Mass Screening" [Mesh] OR Screening*[tiab] *Concept 3: Diagnosis* "Diagnosis"[Subheading] OR "diagnostic*"[tiab] OR "diagnostic procedure*"[tiab] *Concept 4: Guideline* "practice guideline"[ptyp] OR "Practice Guidelines as Topic"[mesh] OR guideline*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR protocol*[tiab] OR consensus[tiab] *1 AND (2 OR 3 OR 4): Familial hypercholesterolemia AND (Screening OR Diagnosis OR Guidelines)*

Tabel 1. Volledige elektronische zoekstrategie Medline via Pubmed

2. Studieselectie

De artikels die door het zoeken in databanken en online bronnen werden geïdentificeerd, werden vervolgens ontdubbeld met behulp van Endnote. Vervolgens screenden we deze op basis van titel en abstract met behulp van Rayyan.

3. Inclusie- en exclusiecriteria

De inclusiecriteria die werden gebruikt waren: (a) studies met implementatie van screening van FH met behulp van EMD-gebaseerde klinische beslissingsondersteunende systemen, algoritmen voor machine learning en EMD-screening; (b) geïncludeerde studiepopulatie ≥18 jaar; (c) heterozygote FH; (d) gepubliceerd in de laatste 5 jaar; (e) gepubliceerd in het Engels of Nederlands en volledige tekst beschikbaar. De volgende uitsluitingscriteria werden gehanteerd: (a) studies in ziekenhuiscontext vertrekkende vanuit een populatie met acuut cardiovasculair event; (b) pediatrische patiëntenpopulatie <18 jaar; (c) homozygote FH; (d) studies rond specifieke genetische kenmerken/testen/spectrum van mutaties; (e) case reports; (f) kosten-batenanalyses.

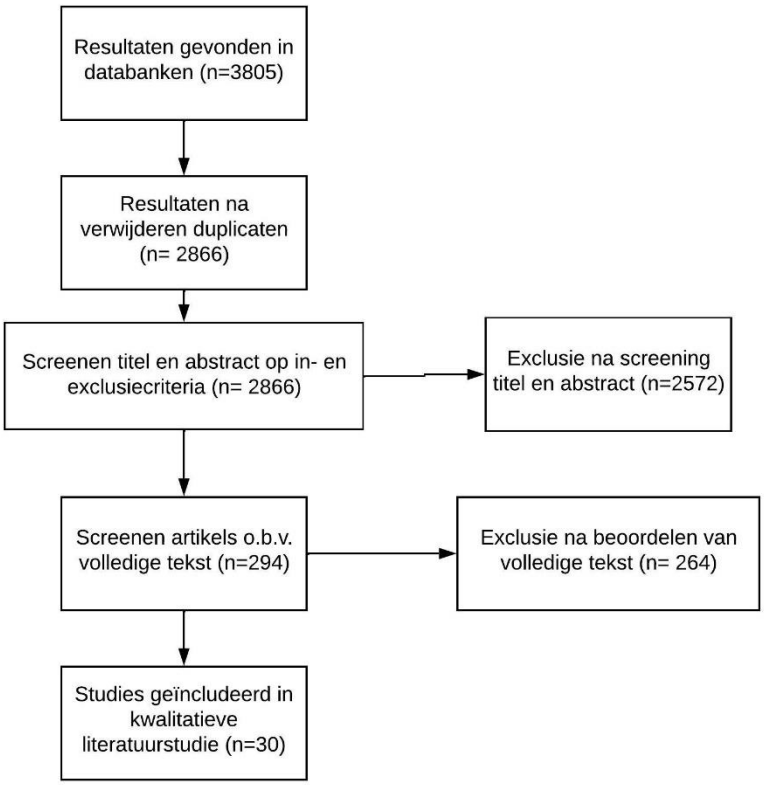
4. Klinische audit

Op basis van de resultaten van het literatuuronderzoek maakten we een kwalitatieve synthese en vergelijking. Vervolgens ontwikkelden we een klinische audit om te implementeren in Careconnect General Practitioner, een softwarepakket voor huisartsen. Deze audit lieten we vervolgens proefdraaien in vijf huisartsenpraktijken. Voor het verdere doorverwijzingsbeleid na identificatie van deze risicopatiënten baseerden we ons op een concrete geïmplementeerde richtlijn in de Belgische context, namelijk die van de lipiden- en FH-kliniek van het Hartcentrum Hasselt (13). Op basis van de DLCN-score wordt zo de noodzaak bepaald tot genetische screening naar FH en/of doorverwijzing.

Deel 1: Literatuuronderzoek

1. Resultaten literatuurstudie

Uit 3085 artikels werden er uiteindelijk 30 weerhouden. De volledige procedure voor de selectie van relevante studies wordt geïllustreerd in figuur 1.



Figuur 1. Procedure voor selectie van relevante studies (PRISMA flowchart)

1.1. Kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies

Voor de kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies maakten we gedeeltelijk gebruik van de QUADAS-2 tool, aanbevolen voor het beoordelen van het risico op bias in reviews over de nauwkeurigheid van diagnostische tests (14). De tool behandelt vier aspecten: patiëntenselectie, index test, referentietest en tijdsverloop van de studie. Hoewel de tool oorspronkelijk is ontworpen voor vergelijkingen met referentietesten, pasten we enkele basisprincipes ervan toe op FH-screening en diagnostiek, met de nadruk op doel, studiedesign, patiëntenselectie, toepasbaarheid en datacollectie. Voor een uitvoerige beschrijving zie aanvullende tabel 3 en 4 en de beschrijvende alinea in de supplementen. Algemeen schatten we na deze analyse het risico op bias laag voor 15 studies, matig voor 11 studies en hoog voor 4 studies.

Het **doel** van de geïncludeerde studies werd steeds duidelijk omschreven. In alle onderzoeken stond de identificatie van personen met een verhoogd risico op FH centraal. Enkele studies hadden daarnaast ook een secundair eindpunt zoals het observeren van de prevalentie van FH, cascade onderzoek van familieleden of het creëren van een model voor FH-mutatievoorspelling.

In elk van de geselecteerde studies werd het **studiedesign** duidelijk weergegeven. De meerderheid van de onderzoeken was retrospectief. Enkele artikels hanteerden een prospectieve cohort, interventioneel of cross-sectioneel onderzoek als studiedesign. Geen van de geïncludeerde studies was een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. Op vlak van **patiëntenselectie** observeerden we bij alle geïncludeerde studies een correcte specificatie van de inclusiecriteria, met heterogeniteit in de LDL cut-off waarde. In enkele gevallen ontbrak een expliciete vermelding van exclusiecriteria. Vanwege deze heterogeniteit en occasionele onvolledigheid in patiëntenselectie, identificeren we een potentieel biasrisico.

De **relevantie** van de geselecteerde studies voor onze **doelpopulatie** is over het algemeen positief, gezien de meeste studies gebruik maken van data uit de huisartsenpraktijk. Daarnaast zijn er enkele studies waarvan de **toepasbaarheid** voor onze doelpopulatie eerder beperkt is. Drie studies gebruiken enkel data uit ziekenhuisdossiers (15-17). Eén daarvan is echter wel specifiek de Belgische ziekenhuiscontext (16). Twee studies gebruiken data uit de context van gespecialiseerde lipidencentra voor de ontwikkeling van hun predictiemodel voor een genetische FH-mutatie (18, 19). Dit model is eerder toepasbaar voor personen bij wie FH reeds vermoed wordt, en niet voor de algemene huisartsenpopulatie. Eén onderzoek includeerde voorbijgangers op de universiteit die bereid waren deel te nemen aan hun studie (20). Deze groep lijkt ons echter zeer specifiek en niet representatief voor de bredere huisartsenpopulatie.

De **datacollectie** in de studies vond overwegend plaats door middel van een retrospectieve analyse van de labowaarden en gegevens uit het EMD, gericht aangevuld met klinisch onderzoek van geselecteerde risicopatiënten. De kwaliteit van de verzamelde gegevens uit anamnese en klinisch onderzoek is afhankelijk van zowel de patiënt als de arts, wat een risico op informatiebias geeft. In tegenstelling hiermee bieden de LDL-waarden een meer objectieve representatie.

1.2. Studiekarakteristieken en resultaten

De 30 geïncludeerde artikels worden verder weergegeven en onderverdeeld in twee samenvattende tabellen. **Tabel 2** geeft een overzicht weer van de artikels over FH-screening en diagnostiek met eerder eenvoudige diagnostische criteria. **Tabel 3** geeft een overzicht weer van artikels waarbij complexere algoritmes en predictiemodellen werden gehanteerd. We geven telkens de belangrijkste kenmerken en resultaten weer. Aangezien de laboratoriumwaarden in verschillende eenheden werden weergegeven (mmol/l en mg/dl), besloten we om ze om te zetten naar een uniforme eenheid, zodat een overzichtelijke vergelijking mogelijk is. Omdat mg/dl gangbaar is in België, kozen we ervoor de tabel in deze eenheid weer te geven. Het conversiegetal dat we hierbij hanteerden is 1 mmol/l = 38.66976 mg/dl.

Beschrijving studiekarakteristieken en resultaten tabel 2: screening en diagnostiek FH met diagnostische criteria: 20 studies

LDL cut-off waarden: Er is een grote diversiteit aan **LDL cut-off waarden** die de verschillende studies hanteren bij het screenen op FH, wat wijst op verschillende benaderingen binnen de literatuur. De vooropgezette LDL cut-off waarden variëren tussen de 131mg/dl en 360mg/dl. Hierbij is de meest voorkomende cut-off waarde van de geïncludeerde studies rond de 190mg/dl (189-193mg/dl), namelijk bij zeven studies (21-27). Twee studies gebruiken ook deze cut-off van 190mg/dl, maar vereisen hierbij nog een aanvullend criterium zoals premature HVZ (15, 16). Vijf studies leggen hun LDL cut-off waarde in een iets hogere range, namelijk rond de 200-250mg/dl (16) (28) (29) (30) (31). Twee studies baseren hun inclusie op de leeftijdsafhankelijke MEDPED criteria, waarbij de LDL cut-off waarde afhankelijk van de leeftijdsklasse varieert tussen de 220 en de 360mg/dl (32, 33). Eén studie hanteert een cut-off waarde van LDL>131mg/dl, dewelke een stuk lager ligt dan de cut-off waarden van alle andere studies, maar deze wordt in het datamining model gecombineerd met andere risicofactoren voor de berekening van de DLCN-score (17). Eén studie stelt geen LDL cut-off waarde, maar includeert enkel op basis van totaal cholesterol, waarbij de grenswaarde ligt op ≥270mg/dl (34).

Gebruikte diagnostische score: Het is echter opvallend dat, ondanks verschillende cut-off waarden in de initiële screeningsfase, de meerderheid van de studies de DLCN-criteria hanteert voor de uiteindelijke beoordeling van screeningscores. Deze criteria bieden een gestandaardiseerde FH-classificatie en verdelen de resultaten in drie categorieën: zeker FH (DLNC>8), waarschijnlijk FH (DLNC 6-8) en mogelijk FH (DLCN 3-5). Zeventien studies pasten de DLCN-criteria toe. Slechts bij drie studies werd niet voor de DLNC criteria gekozen. In één daarvan werden de Simon Broome criteria gebruikt(34), de twee andere hanteerden de (aangepaste) MEDPED-criteria (32, 33).

Onderdiagnostiek FH-codering versus analyse EMD volgens DLCN-criteria: Een studie vergelijkt het aantal reeds geïdentificeerde FH patiënten met SNOMED (gelijkaardig aan ICD) codes voor 'Familiale hypercholesterolemie', met het aantal patiënten geïdentificeerd met behulp van een audit in het EMD op basis van de DLCN-criteria (27). Van de patiënten geïdentificeerd als zeker FH, werden er 38 (84,4%) ook geïdentificeerd als FH via SNOMED. Bij patiënten geïdentificeerd als waarschijnlijke FH, werden er 74 (28,6%) ook als FH geïdentificeerd via SNOMED. Dit duidt mogelijks op de onderdiagnostiek, alsook op de beperking van inadequate codering in het EMD.

Belang meenemen familiale/persoonlijke voorgeschiedenis en lipidenverlagende therapie in audit: Naast de verschillende LDL cut-offs, omvatten de DLCN-criteria ook een correctie voor deze LDL-waarden onder lipidenverlagende therapie, alsook de persoonlijke en familiale voorgeschiedenis. Het belang van het in rekening nemen van deze twee factoren wordt benadrukt in een studie waar men vaststelde dat het aantal patiënten dat voldeed aan DLCN≥6 steeg van 9 naar 95 na correctie voor lipidenverlagende therapie, en naar 127 na toevoeging van de persoonlijke en familiale voorgeschiedenis (35). Deze factoren namen wij dan ook mee bij het opstellen van de audit.

Beschrijving studiekarakteristieken en resultaten tabel 3: screening en diagnostiek FH via complexere algoritmes: 10 studies

Gebruikte algoritmes: Drie geïncludeerde studies gebruikten het **FAMCAT** algoritme (36-38). De voorspellende variabelen die in dit model worden meegenomen zijn geslacht, leeftijd, totaal en LDL cholesterol, triglyceriden, inname van hypolipemiërende middelen, familiale voorgeschiedenis van FH/myocardinfarct/hypercholesterolemie, diabetes en chronische nierinsufficiëntie. Het volledige model is weergegeven in **Figuur 2**. Dit FAMCAT model vertoont een hogere mate van discriminatie dan die van diagnostische FH criteria (DLCN, Simon Broome en MEDPED). Ook een andere studie die drie verschillende machine learning-algoritmen bestudeerde, observeerde dat deze beter presteerden voor het identificeren van FH risicopatiënten in vergelijking met de DLCN-criteria (19).

Box 1 . Summary of predictor variables in FAMCAT

- Sex (male or female)
- Age in years (16–24; 25–34; 35–44; 45–54; 55–64; 65–74; 75–84)
- Highest cholesterol measurement recorded (mmol/l)
  - Ideal: TC ≤5 or LDL-C ≤3.3
  - High: TC >5 to ≤6.5 or LDL-C >3.3 to ≤4.1
  - Very high: TC >6.5 to ≤7.5 or LDL-C >4.1 to ≤4.9
  - Extremely high: TC >7.5 or LDL-C >4.9
- Triglycerides within 1 month of highest cholesterol measurement (mmol/l)
  - Idea: <1.7
  - Borderline high: ≥1.7 to <2.3
  - High: ≥2.3 to <5.6
  - Very high: ≥5.6
  - Not assessed
- Lipid-lowering drugs prescribed within 1 month of highest cholesterol measurement (none; fibrate, bile acid sequestrant, or nicotinic acid; low-potency statin; medium-potency statin; high potency statin)
- Family history of familial hypercholesterolaemia (no or yes)
- Family history of myocardial infarction (no or yes)
- Family history of raised cholesterol (no or yes)
- Type 1 or type 2 diabetes (no or yes)
- Chronic kidney disease (no or yes)

TC = total cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

Figuur 2. Samenvatting van de voorspellende variabelen van het FAMCAT algoritme

Twee studies implementeerden het **FIND FH model** (39, 40). Dit is een machine learning model dat werd getraind op data van gekende FH patiënten en vervolgens toegepast op nationale databanken van grote gezondheidszorgsystemen. Twee andere studies rond **FH predictiemodellen** ontwikkelden een predictiemodel met behulp van EMD data van een ontwikkelingscohort. Dit resulterend model werd vervolgens getest op een externe validatiecohort. Beide studies concludeerden dat hun predictiemodel effectief was in het identificeren van FH risicopatiënten (18, 41). Een studie appliceerde de **TARB-ex tool** voor screening van FH risicopatiënten via het EMD en evalueerde de geïdentificeerde patiënten vervolgens met behulp van de DLCN-criteria (42)

Beschrijving studie karakteristieken en resultaten beide tabellen (2+3): alle 30 studies

Bij de **inclusie- en/of exclusiecriteria** werd consequent een onderste leeftijdslimiet van >18 jaar toegepast, met uitzondering van één artikel >16 jaar (36) en één artikel dat een deelpopulatie van <18j beschreef (43). Dit aangezien er andere drempelwaarden gelden voor cholesterolbepalingen bij kinderen.

Op vlak van **exclusiecriteria** specifiëren negen studies een exclusie van mogelijke secundaire hyperlipidemieën (20, 22, 24, 25, 29, 32, 33, 38, 43). Hiervoor gebruikten zij, behoudens enkele verschillen onderling, doorgaans ongeveer dezelfde criteria: diabetes mellitus, Hba1c >6.5%, (cholestatische) leverziekten, hoge alcoholconsumptie, zwangerschap, TSH <0.3 of >4 (hypothyroïdie), chronische nierinsufficiëntie stadium 3, ALT>70 (man) of ALT>45 (vrouw). Verder hanteren zes studies een exclusie van hypertriglyceridemie, met een cut-off variërend van >200-400mg/dl (26, 28, 30, 32, 38, 43). Voor de volledige weergave van de in-en exclusiecriteria verwijzen wij ook naar tabel 3 en 4 in de supplementen.

Locatie: De dertig geïncludeerde studies werden uitgevoerd in verscheidene landen. Negentien studies vonden plaats in twaalf verschillende Europese landen (Ierland, Denemarken, Nederland, Italië, België, Spanje, Rusland, Duitsland, Verenigd Koninkrijk, Litouwen, Hongarije en Zweden). Verder werden er acht studies uitgevoerd in de Verenigde Staten, twee in Australië, één in Canada en één in Israël.

Context: De meeste studies werden uitgevoerd in de context van het EMD in de huisartsenpraktijk. Elf studies maken exclusief gebruik van data uit de context van de huisartsenpraktijk (21-23, 25-27, 34, 36-38, 42). Dertien studies gebruiken gecentraliseerde data uit het labo of grotere gezondheidscentra, die zowel afkomstig zijn uit ziekenhuissettings als uit huisartsenpraktijken (24, 28-33, 35, 39-41, 43, 44). Voorbeelden van deze grotere regionale gezondheidszorgsystemen zijn het Geisinger (44) (39) (41), Stanford (39) (41) en Pennsylvania (39) (40) Healthcare System. Daarnaast zijn er enkele studies die data uit ziekenhuisdossiers (15-17) of uit gespecialiseerde lipidencentra (18, 19) gebruiken.

Tabel 2: Overzicht artikels met screening en diagnostiek FH via diagnostische criteria

Artikel	Cut-off criteria screening	Aantal EMD	Cut-off criteria voldaan	Score FH diagnose	Resultaat	Locatie
Gallagher, McGuckin et al. 2019 (21)	LDL >189mg/dl EN Triglyceride <177mg/dl EN Leeftijd 19-95j	5438 met LDL	284	DLCN	6 waarschijnlijk FH (DLNC 6-8) 273 mogelijk FH (DLNC 3-5)	HA EMD Ierland
Bede, Bazeley et al. 2019 (15)	Prematuur HVZ EN LDL ≥190mg/dl EN Leeftijd 20-49j	2.746.615	329	DLCN	21 zeker FH (DLNC >8) 102 waarschijnlijk FH (DLNC 6-8) 206 mogelijk FH (DLNC 3-5)	Cleveland Clinic USA
Mülverstedt, Hildebrandt et al. 2021 (22)	LDL >193mg/dl	9652; 2382 met LDL	236	DLCN	22 Zeker FH (DLNC >8) 12 Waarschijnlijk FH (DLNC 6-8) 202 Mogelijk FH (DLNC 3-5)	6 HA Denemarken
Pepplinkhuizen, Ibrahim et al. 2020(35)	LDL ≥251mg/dl na correctie voor lipideverlagende medicatie (LLT)	41.937	351	DLCN	Aantal patiënten met DLCN-criteria ≥6 nam toe van 9 naar 95 na correctie LLT, en naar 127 na toevoegen persoonlijke en familiale voorgeschiedenis	Northwest Clinics, Nederland
Casula, Catapano et al. 2017 (23)	LDL ≥190mg/dl	162.864		DLCN MEDPED	Cut-off LDL-C ≥190 mg/dL: prevalentie 2.9% ; 3.5% onder LLT Cut-off LDL-C ≥250 mg/dL: prevalentie 0.1%; 0.3% onder LLT Cut-off LDL-C ≥330 mg/dL: prevalentie 0.01%;0.02% onder LLT	600 HA Italië
Rietzschel, De Sutter et al. 2019(16) BEL-cascade proef project	LDL>250mg/dl OF LDL>190mg/dl + min. 1 extra criterium (persoonlijk/familiaal prematuur CV event, peesxanthoom, cornea arcus <45j of kind met hoog LDL)		132	DLCN voor index patiënt	91 Zeker FH (DLNC >8) 41 Waarschijnlijk FH (DLNC 6-8)	België Specialisten verzamelden IP volgens inclusiecriteria
				MEDPED voor familie	Familie IP Zeker FH: 96 verdacht FH Familie IP Waarschijnlijk FH: 61 verdacht FH	

Gutiérrez-Cortizo, Romero-Jiménez et al. 2021(28)	LDL>200mg/dl	37.440 labo testen	846 consult lipid unit	DLCN	192 Zeker/Waarschijnlijk FH (DLCN>6) 654 Mogelijk FH (DLCN 3-5)	Spanje
Arrobas Velilla, Brea and Valdivielso 2022(29)	LDL>250mg/dl	3.827.513 labo testen	6.765	DLCN	635 verwijzing lipid unit 135 genetische test FH 134 Zeker (bevestigd) FH	26 centra Spanje
Meshkov, Ershova et al. 2021(24)	LDL>189mg/dl OF LDL 70-189mg/dl en onder statine therapie	18.142	1335 (LDL>189) 638 (LDL 70-189 + statine)	DLCN	48 Zeker FH (DLCN >8) 57 Waarschijnlijk FH (DLCN 6-8)	11 regio's Rusland
Sabatel-Pérez, Sánchez-Prieto et al. 2021(30)	LDL≥220mg/dl		752	DLCN	84 Waarschijnlijk FH (DLCN ≥6) (waarvan 57 bevestigd genetisch) 385 Mogelijk FH (DLCN 3-5)	Spanje
Schmidt, Schmidt et al. 2017(25) DETECT study	LDL>193mg/dl OF Totaal cholesterol >309mg/dl OF LDL volgens conversietabel onder statine therapie	7.519	4.722	DLCN	2 Zeker FH (DLCN>8) 15 Waarschijnlijk FH (DLCN 6-8)	HA Duitsland
				MEDPED	16 Waarschijnlijk FH (volgens leeftijdsafhankelijke drempelwaarden LDL)	
Campbell, Humanki and Zierhut 2017(20)	Deelnemers open voor cholesterol screening en invullen medische vragenlijst LDL >155-330mg/dl	971	971	DLCN	3 Mogelijk FH (DLCN 3-5)	Regio universiteit Minne-sota
				Simon Broome	2 Mogelijk FH	
Patel, Hu et al. 2019(44)	ICD-9 hyperlipidemie EMD algoritme gebaseerd DLCN: LDL >155-330mg/dl	1.18 miljoen EMD	237.903 ICD-9 hyper-lipidemie	DLCN	354 Zeker FH (DLCN >8) 1888 Waarschijnlijk FH (DLCN6-8) 30.090 Mogelijk FH (DLCN 3-5)	Geisinger Health system US

Weng, Kai et al. 2018(34)	Totaal cholesterol ≥270mg/dl	45.033	831	Simon Broome	32 Mogelijk FH	6 HA praktijk UK
Vickery, Ryan et al. 2017 (26)	Totaal cholesterol >290mg/dl OF LDL >193mg/dl OF LDL >155mg/dl onder statine therapie	157.290	12290	DLCN	71 Waarschijnlijk FH (DLCN 6-8) 1081 Mogelijk FH (DLCN 3-5)	5 HA praktijk Perth
Petrulioniene, Gargalskaite et al. 2018(31)	LDL ≥251mg/dl	92.373	1385	DLCN	1385 Waarschijnlijk FH (DLCN6-8)	HA setting Litouwen
Birnbaum, Horton et al. 2021(32)	MEDPED leeftijd gebaseerde LDL criteria: <20j: LDL ≥270mg/dl 20-29j: LDL ≥220 mg/dl 30-39j: LDL≥340mg/dl >40j: LDL≥360mg/dl	1.831.658	7.468	MEDPED	Resultaat 1ste 100 patiënten (proefproject): 93 Waarschijnlijk FH → 55 genetisch bevestigde FH →20 diagnostiek familieleden door cascade testing	EMD Noord Californië
Elis, Leventer-Roberts et al. 2020(33)	MEDPED leeftijd gebaseerde LDL criteria: <20j: LDL ≥270mg/dl 20-29j: LDL ≥220 mg/dl 30-39j: LDL≥340mg/dl >40j: LDL≥360mg/dl + exclusiecriteria voor secundaire hypercholesterolemie → modified MEDPED	4.5 miljoen	12.494	Modified MEDPED	12.494 Mogelijk FH volgens modified MEDPED criteria	Israël Clalit Health Services (CHS)
Mues, Bogdanov et al. 2018 (27)	Vergelijking codering (SNOMED, ICD-10) FH versus DLCN codering (zie volledig script ELD uitgeschreven in artikel supplement tabel 1)	16 miljoen actieve EMD	907.616 ICD diagnose hyperchol (272.0, E78.0)	DLCN	2180 FH via SNOMED codering; 0 FH via ICD codering 96.392 min. 1 criterium DLCN 259 Waarschijnlijk FH (DLCN 6-8) 45 Zeker FH (DLCN >8) Van de patiënten geïdentificeerd als Zeker FH, werden 38 (84,4%) ook geïdentificeerd als FH via SNOMED, terwijl onder patiënten geïdentificeerd als waarschijnlijke FH, 74 (28,6%) ook als FH werden geïdentificeerd via SNOMED.	30.000 HA praktijken in 50 staten US

Tabel 3: Overzicht artikels met screening en diagnostiek FH via complexere algoritmes

Artikel	Inhoud predictiemodel Cut-off criteria screening	Aantal EMD	Cut-off Criteria voldaan	Score of model FH diagnose	Resultaat	Locatie
Paragh, Harangi et al. 2018(17)	Data mining 7 groepen volgens DLCN-criteria: o.a. -LDL >131mg/dl -Totaal cholesterol 201mg/dl	1.342.124	11.931	Data mining model + DLCN	225 Waarschijnlijk FH (DLCN 6-8) 11.706 Mogelijk FH (DLCN 3-5)	Regio Noorden Grote Laagvlakte Hongarije
Akyea, Qureshi et al. 2020(36)	FAMCAT algoritme (volledige inhoud zie figuur 2) - Ideaal: TC≤193mg/dl of LDL-c ≤127mg/dl - Hoog: TC>193-251mg/dl of LDL 127-159mg/dl - Zeer hoog: TC 251-290mg/dl of LDL 159-190mg/dl - Extreem hoog: TC >290mg/dl of LDL>190mg/dl	747.000		FAMCAT	FAMCAT vertoonde een hoge mate van discriminatie (Area Under the Curve (AUC) 83.2%, 95% CI 0.820-0.845), die hoger was dan die van Simon Broome-criteria (69.4%, 0.681-0.703), Dutch Lipid Clinic Network-criteria (72,4%, 0.710-0.738), MEDPED-criteria (62,4%, 0.609-0.638) en screeningscholesterolconcentraties hoger dan het 99e percentiel (58,1%, 0.570-0.591). FAMCAT model: Sensitiviteit 84% Specificiteit 60% PPV 0.84% NPV 99.2%	1500 HA praktijk UK
Qureshi, Akyea et al. 2021(37)	FAMCAT	86.219	3375	FAMCAT	336 EMD nazicht en familiale anamnese → 26 genetisch bevestigde FH → 153 polygenetische hypercholesterolemie	14 HA praktijken UK
Ingoe, Potter et al. 2021(38)	- Fase 1: FAMCAT algoritme - Fase 2: Clinical Digital Resource Collaborative (CDRC): combinatie NICE guideline (45) en DLCN - Fase 3: CDRC FAMCAT en CVZ <50j	94.444		FAMCAT NICE DLCN	572 hoog risico FH →73 klinische evaluatie →26 genetisch bevestigde FH	9 HA praktijken UK

Besseling, Reitsma et al. 2017(18)	Predictie model aanwezigheid FH-mutatie (inhoud: leeftijd; geslacht; LDL; HDL en triglyceriden; geschiedenis en leeftijd van CVZ; statines; roken; alcohol; hypertensie)	Ontwikkeling cohort: 26 167 FH patiënten 37 939 niet aangetaste familieleden Externe validatie cohort: 1436 FH-patiënten 1767 niet aangetaste personen		Predictie model aanwezig-heid FH-mutatie	Ontwikkeling cohort: AUC 85.4% (95% CI: 0.85–0.859) Externe validatiecohort AUC 95.4% (95% CI: 0.947–0.967)	Ontwikkeling cohort: deelnemers Nederlandse FH-screenings programma Externe validatie-cohort: Hospital lipid clinic Canada
Brett, Radford et al. 2021(42)	TARB-ex (46)	232.139	1843	TARB-ex DLCN	1843 door TARB-ex geïdentificeerd →na EMD nazicht door HA: 900 bevestigd DLCN score ≥5 → na klinische evaluatie door HA: 146 Zeker FH (DLCN >6)	15 HA praktijken in 15 staten Australië
Zamora, Paluzie et al. 2021(43)	Vergelijking 7 algoritmes met verschillende LDL cut-off waarden → gekozen algoritme volgens LDL genetisch FH Spaanse populatie: ≥ 18-30j: LDL ≥ 230 mg/dl leeftijd ≥ 30: LDL ≥ 238 mg/dl	288.475	106.382	Algoritme volgens LDL genetisch FH Spaanse populatie	662 patiënten door algoritme gedefinieerd als fenotype FH	Gezondheidscentra regio Girona, Spanje
Myers, Knowles et al. 2019(39)	FIND FH machine learning model: getraind op FH patiënten: gebruikte data: voorschriften, procedures, diagnostiek, labo resultaten	170.416.201 patiënten nationale database		FIND FH Machine learning model	1331759 gemarkeerd als 'Waarschijnlijk FH' →77-87% hiervan mogelijk, waarschijnlijk of zeker FH	EMD data 4 gezonheidscentra: Standford universiteit, Universiteit Pennsylvania, Geisinger Medical Center, Ohio Universiteit
		173.733 patiënten in dataset Oregon Health & Science University (OHSU)			866 gemarkeerd als 'Waarschijnlijk FH'	

Sheth, Lee et al. 2021(40)	FIND FH model (inclusie bij FIND-FH score >0.2)	1.607.606 patiënten UPHS met CV comorbiditeit	8614 FIND FH >0.2	FIND FH model	153 klinische evaluatie →42 klinische diagnose FH en 16 genetisch bevestigde FH	University of Pennsylvania Healthcare System (UPHS)
Banda, Sarraju et al. 2019(41)	EMD gebaseerd FH identificatie model: Classifier FH	Interne validatie cohort Stanford: 197 FH patiënten 6590 niet-FH controle patiënten Externe validatie cohort Geisinger: 466 FH patiënten 5000 niet-FH controle patiënten		Classifier FH model: DLCN MEDPED	Classifier FH model: Interne validatie cohort: PPV 88% Sensitiviteit 75% Specificiteit 99% Externe validatie cohort; PPV 85% Sensitiviteit 68% Specificiteit 99%	EMD data 2 gezondheidscentra: Stanford en Geisinger
Pina, Helgadottir et al. 2020(19)	3 machine learning	3 algormitmes: a classification tree (CT), a gradient boosting machine (GBM), a neural network (NN)		3 machine learning modellen	Volgens hun AUC presteerden de 3 machine-learning algoritmen beter (AUC 0,79 (CT), 0,83 (GBM) en 0,83 (NN) voor het Gothenburg cohort en 0,70 (CT), 0,78 (GBM) en 0,76 (NN) voor het Milaan cohort) dan de DLCN-criteria (AUC 0,68 en 0,64 in respectievelijk het Göteborg- en Milaancohort) bij het identificeren van FH risicopatiënten (dragers mutatie)	Gothenborg cohort Milaan cohort

Tabel 4: Algemene aanbevelingen en richtlijnen rond casefinding en diagnostiek FH

Art.	Casefinding en diagnose FH	Gebruikte screening score FH	Resultaat
Consensus statement of the European Atherosclerosis Society (7)	Wanneer screenen: **criteria index patiënt:** -Totaal cholesterol ≥8mmol/l (≥310mg/dl) bij volwassene/volwassen familieleden - Premature CVD in patiënt/familielid - Tendon xanthoma in patiënt/familielid - Plotse CV dood in familielid	DLCN	Bij zeker of waarschijnlijk FH (DLNC >5) en in het bijzonder bij mensen met een duidelijke klinische diagnose met xanthoom en/of hoog cholesterol EN een familiegeschiedenis van vroegtijdige hart- en vaatziekten, wordt moleculair genetisch onderzoek sterk aanbevolen.
NHG standpunt familiale hyper-cholesterolemie (47)	Wanneer screenen: **criteria index patiënt:** - Onbehandeld LDL >5mmol/l (193mg/dl) of onbehandeld totaal cholesterol >8mmol/l (309 mg/dl) - Bij behandelde totaal cholesterol waarden van >5mmol/l (193mg/dl): gebruik maken van conversietabel -1ste graad familielid met hart- en vaatziekte <60j of totaal cholesterol >8mmol/l (309mg/dl) of LDL>5mmol/l (193 mg/dl) - Patiënt zelf hart- en vaatziekte <60j - Arcus lipoides <45j of peesxanthomen	DLCN	Bij DLNC ≥6: indicatie voor genetische testing Bij DLNC ≥6: steeds eerst uitsluiten secundaire vormen van hyperlipidemie voor overgaan tot genetische testing: op labo glucose, TSH, ALAT, yGT bijbepalen voor uitsluiten van diabetes, hypothyroïdie en leverfunctiestoornissen.
NICE guideline (2008, met update in 2019) (48)	**Criteria index patiënt:** - Totaal Cholesterol >7,5 mmol/l (290mg/dl) of - een persoonlijke of familiaire voorgeschiedenis van vroegtijdige CVZ (een gebeurtenis vóór 60 jaar bij een indexpersoon of eerstegraads familielid) - Zoek systematisch in dossiers van eerstelijnsgezondheidszorg naar mensen - <30 jaar: Totaal Cholesterol >7,5 mmol/l (290mg/dl) en - ≥30 jaar: Totaal Cholesterol > 9,0 mmol/l (348mg/dl) + **aanbevelingen voor onderzoek:** gebruik van verschillende drempelwaarden voor LDL-c bij case finding in de eerstelijn: Zoeken in elektronische databanken voor eerstelijnszorg is een effectieve manier om mensen met FH te identificeren. Op dit moment (2019) gebruik van totale LDL cut-off 9,3mmol/l (360mg/dl), dit is te hoog. Onderzoek nodig of het gebruik van verschillende cholesterol- en LDL-chol cut-offs in eerstelijnsgezondheidsdatabanken de diagnostische opbrengst van FH beïnvloedt.	DLCN	Gebruik van DLCN-criteria voor klinische diagnose. Bij DLCN>5 verwijzen voor verdere DNA testing.

<table>
<tr>
<td>ESC/EAS guidelines 2019 (2)</td>
<td>Nieuwe aanbevelingen/herziene concepten:
- Lipidenanalyses voor het schatten van het CVZ-risico: Lp(a) meting moet ten minste eenmaal in het leven van elke volwassen persoon worden overwogen om diegenen te identificeren met zeer hoge Lp(a) niveaus >180 mg/dL (>430 nmol/L) die mogelijk een levenslang risico op CVZ hebben dat gelijk is aan het risico dat geassocieerd wordt met heterozygote FH
FH: criteria index patiënt:
- TC ≥8 mmol/L (≥310 mg/dL) zonder behandeling bij een volwassene of volwassen familielid (of >95e percentiel per leeftijd en geslacht voor het land);
- Vroegtijdige hart- en vaatziekten bij de patiënt of een familielid;
- Peesxanthoom bij de patiënt of een familielid;
- Plotselinge vroegtijdige hartdood bij een familielid.

Diagnose FH overwogen bij: 'ernstig verhoogd LDL: volwassenen >5mmol/l (>190mg/dl), bij kinderen >4mmol/l (>150mg/dl)</td>
<td>DLCN</td>
<td>Recommendations for the detection and treatment of patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia
<table>
<tr><th>Recommendations</th><th>Class[a]</th><th>Level[b]</th></tr>
<tr><td>It is recommended that a diagnosis of FH is considered in patients with CHD aged <55 years for men and <60 years for women, in people with relatives with premature fatal or non-fatal CVD, in people with relatives who have tendon xanthomas, in people with severely elevated LDL-C [in adults >5 mmol/L (>190 mg/dL), in children >4 mmol/L (>150 mg/dL)], and in first-degree relatives of FH patients.</td><td>I</td><td>C</td></tr>
<tr><td>It is recommended that FH should be diagnosed using clinical criteria and confirmed, when possible, via DNA analysis.</td><td>I</td><td>C</td></tr>
<tr><td>Once the index case is diagnosed, family cascade screening is recommended.</td><td>I</td><td>C</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

2. Discussie literatuurstudie

In deze literatuurstudie vergeleken we de beschikbare gegevens rond screening en diagnostiek van familiale hypercholesterolemie in de huisartsenpraktijk via het EMD. Omdat we een beschrijvend literatuuronderzoek uitvoerden, hebben we geen meta-analyse of statistische analyse van de verzamelde gegevens uitgevoerd. We kozen voor deze methode vanwege de heterogeniteit van de screeningscriteria, de methode en de uitkomsten van de geïncludeerde studies.

De diverse studies opgelijst in de bovenstaande tabellen laten zien dat het systematisch opsporen van patiënten met mogelijke familiaire hypercholesterolemie (FH), bepaald aan de hand van verschillende scores en modellen, een doeltreffende aanpak is.

Het gebruik van elektronische screeningstools in het EMD kan de hoogrisicopatiënten voor FH identificeren. Deze geïdentificeerde patiënten kunnen vervolgens worden opgeroepen voor verdere klinische beoordeling, diagnostiek en behandeling.

2.1. Validiteit: sterktes

Huidig lopend onderzoek: parallel met mijn onderzoek verscheen een cluster gerandomiseerd onderzoek rond EMD-gebaseerde FH diagnostiek in 44 eerstelijnscentra in Zweden (49). In hun onderzoek willen ze een antwoord geven op de vraag of een door hen ontworpen EMD-gebaseerd screeningssysteem voor FH een kosteneffectieve, veilige en efficiënte manier kan zijn voor het identificeren van patiënten met FH. Ook zij bestudeerden hiervoor de bestaande literatuur, als basis voor het ontwikkelen en onderbouwen van hun klinisch beslissingsondersteunend systeem.

Hun opzet sluit dan ook nauw aan bij de onderzoeksvraag van mijn masterpaper. Ik vergeleek onze methodiek en resultaten van beide literatuuronderzoeken, waarbij ik een goede overeenstemming vaststelde tussen onze bevindingen. De gevonden verschillen waren conform de opgestelde zoekstrategie, waarbij ik koos voor exclusie van artikels met publicatiejaar >5 jaar geleden en artikels met exclusief gehospitaliseerde of pediatrische patiëntenpopulatie. De consistentie in de gevonden resultaten in de literatuur benadrukt de doeltreffendheid van de gehanteerde zoekstrategie.

Het verschijnen van deze lopende studie tijdens het schrijven van deze masterpaper wijst erop dat het onderwerp actueel en relevant is. Verder onderzoek zal uitwijzen of de EMD screening voor FH diagnostiek in de toekomst globaal zal worden geïmplementeerd, en met welke algoritmes.

2.2. Onderdiagnostiek FH

De initiële probleemstelling van deze masterpaper is de onderdiagnostiek van familiale hypercholesterolemie in België (Vlaanderen). Ondanks een hoge gemeten LDL waarde, beschikbaar in het EMD, wordt de diagnose vaak niet gesteld. Daarnaast worden bij de beperkte groep behandelde patiënten de behandeldoelen doorgaans niet bereikt (22).

Deze onderdiagnostiek wordt duidelijk geïllustreerd als we een vergelijking maken tussen verschillende landen. In België wordt slechts <4% van de FH gevallen gediagnosticeerd, terwijl Nederland een stuk beter scoort met 71% (7). Dit percentage is het geschat percentage patiënten gediagnosticeerd met familiale hypercholesterolemie in verschillende landen als fractie van het theoretisch voorspelde aantal, gebaseerd op een frequentie van 1 op 500 in de algemene bevolking.

Deze frequentie van 1 op 500 lijkt eerder een onderschatting. Hedendaagse onderzoeken suggereren dat FH vaker voorkomt dan eerder werd gerapporteerd. Een systematic review en meta-analyse schat de algemene prevalentie in de huisartsenpraktijk eerder 1 op 311, wat het een van de meest voorkomende genetische aandoeningen in de huisartsenpraktijk maakt (50).

Een positieve ontwikkeling is de toenemende aandacht voor FH wereldwijd. De meeste nationale FH registers zijn aangelegd in de afgelopen jaren (51). Hieruit blijkt dat het belang van vroegtijdige opsporing van FH geleidelijk duidelijk wordt voor alle landen. Het aanleggen van deze FH registers resulteert in een belangrijke toename van FH diagnostiek. Enerzijds via cascade screening en verwijzing naar lipiden specialisten, maar ook door een groeiend bewustzijn onder zowel algemene bevolking als artsen over de prevalentie van FH en de bijbehorende complicaties.

2.3. Mogelijke diagnostische tools/criteria FH

Vergelijkende studie van FH diagnostiek in 60 landen: voorkeur DLCN-criteria: Uit een overzicht van het huidige FH management in 60 verschillende landen blijkt dat in de meeste landen de diagnose wordt gesteld volgens de DLCN-criteria (52). Ook in onze literatuurstudie observeerden wij een terugkerende keuze voor de DLCN-criteria, dit wijst mogelijk op de bruikbaarheid en betrouwbaarheid van deze criteria. Het gebruik van de DLCN-criteria als een soort 'universele taal' in FH-screening draagt bij aan de consistentie en vergelijkbaarheid van onderzoeksresultaten. Vandaar dat wij ook kozen om ons op de DLCN-criteria te baseren bij het opstellen van de audit in het EMD.

Daarnaast stelt de EAS FHSC vast dat ondanks de beschikbaarheid van genetische testen in veel landen, deze vaak niet op brede schaal worden toegepast, veelal vanwege financiële overwegingen. Hoewel nationale screeningsprogramma's, zoals het succesvolle voorbeeld LEEFH (Landelijk Experticecentrum Erfelijkheidsonderzoek Familiaire Hart- en vaatziekten) in Nederland, effectief zijn gebleken, zijn er slechts weinig landen die een dergelijk programma hebben ingevoerd.

Beperking DLCN-criteria: Er zijn echter ook beperkingen van deze DLCN-criteria. Dit werd duidelijk met de opkomst van meer geavanceerdere modellen en algoritmes die zijn gebaseerd op multivariate logistische regressie en machine learning. Een studie gepubliceerd in het European Heart Journal (53) vergeleek de sensitiviteit van verschillende algoritmes. Hieruit bleek dat het FAMCAT model een significant hogere sensitiviteit heeft dan verschillende diagnostische criteria (DLCN, MEDPED, Simon Broome) in het opsporen van FH via het EMD.

Een kritische bemerking hierbij is dat het verschil in sensitiviteit vooral groot is bij de EMD gecodeerde data. Dit verschil is klein en niet significant als alle beschikbare data, inclusief vrije tekst, in rekening wordt genomen. De diagnostische meerwaarde van modellen zoals FAMCAT komt dus vooral naar voren bij gestructureerde gecodeerde informatie, terwijl de meerwaarde minder uitgesproken is wanneer ongestructureerde, vrije tekst wordt meegenomen. Dit is iets wat naar de toekomst toe belangrijker zal worden, gezien de huidige trend van 'meer en beter coderen' zich vermoedelijk zal verderzetten. Modellen zoals FAMCAT zullen dus vermoedelijk winnen aan diagnostische accuraatheid in vergelijking met diagnostische criteria zoals DLCN.

Machine learning: Naast diagnostische criteria wordt ook machine learning gebruikt voor identificatie van risicopatiënten, bijvoorbeeld het FIND-FH model (39). De helft van de gemarkeerde risicopatiënten door het FIND-FH model zou niet gevonden zijn door screening van enkel de LDL-waarden (12). Ook dit benadrukt het belang van de inclusie van alle gegevens beschreven in de conventionele diagnostische criteria, zoals familiale voorgeschiedenis en inname van statines.

Exclusie secundaire hyperlipidemie: Zoals in de resultaten werd beschreven hanteren veel (maar niet alle) studies een exclusie van secundaire hyperlipidemie. Hieronder definiëren zij doorgaans diabetes mellitus, (cholestatische) leverziekten, hoge alcoholconsumptie, hypothyroïdie en chronische nierinsufficiëntie stadium drie. Ook hypertriglyceridemie wordt vaak onder de exclusiecriteria vermeld. Dit gezien veel laboratoria de Friedewald-formule hanteren voor de berekening van de LDL cholesterol. Deze formule is betrouwbaar bij triglyceride(TG)-waarden kleiner dan 200 mg/dl, maar wordt in toenemende mate minder accuraat bij TG-waarden tussen 200 en 400 mg/dl en is ongeldig bij TG-waarden >400mg/dl(54).

2.4. FH diagnostiek in België

Nationale screeningsstrategie: de resultaten van het eerste FH cascade screening (BEL-cascade) proefproject, dat gedurende 2 jaar liep, resulteerde in de diagnostiek van 132 FH index patiënten en 100 van hun familieleden (16). Zij pleiten voor een nationale applicatie van hun strategie, gezien deze vorm van nationale screening in andere landen (o.a. Nederland) zeer succesvol is gebleken. Zo hopen ze over een periode van 10 jaar alle FH patiënten in België (naar schatting 25.000) te kunnen opsporen.

Screeningsstrategie Coronary Care Unit (CCU, Hartbewakingsafdeling): daarnaast bestaat er in België een consensusstrategie rond de aanbeveling van FH-screening van patiënten die op de hartbewakingsafdeling terecht komen (55). Deze strategie is gebaseerd op een samenwerking tussen 3 actoren: een waakzame arts op de CCU die de potentiële FH patiënten identificeert [CVZ<65j EN (LDL>190mg/dl OF LDL>130 met statine) EN familiale VG van vroegtijdige CVZ (man <55j, vrouw <60j)], een FH specialist voor de diagnostiek en behandeling, en de patiënt zelf voor het in actie zetten van de cascade screening.

2.5. FH screeningsstrategieën: cascade, opportunistische, kind-ouder en universele screening

Onderstaande tabel geeft een overzicht weer van enkele mogelijke screeningsstrategieën voor FH in de huisartsenpraktijk.

Opportunistische screening van lipiden	Vanaf bepaalde cut-off waarden voor LDL-C en TC nazicht van familiale/persoonlijke VG en klinisch onderzoek
Gerichte systematische screening van het EMD	Hoogrisicopatiënten voor FH opsporen via modellen/audits in het EMD
Cascade screening via index patiënt	Bepaling van index patiënt via screening en diagnostiek, waarna opstart cascade screening familieleden
Universele screening kinderen	Meest controversieel, voorlopig enkel toegepast in Slovenië op 5-jarige leeftijd

Opportunistische screening van lipiden: Een voorbeeld van deze screeningsstrategie zien we in het FH Huelva Dectecta Program (56), waarbij zij hoogrisicopatiënten identificeerden via gecentraliseerde laboratorium gegevens, met als LDL cut-off waarde >200mg/dl. Zij concluderen dat deze opportunistische zoekstrategie van het indexgeval via een laboratoriumwaarschuwing een efficiënte strategie is voor nationale screening en diagnostiek van FH.

Gerichte systematische screening van het EMD: Deze screeningsstrategie werd in deze paper uitgebreid besproken en toegepast, waarbij hoogrisicopatiënten voor FH worden opgespoord via modellen en audits in het EMD.

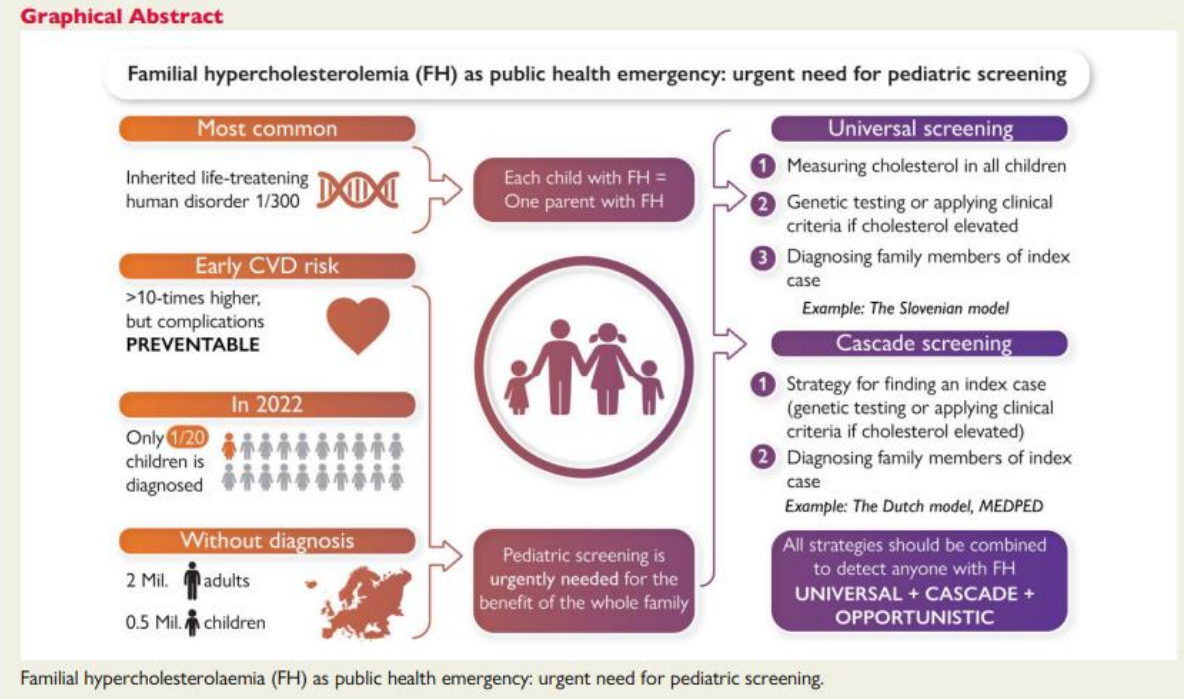
Cascade screening via index patiënt: De cascadescreening via een index patiënt is reeds een effectieve screeningsstrategie gebleken naar het voorbeeld van Nederland, waar bevolkingsonderzoek met cascadescreening werd geïmplementeerd van 1994 tot 2014 (de financiering door de overheid werd gestopt in 2014). FH voldoet dan ook aan alle criteria die de WHO heeft opgesteld voor aandoeningen die in aanmerking komen voor screening. (57) Essentieel voor het kunnen implementeren van deze cascadescreening is de identificatie van genetisch bevestigde index patiënten, opgeleid personeel, moleculaire diagnostiek en een centraal georganiseerde database (FH register).

Universele screening kinderen: Universele screening voor FH is de meest controversiële screeningsstrategie. Voorlopig wordt dit enkel geïmplementeerd in Slovenië op de leeftijd van 5 jaar (58). Er zijn echter verschillende onderzoekers die pleiten voor een universele screening, bijvoorbeeld de Prague Declaration (59). Zij pleiten voor de systematische implementatie van FH pediatrische screening in heel Europa.

Ook Canadese guidelines zijn voorstander van een universele screeningsstrategie (60). Het gaat hier over een expertenadvies, waarbij ze lipiden screening aanbevelen tussen de leeftijd van 2 en 10 jaar oud. Dit vanwege de prevalentie van FH, het gemak waarmee het kan worden opgespoord en de effectieve behandelingsmogelijkheden. Vervolgens dient er cascadescreening te gebeuren voor de geïdentificeerde gevallen. Daarnaast moet volgens hen ook opportunistische screening op elk moment worden overwogen voor kinderen met CV risicofactoren of een familiale VG van vroegtijdige CVZ of hypercholesterolemie.

Vergelijking van de verschillende (pediatrische) FH-screeningsstrategieën:

In onderstaande figuur vinden we een overzichtelijke weergave van verschillende pediatrische FH-screeningsstrategieën (61). Hierbij suggereert men de implementatie van gecombineerde (universele, cascade- en opportunistische) screeningsstrategieën. Dit om zo goed mogelijk aan te sluiten bij het gezondheidszorgsysteem van het individuele land.



Familial hypercholesterolaemia (FH) as public health emergency: urgent need for pediatric screening.

In de Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society rond FH (7) maakt men een vergelijking tussen cascade, opportunistische en universele screening. Uit hun onderzoek blijkt dat de meest kostenefficiënte benadering voor het opsporen van FH patiënten het uitvoeren van cascadescreening bij familieleden van reeds bekende indexpatiënten is. Indexpatiënten kunnen worden opgespoord via zowel opportunistische als gerichte systematische screening in de eerste lijn, gebaseerd op familiale VG en hypercholesterolemie. Daarnaast kan gericht screenen plaatsvinden in de ziekenhuiscontext bij patiënten met vroegtijdige CVZ in de CCU (man <55j, vrouw <60j).

Ook interessant is de vergelijking van de screeningsstrategieën van Nederland, Noorwegen en de UK. Hieruit concludeert men dat door het aantal gescreende familieleden per indexgeval te maximaliseren, een groter deel van de FH populatie wordt geïdentificeerd (62). Daarnaast maakten de onderzoekers modellen om de (kosten)effectiviteit van twee verschillende screeningsstrategieën te bestuderen, namelijk universele screening op de leeftijd van 1-2j en FH identificatie via het EMD, beiden in combinatie met cascadescreening. Ze vonden dat de identificatie van indexgevallen via het EMD 56% efficiënter is dan universele screening. Bovendien is het, afhankelijk van het succespercentage van de cascadescreening, 36% tot 43% kosteneffectiever per gedetecteerde FH-patiënt. Zij adviseren dan ook dat voor landen die nationale programma's voor FH willen opzetten, het waarschijnlijk de voorkeur verdient om screening van elektronische patiëntendossiers te combineren met een cascadescreening bij familieleden. Deze studies ondersteunen onze keuze voor een gerichte systematische screening v het EMD in de huisartsenpraktijk, met als doel het identificeren van indexpatiënten. Vervolgens zou hierop cascadescreening moeten worden toegepast, zoals bijvoorbeeld beschreven in het BEL-cascade proefproject (16).

2.6. Drempels/barrières

Een belangrijke barrière in de FH diagnostiek is dat er via de huisarts vaak een behandeling met statines wordt gestart, zonder dat men zich realiseert dat de aandoening die behandeld wordt FH zou kunnen zijn(63). Zo mist men de kans op adequate behandeling en cascadescreening. Daarom is een cruciaal aspect in het diagnosticeren van FH ook de mate waarin zowel patiënten als artsen bekend zijn met deze aandoening. Dit wordt ook hiernaast geïllustreerd uit een artikel waar de verschillende barrières in de diagnostiek van FH overzichtelijk worden weergegeven (64).

Box 1 Some Known Barriers to Early Diagnosis and Management of Familial Hypercholesterolemia

Diagnosis
- Physicians
  - Knowledge of the disorder
  - Awareness of current guidelines
  - Identification of probable cases in different health care levels
  - No uniform clinical criteria for diagnosis
  - Screening methods (opportunistic, universal, cascade)
  - Age to screen
  - Lipid or metabolic disorder specialists (multidisciplinary and integrated with general practitioners)
  - Availability of genetic testing
- Patients
  - Education to the family
  - Awareness in the family
  - Perception of risk

Cardiovascular risk:
- Underestimation of risk
- Other cardiovascular risk factors not identified and/or not controlled
- Use of imaging like Coronary CT-scan or carotid ultrasound, and biomarkers (ie, lipoprotein(a)) to stratify risk.

Treatment:
- LDL-C targets
- Adherence to long-term lifestyle changes
- Cost of medications
- Access to new medications (iPCSK9)
- Cost/effectiveness studies required
- Adherence to long-term treatment
- Mass-media and social network information

Registries
- Development
- Clinical information
- Research
- Audit

National programs for detection and management of FH
- Health system
- Policy-makers

2.7. Behandeling FH

Het belang van een tijdige detectie en behandeling van FH wordt duidelijk aangetoond in een studie in de New England Journal of Medicine (65), waarbij gedurende 20 jaar kinderen met FH (die reeds statines startten op kinderleeftijd) en hun ouders met FH (waarbij pas op latere leeftijd statines werden opgestart) werden opgevolgd. Zij toonden hierbij een significante reductie van cardiovasculaire events aan.

Wat betreft de specifieke behandelingsmogelijkheden en streefwaarden gaan wij in deze paper niet dieper in. Een duidelijk overzicht hiervan wordt weergegeven in de ESC/EAS Guidelines (66).

2.8. Conclusie literatuurstudie

Zoals reeds besproken in de kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies is er een matig risico op bias, voornamelijk op vlak van patiëntenselectie en toepasbaarheid. Hiermee moeten we rekening houden bij de interpretatie van de resultaten.

We **concluderen** uit deze resultatensectie dat in de meeste studies de diagnose gebaseerd wordt op de DLCN-criteria, dit wijst mogelijk op de bruikbaarheid en betrouwbaarheid van deze criteria. Verder observeerden we een heterogeniteit aan LDL cut-off waarden (LDL-c tussen 131mg/dl en 360mg/dl) die de verschillende studies hanteren bij het screenen op FH. Hierbij ligt de meest voorkomende cut-off waarde van de geïncludeerde studies rond de 190mg/dl, wat aansluit bij de cut-off in de DLCN-criteria. We observeerden ook de noodzaak om de LDL-waarde te corrigeren voor de inname van hypolipemiërende middelen, evenals het belang van het meenemen van zowel de familiale als persoonlijke cardiovasculaire voorgeschiedenis bij de analyse van het EMD via de audit.

Voor het ontwerp van de klinische audit baseerden wij ons op de bovenstaande observaties uit de literatuurstudie. Zo identificeerden we drie risicogroepen via de statistiekmodule van Careconnect:

- Patiënten met een LDL-c ≥190mg/dl
- patiënten met een recent LDL-c ≥130mg/dl (<2j geleden) én inname van hypolipemiërende middelen
- patiënten met een LDL-c ≥115mg/dl én cardiovasculair (CV) event <60j.

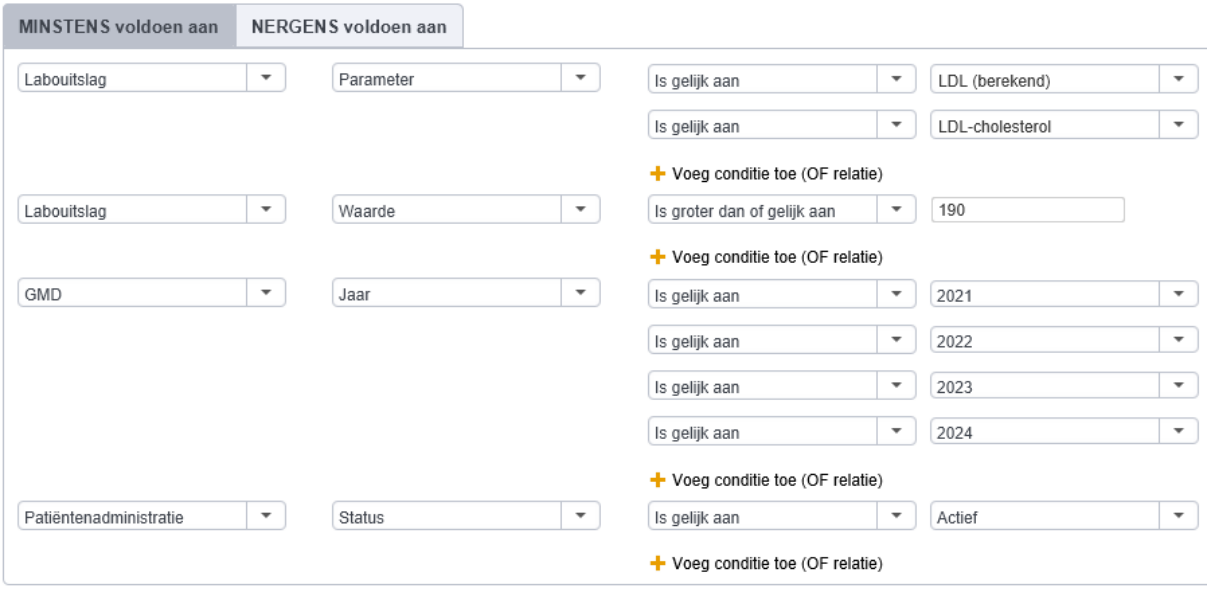
In het volgende deel van deze masterproef wordt deze audit verder uitgewerkt en toegelicht.

Deel 2: Klinische audit

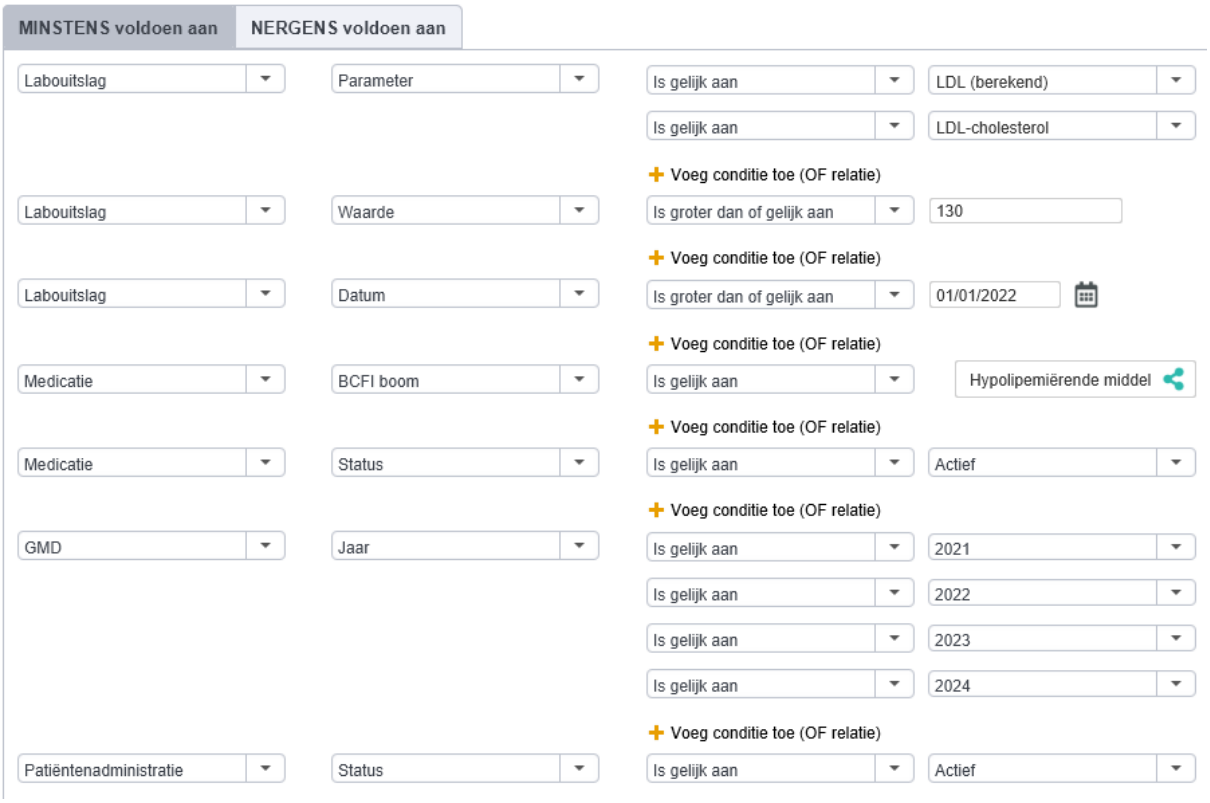
1. Ontwerp klinische audit

Op basis van bovenstaand literatuuronderzoek stelden wij een klinische audit op voor het softwarepakket Careconnect. Het volledige script voor implementatie in de praktijk is weergegeven in de supplementen (aanvullende tabel 5).

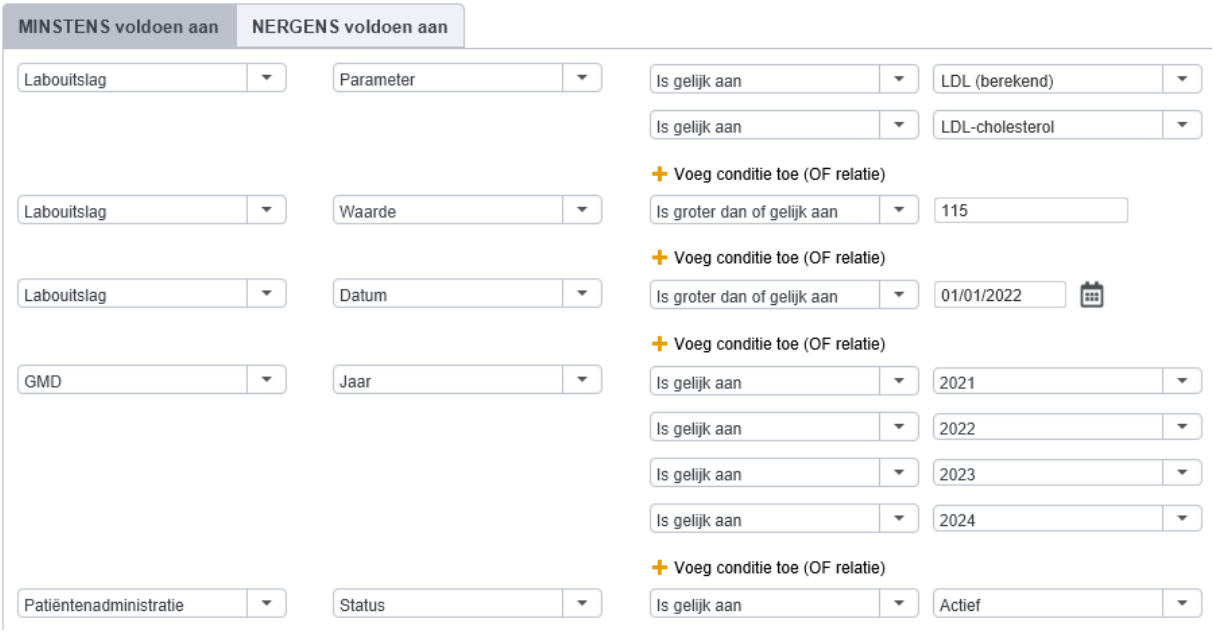
Audit 1: LDL-cholesterol ≥190mg/dl

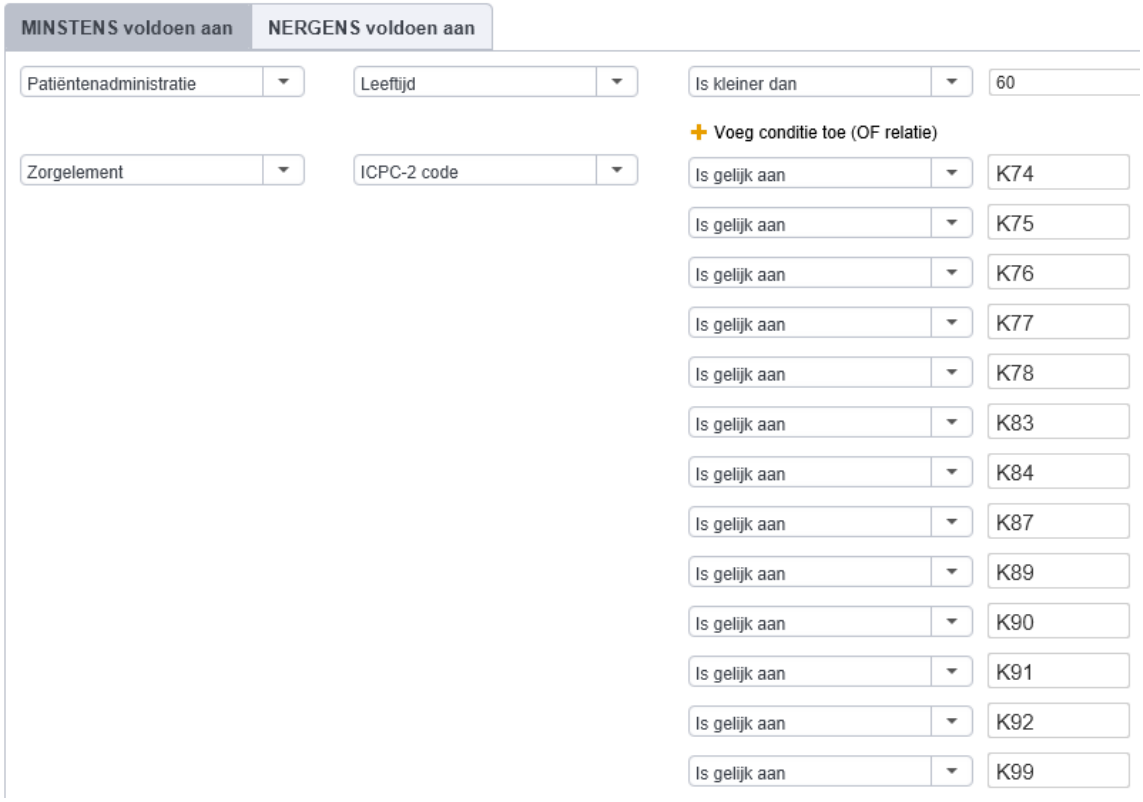


Audit 2: recent LDL-cholesterol ≥130mg/ml (<2j geleden) én inname hypolipemiërende middelen



Audit 3: LDL-cholesterol ≥115mg/ml én CV event <60j





De inhoud van de bovenstaand beschreven CV event codering is als volgt gedefinieerd:

- K74: ischemische hartziekte met angina
- K75: acuut myocardinfarct
- K76: ischemische hartziekte zonder angina
- K77: decompensatie cordis
- K78: boezemfibrilleren/fladder
- K83: hartklepziekte NAO
- K84: andere hartziekte

- K87: hypertensie met orgaanbeschadiging
- K89: voorbijgaande cerebrale ischemie
- K90: CVA
- K91: cerebrovasculaire ziekte
- K92: atherosclerose/ ziekten perifere arteriën
- K99: andere ziekten cardiovasculair stelsel

2. Resultaten proefdraaien klinische audit

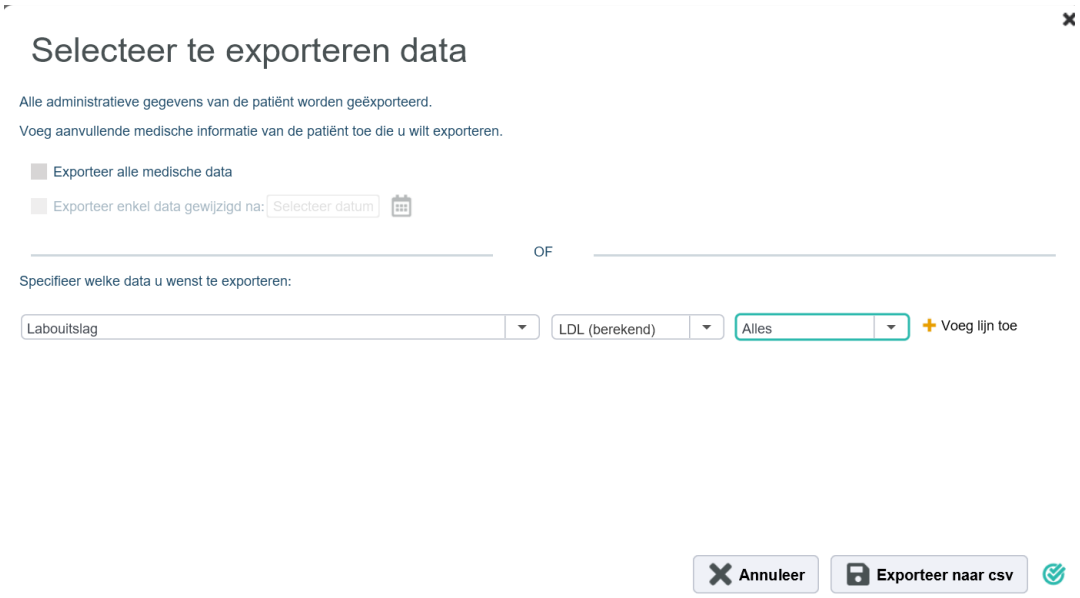
Vervolgens voerden wij in enkele praktijken een proefdraai uit, waarvan in onderstaande tabel de resultaten worden weergegeven.

	Totale patiënten-populatie	Actieve patiënten-populatie	Audit 1 (LDL≥190)	Audit 2 (LDL≥130 en statine)	Audit 3 (CV event <60j en ↑C)	Controle: FH gecodeerd in EMD*
Praktijk 1	5970	3392	23	89	12	2
Praktijk 2	7839	7293	254	151	6	4
Praktijk 3	11415	10841	91	230	22	7
Praktijk 4	14040	12521	263	299	8	18
Praktijk 5	7673	6819	79	85	6	16

* ICD-10 E78.01 (sidenote: codering voor FH bestaat slechts sedert 2017)

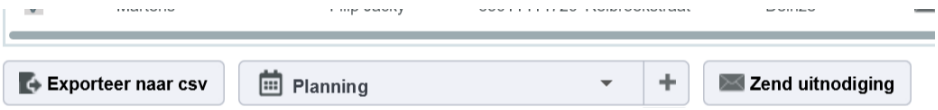
De bedoeling van deze resultaten zou zijn om vervolgens met deze gedefinieerde risicogroepen aan de slag te gaan. Dit door middel van 2 mogelijke acties:

1. Patiëntgegevens exporteren naar CSV/Excel bestand



De arts kan van de gevonden patiënten gegevens exporteren naar een Excel bestand, met onder andere de LDL waarde (domein: Labouitslag, LDL berekend/cholesterol, Status: Alles). Op deze manier kan de arts kritisch naar de gevonden risicopatiënten en hun bijbehorende LDL waarde kijken, eventueel ook met verder nazicht van het volledige patiëntendossier. Hoog risico patiënten kunnen zo geïdentificeerd en actief benaderd worden voor consultatie met evaluatie van de volledige DLCN-criteria en eventuele verdere diagnostiek.

2. Toevoegen planning ‘Nazicht familiale hypercholesterolemie’



Hierbij dient de arts bij de geselecteerde patiënten een element aan de planning toe te voegen (type: handeling, titel: vul in ‘nazicht familiale hypercholesterolemie’, bewaar). Vanaf dat moment zal dit toegevoegd zijn aan de planning van de patiënt, waardoor de arts bij de volgende opening van het dossier zal herinnerd worden aan het risicoprofiel van de patiënt. Zo kan hij anamnestisch en klinisch de DLCN-criteria nagaan en de indicatie stellen voor noodzaak tot verdere diagnostiek.

Wat betreft de doorverwijzing in de Belgische context na bepaling van de DLCN-criteria, adviseren wij de richtlijnen te volgen gehanteerd door de lipiden- en FH kliniek van het Hartcentrum Hasselt (13). Op basis van de DLCN score wordt de noodzaak bepaald tot genetische screening naar FH en/of doorverwijzing. Deze zijn overzichtelijk weergegeven in onderstaande tabel.

- **DLCN score <3**: patiënten worden zo nodig doorverwezen naar een lipiden specialist voor verder nazicht en therapie optimalisatie. De kans op FH is onwaarschijnlijk.
- **DLCN score 3-5:** patiënten worden doorverwezen naar een lipiden specialist voor verder nazicht en therapie optimalisatie. Op specifieke vraag van de verwijzer of de lipidenspecialist, wordt de patiënt doorgestuurd naar de genetica lipiden raadpleging gezien er een hogere waarschijnlijkheid is op FH.
- **DLCN score >5:** patiënten worden rechtstreeks doorverwezen naar de genetica lipiden raadpleging gezien de grote waarschijnlijkheid op FH.
- Bij een vraag naar algemeen advies voor hypercholesterolemie kan de DLCN score ook op raadpleging bepaald worden bij de lipiden specialist. De cardioloog zal dan inschatten of het nodig is om de patiënt te verwijzen naar de genetica lipiden raadpleging.

3. Discussie klinische audit

3.1. Beperkingen audit

Belangrijk te vermelden zijn de beperkingen van deze audit, waarmee rekening moet worden gehouden bij de implementatie en de interpretatie van de resultaten.

3.1.1 Informatica

Enerzijds waren er de beperkingen op informaticavlak, waarbij we op enkele limieten stootten van de statistiek module van Careconnect.

- Gezien er tussen verschillende blokken automatisch een ‘EN’ relatie wordt gehanteerd, kozen wij voor 3 verschillende audits (elk apart te draaien in Careconnect). Zo creëren we een ‘OF’ relatie tussen de 3 opgestelde risicoprofielen.
- Bij audit 2 is er binnen het programma geen mogelijkheid om te specifiëren dat LDL>130mg/dl moet dateren van ná de opstart van een statine, waardoor we foutief ook alle patiënten meenemen die reeds voor opstart van het statine een LDL>130mg/dl

hadden. Dit is een grote groep, gezien een LDL van >130mg/dl vaak de reden is voor de opstart van een. Aldus moeten we bij interpretatie van de resultaten rekening houden met een groot deel vals positieven in deze audit. Om deze beperking deels tegemoet te komen, hanteren we de voorwaarde dat het een recent LDL>130mg/dl moet zijn (<2j geleden).

- Bij audit 3 vinden we met het opgestelde script enkel patiënten die op dit moment jonger dan 60 jaar zijn en een CV event hebben doorgemaakt, en niet de patiënten >60j met ergens in hun voorgeschiedenis <60j een CV event. Ook hier was er geen mogelijkheid in de statistiek module om dit correct te specifiëren. Daarnaast kozen wij ervoor om de grens voor 'vroegtijdig' CV event te leggen op 60 jaar voor zowel mannen als vrouwen (terwijl de DLCN-criteria <55j voor mannen en <60j voor vrouwen aangeven).

Deze informatica beperkingen kunnen in de toekomst mogelijk verholpen worden, indien de statistiek module van Careconnect enkele extra tools/mogelijkheden zou ontwikkelen.

3.1.2. Inhoudelijk

Anderzijds zijn er ook inhoudelijk meerdere beperkingen: de exclusie van klinisch onderzoek en familiale voorgeschiedenis in de audit, de inadequate codering in het EMD en de gekozen cut-off van de LDL-waarden.

Beperking audit: geen familiale VG en klinisch onderzoek meegenomen in de audit:
De gegevens die uit het EMD worden opgehaald voor het bepalen van risico patiënten voor familiale hypercholesterolemie, bevatten geen gegevens omtrent familiale voorgeschiedenis en klinisch onderzoek. Enkel het LDL-cholesterol niveau (met of zonder inname van statines) en de persoonlijke voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen worden in rekening genomen. De DLCN-criteria worden dus slechts deels toegepast in de audit zelf. Deze keuze is gemaakt omdat in de praktijk blijkt dat de familiale voorgeschiedenis en specifieke kenmerken van klinisch onderzoek, zoals peesxanthomen en arcus cornealis, vaak niet worden gecodeerd in het EMD. Ook in andere studies werd gekozen voor zo een 'gedeeltelijke DLCN evaluatie' (26), waarbij eveneens het klinisch onderzoek en de familiale voorgeschiedenis niet in rekening werden genomen.

Deze beperking in onze audit wordt deels gecompenseerd doordat de arts de DLCN-criteria moet toepassen op de risicopatiënten die zijn geïdentificeerd door de audit. Hierdoor worden klinisch onderzoek en familiale voorgeschiedenis toch betrokken bij de risicoanalyse, wat uiteindelijk bepaalt of genetische tests al dan niet worden uitgevoerd.

Beperking audit: inadequate codering in EMD:
Een grote beperking is de vaak inadequate codering en administratie in EMD's, zoals ook werd geïllustreerd in een studie waar een duidelijke discrepantie werd opgemerkt tussen identificatie van FH patiënten via de SNOMED/ICD-10 codering en een audit in het EMD opgesteld volgens de DLCN-criteria (gelijkaardig in opzet aan onze audit) (27). Naast inadequate codering ligt hier vermoedelijk ook onderdiagnostiek aan de basis van deze discrepantie.
Vandaar baseerden we onze audit vooral op laboratoriumwaarden (LDL-c), gezien hiervoor geen zorgelement-codering behoeft. We wijzen echter ook op een beperking bij deze gecodeerde laboratoriumwaarden, aangezien deze doorgaans alleen teruggaan tot het moment waarop het EMD-programma (in dit geval Careconnect) in gebruik is genomen in de huisartsenpraktijk waar de audit wordt gedraaid.

We hanteren OF-relaties door 3 verschillende audits te implementeren in Careconnect. Dit resulteert in meer vals-positieve 'risico patiënten FH'. We komen deze beperking tegemoet door vervolgens als arts alsnog de DLCN-criteria anamnestisch en klinisch toe te passen op de geïdentificeerde risicopatiënten.

Beperking audit: beperking van keuze cut-off ≥190mg/dl:
De gekozen cut-off waarde van ≥190mg/dl werd concreet bestudeerd in het artikel van Khera AV et al. (12). Zij constateerden dat onder de deelnemers met een LDL-cholesterol ≥190 mg/dl DNA analyse bij slechts <2% een FH-mutatie (LDLR, APOB en PCSK9) identificeerde. Echter, vergeleken met een referentiegroep met LDL-cholesterol <130 mg/dl en geen mutatie, hadden deelnemers met LDL-cholesterol ≥190 mg/dl en geen FH-mutatie een 6-voudig hoger risico op CVZ (OR: 6,0; 95% BI: 5,2 tot 6,9), terwijl degenen met zowel LDL-cholesterol ≥190 mg/dl als een FH-mutatie een 22-voudig verhoogd risico hadden (OR: 22,3; 95% BI: 10,7 tot 53,2).
Door de lage genetische bevestigingsratio beschrijven we deze cut-off waarde als een beperking van deze audit. Echter, gezien het 6-voudig verhoogde cardiovasculair risico is het zeker nuttig om deze geïdentificeerde risicopatiënten op te sporen en adequaat te behandelen. Zelfs als zij niet formeel gediagnosticeerd worden met FH. Er kan bijvoorbeeld een nog ongekende mutatie of polygenetische oorzaak aan de basis liggen van de hypercholesterolemie.

Beperking audit: beperking van keuze cut-off ≥115mg/dl: We kozen in audit 3 bij de definiëring van hypercholesterolemie voor een cut-off waarde van LDL ≥115mg/dl. Dit is gebaseerd op de streefwaardes in het EAS consensus statement: LDL<115mg/dl bij laag risicoprofiel, LDL<100mg/dl bij matig risicoprofiel, LDL<70mg/dl bij hoog risicoprofiel en LDL<55mg/dl bij zeer hoog risicoprofiel (2). Wij zoeken met deze audit echter naar patiënten met een CV event <60j, wat per definitie een zeer hoog risicoprofiel is. Wij kozen toch voor de cut-off van 115mg/dl gezien we op zoek zijn naar de CV events die etiologisch voortkomen uit familiale hypercholesterolemie. Deze cut-off waarde in de audit kan in de toekomst nog aangepast worden volgens de richtlijnen, gezien we de laatste jaren een evolutie observeren van verstrenging van de LDL streefwaarden.

3.2. Onderbouwing aanbeveling doorverwijzing in Belgische context na toepassing audit

Onze aanbeveling rond rechtstreekse doorverwijzing voor genetische testing vanaf DLCN >5 strookt met de EAS consensus statement en de NICE guidelines (zie tabel 3). De verwijzing naar een lipiden specialist voor verder nazicht en therapie optimalisatie bij een DLCN score >3 of 3-5 is ook nuttig. Dit wordt geïllustreerd in het voorbeeld van een studie die aantoont dat een LDL ≥190 mg/dl zonder aanwezigheid van een FH-mutatie leidt tot een zesvoudig verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten. (12). Opstart van een adequate behandeling of optimalisatie van de therapie is hier dus zeker relevant.

Conclusie

Familiale Hypercholesterolemie (FH) is ondergediagnosticeerd en onderbehandeld, met slechts een beperkt percentage patiënten geïdentificeerd in België in vergelijking met andere landen. Een systematisch literatuuronderzoek en klinische audit werden uitgevoerd om de FH-screening in de Belgische huisartsenpraktijk te verbeteren. De ontwikkelde audit, gebaseerd op de DLCN-criteria, identificeerde drie risicogroepen: patiënten met een LDL-c ≥190mg/dl, patiënten met een recent LDL-c ≥130mg/dl (<2j geleden) én inname van hypolipemiërende middelen en tenslotte patiënten met een LDL-c ≥115mg/dl én cardiovasculair (CV) event <60j.

De proefimplementatie in vijf huisartsenpraktijken lijkt potentieel te hebben voor een verhoogde identificatie van FH-risicopatiënten. Het is niet mogelijk om uitspraken te doen over een toename in de detectie van FH-mutaties gezien de geïdentificeerde risicopatiënten in dit onderzoek niet verder werden opgevolgd. Het blijft echter noodzakelijk om gevalideerd onderzoek uit te voeren om de effectiviteit van FH-screeningsstrategieën via het EMD te bevestigen. Verder gevalideerd onderzoek is noodzakelijk (en lopende) (67) om te bepalen of deze aanpak daadwerkelijk het aantal gediagnosticeerde FH patiënte kan verhogen, en aldus een doeltreffende screeningsstrategie voor bredere implementatie in de eerstelijnszorg zou zijn.

Referenties

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):3168-209.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2019;41(1):111-88.
3. Frans Govaerts ND, Katrien Van Thienen. Cardiovasculaire risicobepaling in de eerste lijn. Domus Medica. 2020.
4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24(11):987-1003.
5. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743-53.
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021;42(34):3227-337.
7. 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.

8. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. Jama. 1990;264(23):3007-12.
9. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008;358(14):1431-43.
10. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Eur Heart J. 2008;29(21):2625-33.
11. 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. 2008;337:a2423.
12. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2016;67(22):2578-89.
13. Professionele richtlijn huisartsen screening familiale hypercholesterolemie (FH) Cardiologie Hartcentrum Hasselt 2022 [Available from: https://www.hartcentrumhasselt.be/professioneel/richtlijnen-en-documentatie/richtlijnen/screening-familiale-hypercholesterolemie-fh.
14. Deeks JJ BP, Leeflang MM, Takwoingi Y (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. Version 2.0 (updated July 2023). Cochrane, 2023. Available from https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/current.
15. Bede K, Bazeley P, McMullen E, Girbino K, Shah NP, Cho L, Tang WHW. Automated electronic health record screening for familial hypercholesterolemia. Circulation. 2019;140.
16. Rietzschel ER, De Sutter J, Laporte A, Descamps O. PRELIMINARY RESULTS FROM THE FIRST BELGIAN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA CASCADE SCREENING (BEL-CASCADE). Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(9 Supplement 1):1803.
17. Paragh G, Harangi M, Karányi Z, Daróczy B, Németh Á, Fülöp P. Identifying patients with familial hypercholesterolemia using data mining methods in the Northern Great Plain region of Hungary. Atherosclerosis. 2018;277:262-6.
18. Besseling J, Reitsma JB, Gaudet D, Brisson D, Kastelein JJP, Hovingh GK, Hutten BA. Selection of individuals for genetic testing for familial hypercholesterolaemia: Development and external validation of a prediction model for the presence of a mutation causing familial hypercholesterolaemia. European Heart Journal. 2017;38(8):565-73.
19. Pina A, Helgadottir S, Mancina RM, Pavanello C, Pirazzi C, Montalcini T, et al. Virtual genetic diagnosis for familial hypercholesterolemia powered by machine learning. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(15):1639-46.
20. Campbell M, Humanki J, Zierhut H. A novel approach to screening for familial hypercholesterolemia in a large public venue. Journal of Community Genetics. 2017;8(1):35-44.
21. Gallagher J, McGuckin M, Behan D, Harrington P. An audit of possible familial hypercholesterolaemia in general practice. European Heart Journal. 2019;40:256.
22. Mülverstedt S, Hildebrandt PR, Prescott E, Heitmann M. Screening for potential familial hypercholesterolaemia in general practice: an observational study on prevalence and management. BJGP Open. 2021;5(2).
23. Casula M, Catapano AL, Rossi Bernardi L, Visconti M, Aronica A. Detection of familial hypercholesterolemia in patients from a general practice database. Atherosclerosis Supplements. 2017;29:25-30.
24. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, Shalnova SA, Drapkina OM, Boytsov SA. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in selected regions of the russian federation: The fh-esse-rf study. Journal of Personalized Medicine. 2021;11(6).
25. Schmidt N, Schmidt B, Dressel A, Gergei I, Klotsche J, Pieper L, et al. Familial hypercholesterolemia in primary care in Germany. Diabetes and cardiovascular risk evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) study. Atherosclerosis. 2017;266:24-30.

26. Vickery AW, Ryan J, Pang J, Garton-Smith J, Watts GF. Increasing the Detection of Familial Hypercholesterolaemia Using General Practice Electronic Databases. Heart Lung and Circulation. 2017;26(5):450-4.
27. Mues KE, Bogdanov AN, Monda KL, Yedigarova L, Liede A, Kallenbach L. How well can familial hypercholesterolemia be identified in an electronic health record database? Clinical Epidemiology. 2018;10:1667-77.
28. Gutiérrez-Cortizo EN, Romero-Jiménez MJ, Rodríguez MEM, Santos MAD, Granado FJC, Ruiz-Granados ES, et al. Detection of Familial Hypercholesterolemia through centralized analytical data. HF HUELVA DETECTA Program. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2021;68(7):450-7.
29. Arrobas Velilla T, Brea Á, Valdivielso P. Implementation of a biochemical, clinical, and genetic screening programme for familial hypercholesterolemia in 26 centres in Spain: The ARIAN study. Front Genet. 2022;13:971651.
30. Sabatel-Pérez F, Sánchez-Prieto J, Becerra-Muñoz VM, Alonso-Briales JH, Mata P, Rodríguez-Padial L. Improving Familial Hypercholesterolemia Index Case Detection: Sequential Active Screening from Centralized Analytical Data. J Clin Med. 2021;10(4).
31. Petrulioniene Z, Gargalskaite U, Kutkiene S, Staigyte J, Cerkauskiene R, Laucevicius A. Establishing a national screening programme for familial hypercholesterolaemia in Lithuania. Atherosclerosis. 2018;277:407-12.
32. Birnbaum RA, Horton BH, Gidding SS, Brenman LM, Macapinlac BA, Avins AL. Closing the gap: Identification and management of familial hypercholesterolemia in an integrated healthcare delivery system. Journal of Clinical Lipidology. 2021;15(2):347-57.
33. Elis A, Leventer-Roberts M, Bachrach A, Lieberman N, Durst R, Knobler H, Balicer R. The characteristics of patients with possible familial hypercholesterolemia-screening a large payer/provider healthcare delivery system. Qjm. 2020;113(6):411-7.
34. Weng S, Kai J, Tranter J, Leonardi-Bee J, Qureshi N. Improving identification and management of familial hypercholesterolaemia in primary care: Pre- and post-intervention study. Atherosclerosis. 2018;274:54-60.
35. Pepplinkhuizen S, Ibrahim S, Vink R, Groot B, Stroes ESG, Bax WA, Cornel JH. Electronic health records to facilitate continuous detection of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2020;310:83-7.
36. Akyea RK, Qureshi N, Kai J, de Lusignan S, Sherlock J, McGee C, Weng S. Evaluating a clinical tool (FAMCAT) for identifying familial hypercholesterolaemia in primary care: a retrospective cohort study. BJGP Open. 2020;4(5):1-10.
37. Qureshi N, Akyea RK, Dutton B, Humphries SE, Abdul Hamid H, Condon L, et al. Case-finding and genetic testing for familial hypercholesterolaemia in primary care. Heart (British Cardiac Society). 2021;107(24):1956-61.
38. Ingoe L, Potter A, Musson S, Neely D, Pilkington G, Allen AJ, et al. Improving the identification of patients with a genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia in primary care: A strategy to achieve the NHS long term plan. Atherosclerosis. 2021;325:38-45.
39. Myers KD, Knowles JW, Staszak D, Shapiro MD, Howard W, Yadava M, et al. Precision screening for familial hypercholesterolaemia: a machine learning study applied to electronic health encounter data. Lancet Digit Health. 2019;1(8):e393-e402.
40. Sheth S, Lee P, Bajaj A, Cuchel M, Hajj J, Soffer DE, et al. Implementation of a Machine-Learning Algorithm in the Electronic Health Record for Targeted Screening for Familial Hypercholesterolemia: A Quality Improvement Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2021;14(6):e007641.
41. Banda JM, Sarraju A, Abbasi F, Parizo J, Pariani M, Ison H, et al. Finding missed cases of familial hypercholesterolemia in health systems using machine learning. NPJ Digit Med. 2019;2:23.
42. Brett T, Radford J, Heal C, Gill G, Hespe C, Sullivan D. An approach to detection and management of familial hypercholesterolaemia (FH) in Australian general practice – A pragmatic, multicentre study in 15 research practices. Atherosclerosis. 2021;331:e176.

43. Zamora A, Paluzie G, García-Vilches J, Alonso Gisbert O, Méndez Martínez AI, Plana N, et al. Massive data screening is a second opportunity to improve the management of patients with familial hypercholesterolemia phenotype. Clin Investig Arterioscler. 2021;33(3):138-47.
44. Patel P, Hu Y, Kolinovsky A, Geng Z, Ruhl J, Krishnamurthy S, et al. Hidden Burden of Electronic Health Record-Identified Familial Hypercholesterolemia: Clinical Outcomes and Cost of Medical Care. J Am Heart Assoc. 2019;8(13):e011822.
45. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. National Institute for Health and Clinical Excellence - Clinical Guidelines. 2008.
46. Troeung L, Arnold-Reed D, Chan She Ping-Delfos W, Watts GF, Pang J, Lugonja M, et al. A new electronic screening tool for identifying risk of familial hypercholesterolaemia in general practice. Heart. 2016;102(11):855-61.
47. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiaire hypercholesterolemie 2006 [
48. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019.; 2019.
49. Persson Lindell O, Karlsson LO, Nilsson S, Charitakis E, Hagström E, Muhr T, et al. Clinical decision support for familial hypercholesterolemia (CDS-FH): Rationale and design of a cluster randomized trial in primary care. American Heart Journal. 2022;247:132-48.
50. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation. 2020;141(22):1742-59.
51. Amerizadeh A, Javanmard SH, Sarrafzadegan N, Vaseghi G. Familial Hypercholesterolemia (FH) Registry Worldwide: A Systematic Review. Curr Probl Cardiol. 2022;47(10):100999.
52. Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT, Akram A, Freiberger T, Hovingh GK, et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Atherosclerosis. 2018;277:234-55.
53. Mohammadnia N, Akyea RK, Bax WA, Qureshi N, Cornel JH. SENSITIVITY ANALYSIS OF DIFFERENT ALGORITHMS USED TO FACILITATE FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA (FH) DETECTION IN GENETICALLY-CONFIRMED FH. Journal of the American College of Cardiology. 2022;79(9):1988.
54. Dorien Van den Bossche DDDS. CATCritically Appraised TopicBepaling van LDL-cholesterol: gemeten versus berekende waarden (AZ Delta Klinisch Laboratorium). 2017.
55. Descamps OS, Van Caenegem O, Hermans MP, Balligand JL, Beauloye C, Bondue A, et al. A Belgian consensus strategy to identify familial hypercholesterolaemia in the coronary care unit and its subsequent cascade screening and treatment: BEL-FaHST (The BELgium Familial Hypercholesterolaemia STrategy). Atherosclerosis. 2018;277:369-76.
56. Gutiérrez-Cortizo EN, Romero-Jiménez MJ, Mansilla Rodríguez ME, Díaz Santos MA, Caballero Granado FJ, Sánchez Ruiz-Granados E, et al. Detection of Familial Hypercholesterolemia through centralized analytical data. HF HUELVA DETECTA Program. Endocrinologia, Diabetes y Nutricion. 2021;68(7):450-7.
57. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. Atherosclerosis Supplements. 2017;30:77-85.
58. Groselj U, Kovac J, Sustar U, Mlinaric M, Fras Z, Podkrajsek KT, Battelino T. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. Atherosclerosis. 2018;277:383-91.
59. Bedlington N, Abifadel M, Beger B, Bourbon M, Bueno H, Ceska R, et al. The time is now: Achieving FH paediatric screening across Europe - The Prague Declaration. GMS Health Innov Technol. 2022;16:Doc04.
60. Khoury M, Bigras JL, Cummings EA, Harris KC, Hegele RA, Henderson M, et al. The Detection, Evaluation, and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents: A Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association Clinical Practice Update. Can J Cardiol. 2022;38(8):1168-79.

61. Groselj U, Wiegman A, Gidding SS. Screening in children for familial hypercholesterolaemia: start now. Eur Heart J. 2022;43(34):3209-12.
62. Page C, Zheng H, Wang H, Rai TS, O'Kane M, Hart P, et al. A comparison of the Netherlands, Norway and UK familial hypercholesterolemia screening programmes with implications for target setting and the UK's NHS long term plan. PLOS Glob Public Health. 2023;3(4):e0001795.
63. Gray J, Jaiyeola A, Whiting M, Modell M, Wierzbicki AS. Identifying patients with familial hypercholesterolaemia in primary care: an informatics-based approach in one primary care centre. Heart. 2008;94(6):754-8.
64. Alonso R, de Isla LP, Muñiz-Grijalvo O, Mata P. Barriers to early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: Current perspectives on improving patient care. Vascular Health and Risk Management. 2020;16:11-25.
65. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, De Groot E, et al. 20-Year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine. 2019;381(16):1547-56.
66. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205.
67. Persson Lindell O, Karlsson LO, Nilsson S, Charitakis E, Hagström E, Muhr T, et al. Clinical decision support for familial hypercholesterolemia (CDS-FH): Rationale and design of a cluster randomized trial in primary care. Am Heart J. 2022;247:132-48.

Supplementen

Embase
Concept 1: Familial hypercholesterolemia
'familial hypercholesterolemia'/exp OR 'familial hypercholesterol$emia*':ti,ab,kw OR 'essential hypercholesterol$emia*':ti,ab,kw OR 'autosomal dominant hypercholesterol$emia*':ti,ab,kw OR 'autosomal recessive hypercholesterol$emia*':ti,ab,kw OR 'familial combined hyperlipoproteinemia*':ti,ab,kw OR 'homozygous hypercholesterol$emia*':ti,ab,kw OR 'heterozygous hypercholesterol$emia*':ti,ab,kw OR 'hyperbetalipoproteinemia*':ti,ab,kw OR 'hyper low density lipoproteinemia':ti,ab,kw OR 'familial hypercholesterolemic xanthomatos*':ti,ab,kw OR 'LDL receptor disorder*':ti,ab,kw
Concept 2: Screening
'screening'/exp OR 'screening*':ti,ab,kw OR 'diagnostic screening*':ti,ab,kw OR 'diagnostic screening programs': ti,ab,kw OR 'genetic predisposition':ti,ab,kw OR 'genetic testing*':ti,ab,kw OR 'mass screening*':ti,ab,kw
Concept 3: Diagnosis
'diagnosis'/exp OR 'diagnostic*':ti,ab,kw OR 'diagnostic procedure*':ti,ab,kw
Concept 4: Guideline
'practice guideline'/de OR 'guideline*':ti,ab,kw OR 'recommendation*':ti,ab,kw OR 'cpg':ti,ab,kw OR 'protocol*':ti,ab,kw OR 'consensus*':ti,ab,kw
1 AND (2 OR 3 OR 4): Familial hypercholesterolemia AND (Screening OR Diagnosis OR Guidelines)

Tripdatabase
Advanced search Tripdatabase:
All of these words – Title:
familial hypercholesterolemia
Any of these words – Document:
Screening, genetic testing, genetic screening, mass screening, diagnosis, diagnostic test, guideline, consensus, recommendation, protocol
Filters: Systematic reviews, Evidence based synopses, Guidelines, Regulatory Guidance, Key primary research

Aanvullende tabel 1: Volledige elektronische zoekstrategie Embase en Tripdatabase

- Uptodate
- Dynamed
- NHG
- CISMEF
- National guideline clearing house USA
- Ebpracticenet
- WHO
- NICE guidelines (National Institute for health and Care Excellence)

Aanvullende tabel 2: Overzicht van online (inter)nationale richtlijnen

Aanvullende tabel 3: Kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde met screening en diagnostiek via diagnostische criteria

JA= item voldaan. Waarschijnlijk JA= item waarschijnlijk wel voldaan. ONDUIDELIJK = item onduidelijk voldaan. NEE= item niet voldaan.

Risico op bias: Laag/matig/hoog

Artikel	Doel	Studiedesign	Patiëntenselectie	Toepasbaarheid	Datacollectie	Opmerkingen	Risico bias
Gallagher, McGuckin et al. 2019 (21)	Identificatie FH risico patiënten	Retrospectieve audit	***Waarschijnlijk JA*** Inclusie: LDL level >189mg/dl, Triglyceride level<177mg/dl, Leeftijd 19-95J Exclusie: Nee	***JA*** Setting huisartsenpraktijk	***JA*** Gecodeerde EMD data HA praktijken	Geen exclusie secundaire hyperlipidemie	Matig
Bade, Bazeley et al. 2019 (15)	Identificatie FH risico patiënten + opstellen algoritme	Retrospectieve analyse EMD	***Waarschijnlijk JA*** Inclusie: Prematuur HVZ en LDL>190mg/dl, Leeftijd 20-49j Exclusie: Nee	***ONDUIDELIJK*** Setting ziekenhuisdossier (Cleveland Clinic) met prematuur HVZ	***JA*** Gecodeerde EMD data ziekenhuis	Setting ziekenhuisdossier Leeftijd 20-49j Geen exclusie secundaire hyperlipidemie	Matig
Mülverstedt, Hildebrandt et al. 2021 (22)	Observatie prevalentie en management FH in HA praktijk	Retrospectieve analyse EMD	***JA*** Inclusie: LDL>193mg/dl. Leeftijd 18-100 jaar. Exclusie: Potentiële secundaire hyperlipidemie (DM, leverziekten, hoge alcohol consumptie, abnormale bloed test: Hba1c >44mmol/mol, TSH <0.3 of >4, creat <60 of creat >125 (man), creat <45 of creat >105 (vrouw), ALT<10 of ALT>70 (man), ALT<10 of ALT>45 (vrouw)	***JA*** Setting huisartsenpraktijk	***JA*** Gecodeerde EMD data HA praktijken	/	Laag
Pepplinkhuizen, Ibrahim et al. 2020 (35)	Identificatie FH risico patiënten	Prospectieve cohort studie	***JA*** Inclusie: LDL>251mg/dl na correctie voor LLT. Exclusie: reeds gediagnosticeerde FH patiënten/andere erfelijke dyslipidemie. Geen exclusie secundaire dyslipidemie.	***JA*** Setting analyse labo (HA en ZH)	***JA*** Gecodeerde EMD en labo data(+algoritme correctie LLT)	Prospectieve cohort studie Setting labo (HA én ZH) Geen exclusie secundaire hyperlipidemie	Laag

Casula, Catapano et al. 2017 (23)	Identificatie FH risico patiënten	Retrospectieve analyse EMD	***Waarschijnlijk JA*** Inclusie: LDL>190 Exclusie: Nee	***JA*** Setting HA praktijken	***JA*** Gecodeerde EMD date Partieel DLCN	Geen exclusie secundaire hyperlipidemie Partieel DLCN	Matig
Rietzschel, De Sutter et al. 2019 (16)	Identificatie FH index patiënten en via cascade identificatie familieleden	Prospectieve cohort studie	***Waarschijnlijk JA*** Inclusie: LDL>250mg/dl of LDL>190 + min 1 extra criterium Exclusie: Nee	***JA*** Belgische context Rekrutering IP in ZH context	***JA*** Datacollectie ZH identificatie IP en cascade familie EMD + klinisch Volledig DLCN	Prospectieve cohort studie Toepasbaarheid: Belgische context, recrutering IP ZH Klinisch, volledige DLCN Geen exclusie secundaire hyperlipidemie	Matig
Gutiérrez-Cortizo, Romero-Jimenéz et al. 2021 (28)	Identificatie FH index patiënten en via cascade identificatie familieleden	Retrospectieve analyse labo en EMD	***JA*** Inclusie: LDL>200mg/dl Exclusie: overleden patiënt; niet in GH zorg gebied; <18j; terminale kanker; gevorderde cognitieve stoornissen; onvoldoende gegevens; geïsoleerd hoog cholesterol, TG >200mg/dl	***JA*** Setting analyse labo (HA en ZH)	***JA*** Datacollectie labo, EMD, en gericht klinisch	Geen exclusie secundaire hyperlipidemie	Laag
Arrobas Velilla, Brea, Valdivielso 2022 (29)	Identificatie FH index patiënten en via cascade identificatie familieleden	Retrospectieve analyse labo en EMD	***JA*** Inclusie: LDL>250mg/dl, >18j Exclusie: reeds gediagnosticeerd met FH of secundaire hyperlipidemie (zwangerschap, cholestase, niet-gesubstitueerde hypothyroïdie, nefrotische syndroom, en anderen)	***JA*** Setting analyse labo (HA en ZH)	***JA*** Datacollectie labo, EMD en gericht klinisch	/	Laag

Meshkov, Ershova et al. 2021 (24)	Prevalentie HeFH regio's Rusland en frequentie CAD en LLT bij HeFH pt	Cross-sectioneel Multicenter. Retrospectief.	***ONDUIDELIJK*** *ESSE-RF:* Patiëntenselectie met behulp van cluster sampling Inclusie: LDL>189 of LDL 70-189 onder LLT Leeftijd 25-64 jaar Exclusie: exclusie secundaire hyperlipidemie	***ONDUIDELIJK*** Setting analyse ESSE-RF database Rusland	**ONDUIDELIJK** Datacollectie uit ESSE-RF database: Datacollectie: vragenlijst, KO, labo.	Cross-sectioneel onderzoek Cluster sampling patiëntenselectie	Hoog
Sabatel-Pérez, Sánchez-Prieto et al. 2021 (30)	Diagnostisch opbrengst van actieve screening FH-IP gebaseerd op gecentraliseerde data	Retrospectieve analyse labo en EMD	***JA*** Selectieve 1-fase screening van patiënten Inclusie: >18j, LDL >220mg/dl, totaal cholesterol >290mg/dl Exclusie: TG>200mg/dl	***JA*** Setting analyse labo (HA en ZH)	***JA*** Datacollectie labo, EMD en gericht klinisch	/	Laag
Schmidt, Schmidt et al. 2017 (25)	Prevalentie FH in Duitsland in een eerste lijn cohort	Multi-phase cross-sectional longitudinal investigation representative of general physician (GP) care	***JA*** Inclusie: LDL>193, Totaal cholesterol>309, LDL volgens conversietabel onder LLT Exclusie: secundaire hyperlipidemie (TSH >4, DM (Hba1C >6.5%), ernstige leverziekte (ALT/yGT>2.5 of AST/yGT>4.2 man, ALT/yGT>1.5 of AST/yGT>2.9 vrouw), CNI (GFR<30)	***JA*** Huisartsen setting	***JA*** Datacollectie cross-sectioneel	Cross-sectioneel onderzoek	Laag
Campbell, Humanki and Zierhut 2017 (20)	Test haalbaarheid screenings programma risico FH via screening op openbare locatie	Prospectieve cohort studie	***JA*** Inclusie: 18-65j, cut-offs DLCN en Simon Broome criteria Exclusie: secundaire hyperlipidemie (DM2, cholestatische leverziekte, nefrotisch syndroom, CNI, nierfalen, hypothyreoïdie, of morbide obesitas, >5 alcoholisch consumpties), inname thiazide, isotretinoïne of bijniersteroïden)	***NEE*** Voorbijgangers universiteit die deelname wensen (labo en vragenlijst)	***JA*** Datacollectie labo, vragenlijst medische en persoonlijke VG zelf gerapporteerd	Prospectieve cohort studie Specifieke populatie niet representatief voor HA populatie	Hoog

Patel, Hu et al. 2019 (44)	Identificatie FH risico patiënten + CV events, sterfte en kost zorg	Retrospectieve analyse labo en EMD	***JA*** Inclusie: EMD algoritme gebaseerd op DLCN-criteria (beschikbaar in supplementen, duidelijke inclusiecriteria) Exclusie: <18j en >85j	***JA*** Geisinger Health system (HA en ZH setting)	***JA*** Datacollectie labo en EMD	Geen exclusie secundaire hyperlipidemie	Laag
Weng, Kai et al 2018 (34)	Identificatie FH risico patiënten via systematische aanpak eerste lijn	Pre- en post interventie studie	***JA*** Inclusie: totaal cholesterol >270 Exclusie: reeds gediagnosticeerde FH	***JA*** Setting huisartsenpraktijk	***JA*** Datacollectie EMD en gericht klinisch	Interventie studie Geen exclusie a priori secundaire hyperlipidemie, wel onderzoek ernaar	Laag
Vickery, Ryan et al. 2017 (26)	Identificatie risico patiënten FH	Retrospectieve analyse EMD	***JA*** Inclusie: totaal cholesterol >290 of LDL>193 of LDL>155 onder LLT. Patiënt actief laatste 2 jaar. Leeftijd 18-70j. Exclusie: TG >350mg/dl. Leeftijd<18j.	***JA*** Setting huisartsenpraktijk	***JA*** Datacollectie EMD en labo	/	Laag
Petrulioniene, Gargalskaite et al. 2018 (31)	Beschrijving huidige FH identificatie Litouwen	Retrospectieve analyse EMD	**JA** *Primair* Inclusie: LDL>250 Exclusie: HVZ (coronair, cerebraal, perifeer), eindstadium kanker, eindstadium andere somatische ziektes *Secundair* Inclusie: vroegtijdig HVZ (>50j en (on)stabiele angor, myocardinfarct) *Tertiair* Inclusie: hoog cardiovasculaire risico patiënten (<tertiair cardiologie centrum)	***ONDUIDELIJK*** Drieledige setting huisartsenpraktijk én ZH setting (primair + secundair + tertiair preventie)	***JA*** Datacollectie EMD en labo	Drieledige setting (primair + secundair + tertiair)	Matig
Birnbaum, Horton et al. 2021 (32)	Ontwikkeling + implementatie audit EMD o.b.v. MEDPED voor identificatie FH risicopatiënten	Retrospectieve analyse EMD + prospectieve datacollectie 1ste 100 patiënten	***JA*** Inclusie: LDL 270-360 (leeftijdsafhankelijk) Exclusie: Secundaire hyperlipidemie (nefrotisch syndroom, hypothyroïdie, obstructieve leverziekte of TG>400mg/dl)	***JA*** Setting analyse labo (HA én ZH)	***JA*** Datacollectie EMD en labo en gericht klinisch	Design deels retrospectief deels prospectief	Laag

Elis, Leventer-Roberts et al. 2020 (33)	Identificatie FH risicopatiënten via EMD en cross-sectionele beschrijving van mogelijke FH populatie	Retrospectieve analyse EMD Cross-sectionele beschrijving mogelijke FH populatie	***JA*** Inclusie: LDL 270-360 (leeftijdsafhankelijk volgens MEDPED) Exclusie: Secundaire hyperlipidemie (leeftijd <10j, schildklier, lever, galweg of auto-immune ziekte, CNI stadium 3, proteïnurie>300mg/dl, HDL>80, actieve maligniteit of zwangerschap)	***JA*** Setting analyse labo (HA én ZH)	***JA*** Datacollectie EMD en labo en gericht klinisch	Design deels retrospectief deels cross-sectioneel	Laag
Mues, Bogdanov et al. 2018 (27)	Evaluatie concordantie identificatie FH via SNOMED en ICD-10 codes versus de DLNC in EMDdatabase	Retrospectieve analyse EMD en labo	***Waarschijnlijk JA*** Inclusie: volgens DLCN-criteria opgestelde EMD algoritme Exclusie: Nee	**JA** Setting huisartsenprakijk	**JA** Datacollectie EMD en labo	geen exclusie van secundaire hyperlipidemie	Matig

Aanvullende tabel 4: Kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde met screening en diagnostiek FH via complexere algoritmes

Artikel	**Doel**	**Studiedesign**	**Patiëntenselectie**	**Toepasbaarheid**	**Datacollectie**	**Opmerkingen**	**Risico bias**
Paragh, Harangi et al. 2018 (17)	Identificatie FH risico patiënten met data mining en DLCN	Retrospectieve analyse EMD en labo	***Waarschijnlijk JA*** Inclusie: LDL 270-360 (leeftijdsafhankelijk volgens MEDPED) + stratificatie in 7 groepen Exclusie: Nee	***ONDUIDELIJK*** Database ziekenhuis setting	***JA*** Datacollectie EMD en labo	Geen exclusie secundaire hypercholesterolemie	Matig
Akyea, Qureshi et al. 2020 (36)	Evaluatie accuraatheid FAMCAT tool voor identificatie FH in HA setting	Retrospectieve cohort studie	***JA*** Inclusie: FAMCAT tool Exclusie: <16j, reeds gediagnosticeerde FH of andere lipidenstoornis	***JA*** Setting huisartsenpraktijk	***JA*** Datacollectie EMD en labo	Geen exclusie secundaire hypercholesterolemie	Laag
Qureshi, Akyea et al. 2021 (37)	Interventie studie FAMCAT applicatie en beschrijving lipiden en genetisch profiel FH (risico) patiënten	Multicenter niet gerandomiseerde interventie-studie	***Waarschijnlijk JA*** Inclusie: FAMCAT tool, >18j Exclusie: Nee	***JA*** Setting huisartsenpraktijk	***JA*** Datacollectie EMD en labo en gericht klinisch	Geen exclusie secundaire hypercholesterolemie of andere exclusie gespecifieerd	Matig

Ingoe, Potter et al. 2021 (38)	Identificatie van FH index patiënten en cascade familie door applicatie tool EMD door praktijk VPK HA	Retrospectieve analyse EMD en labo	***JA*** Inclusie: Geoptimaliseerde tool (o.b.v. NICE CG71 aanbevelingen en geschatte DLCNS) Exclusie: secundaire hypercholesterolemie TG>400mg/dl	***JA*** Setting huisartsenpraktijk Sidenote: gebruik praktijk VPK	***JA*** Datacollectie EMD en labo en gericht klinisch	Praktijk verpleegkundige voert identificatie FH uit Exclusie secundaire hypercholesterolemie	Laag
Besseling, Reitsma et al. 2017 (18)	Ontwikkeling + externe validatie van model voor voorspelling aanwezigheid FH-mutatie (doel reductie kost onnodige DNA analyse)	Ontwikkeling model o.b.v. development cohort: retrospectieve analyse. Cross-sectionele data validatie cohort.	***JA*** Inclusie: predictiemodel FH (gebaseerd op cohort deelnemers FH-screeningsprogramma Nederland) Exclusie: homozygote FH	***NEE*** Externe validatie cohort in Hospital Lipid Clinic (tertiair centrum); Model enkel voor als patiënt reeds verdacht voor FH	***JA*** Datacollectie EMD en labo en klinisch	Predictiemodel aanwezigheid FH-mutatie bij reeds verdachte FH patiënt	Hoog
Brett, Radford et al. 2021 (42)	Identificatie FH risico patiënten via TARB-ex algoritme én management gevonden FH patiënten	Retrospectieve analyse EMD en labo Prospectief management FH patiënten	***JA*** Inclusie: TARB-ex algoritme Exclusie: Nee → vermelding in beperkingen dat er geen exclusie van secundaire hyperlipidemie was	***JA*** Setting huisartsenpraktijk	***JA*** Datacollectie EMD en labo en gericht klinisch	Vermelding in beperkingen dat er geen exclusie van secundaire hyperlipidemie was	Laag
Zamora, Paluzie et al. 2021 (43)	Identificatie FH patiënten via algoritme (keuze beste na vergelijking 7 algoritmes)	Retrospectieve analyse EMD en labo	***JA*** Inclusie: volgens algortime Exclusie: secundaire hyperlipidemie (nefrotisch syndroom, hypothyroïdie, hypothyroïdie behandeling), TG >400mg/dl	**JA** Setting gezondheidscentra	**JA** Datacollectie EMD en labo	Ook deels inclusie <18j	Laag
Myers, Knowles et al, 2019 (39)	Identificatie FH patiënten door applicatie machine learning (FIND-FH model) op het EMD	Retrospectieve analyse EMD en labo	***Waarschijnlijk JA*** Inclusie: volgens FIND-FH model Exclusie: Nee	**JA** Setting HA praktijk en ziekenhuis (4 grote gezondheidszorg systemen)	**JA** Datacollectie EMD en labo	geen exclusie van secundaire hyperlipidemie	Matig

Sheth, Lee et al. 2021 (40)	Identificatie FH patiënten door implementatie FIND FH model	Retrospectieve analyse EMD en labo	***Waarschijnlijk JA*** Inclusie: volgens FIND FH model Exclusie: Nee	**JA** Setting gezondheidszorg systeem, wel patiënten met CV comorbiditeiten	**JA** Datacollectie EMD en labo	geen exclusie van secundaire hyperlipidemie	Matig
Banda, Sarraju et al. 2019 (41)	Machine learning algoritme voor identificatie FH	Retrospectieve analyse EMD en labo	***Waarschijnlijk JA*** Inclusie: volgens machine learning model Exclusie: Nee	**JA** Setting gezondheidszorg systeem	**JA** Datacollectie EMD en labo	/	Matig
Pina, Helgadotir et al. 2020 (19)	Vergelijking 3 machine learning algoritmes voor identificatie FH met de DLCN	Retrospectieve analyse EMD en labo	***Waarschijnlijk JA*** Inclusie volgens machine learning model Exclusie: Nee	**NEE** Externe validatie cohorts in lipid units (tertiair)	**JA** Datacollectie EMD en labo	Predictiemodel aanwezigheid FH-mutatie bij reeds verdachte FH patiënt	Hoog

Volledige paragraaf rond aanvullende tabellen 3-4: Kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies

Het **doel** van de geïncludeerde studies werd steeds duidelijk omschreven. In alle onderzoeken stond de identificatie van personen met een verhoogd risico op FH centraal. Enkele studies doelden daarnaast ook op het observeren van de prevalentie (22, 24, 25). Drie onderzoeken beoogden niet alleen de identificatie van FH index patiënten, maar richtten zich ook op het daaropvolgende cascade onderzoek van familieleden (16, 28, 29). Twee studies concentreerden zich op het ontwikkelen en extern valideren van een model om de aanwezigheid van een FH-mutatie te voorspellen. Deze modellen zijn voornamelijk bedoeld als hulp voor een genetische diagnose van FH bij patiënten die al verdacht worden van FH, maar niet voor applicatie op de algemene populatie (18, 19). In elk van de geselecteerde studies werd het **studiedesign** duidelijk weergegeven. De meerderheid van de onderzoeken is retrospectief, waarbij gegevens uit elektronische medische dossiers en laboratoriumwaarden werden geanalyseerd (15, 17, 21-23, 26-31, 36, 38-41, 43, 44). Drie studies hanteerden een prospectieve cohort als studiedesign (16, 20, 35). Twee interventionele studies onderzochten het effect van de implementatie van een nieuw model in FH identificatie (34, 37). Twee studies voerden een cross-sectioneel onderzoek uit (24, 25). Enkele studies gebruikten een gecombineerd studie design, waarbij na een initiële retrospectieve analyse van het EMD een prospectief (32, 42) of cross-sectioneel (18, 19, 33) onderzoek volgde. Geen van de geïncludeerde studies was een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

Wat betreft de **patiëntenselectie** observeerden we bij alle geïncludeerde studies een correcte specificatie van de **inclusiecriteria.** Deze waren steeds duidelijk vastgelegd volgens de geïmplementeerde algoritmes en modellen. De heterogeniteit hiervan werd reeds besproken in de resultaten sectie, waarbij de vooropgezette LDL cut-off waarden variëren tussen de 131mg/dl en 360mg/dl. Bij de **inclusie- en/of exclusiecriteria** werd consequent een onderste leeftijdslimiet van >18 jaar toegepast, met uitzondering van één artikel >16 jaar (36) en één artikel dat een deelpopulatie van <18j beschreef (43). Dit aangezien er verschillende drempelwaarden gelden voor cholesterolbepalingen bij kinderen. Op vlak van **exclusiecriteria** specifiëren negen studies een exclusie van mogelijke secundaire hyperlipidemieën (20, 22, 24, 25, 29, 32, 33, 38, 43). Hiervoor gebruikten zij, behoudens enkele verschillen onderling, doorgaans ongeveer dezelfde criteria. Namelijk diabetes mellitus, Hba1c >6.5%,, (cholestatische) leverziekten, hoge alcohol consumptie, zwangerschap, TSH <0.3 of >4 (hypothyroïdie), chronische nierinsufficiëntie stadium 3, ALT>70 (man) of ALT>45 (vrouw). Verder hanteren zes studies een exclusie van hypertriglyceridemie, met een cut-off variërend van >200-400mg/dl (26, 28, 30, 32, 38, 43). In enkele studies ontbrak een specifieke vermelding van exclusiecriteria (15-17, 19, 21, 23, 27, 37, 39-42). We concluderen dat er op vlak van patiëntenselectie gezien de heterogeniteit en soms onvolledigheid een risico bestaat op bias.

De **relevantie** van de geselecteerde studies voor onze **doelpopulatie** is over het algemeen positief. Elf studies maken exclusief gebruik van data uit de context van de huisartsenpraktijk (21-23, 25-27, 34, 36-38, 42). Dertien studies gebruiken gecentraliseerde data uit het labo of grotere gezondheidscentra, die zowel afkomstig zijn uit ziekenhuissettings als huisartsenpraktijken (24, 28-33, 35, 39-41, 43, 44). Daarnaast zijn er enkele studies waarvan de **toepasbaarheid** voor onze doelpopulatie eerder beperkt is. Drie studies gebruiken enkel data uit ziekenhuisdossiers (15-17). Eén daarvan is echter wel specifiek de Belgische ziekenhuiscontext (16). Twee studies gebruiken data uit de context van gespecialiseerde lipidencentra voor de ontwikkeling van hun predictiemodel voor genetische FH-mutatie (18, 19). Dit is eerder toepasbaar voor personen reeds verdacht voor FH, en niet voor de algemene huisartsenpopulatie. Eén onderzoek richtte zich op voorbijgangers op de universiteit die bereid waren deel te nemen aan hun studie (20). Deze groep lijkt echter zeer specifiek en niet representatief te zijn voor de bredere populatie van huisartsen.

De **datacollectie** in de studies vond overwegend plaats door middel van een retrospectieve analyse van de labowaarden en elektronisch medische dossiers, af en toe aangevuld met gericht klinisch onderzoek van geselecteerde risicopatiënten. Bij de analyse van de EMD's gebruikte men vooral de gecodeerde data, met soms ook analyse van vrije tekst. De drie prospectieve studies verzamelden hun data door labo-analyse, vragenlijsten en klinisch onderzoek (16, 20, 35). Deze gegevens werden dan ook in het EMD ingebracht en geanalyseerd. De kwaliteit van de verzamelde gegevens voor anamnese en klinisch onderzoek is afhankelijk van zowel de patiënt als de arts, wat impliceert dat er een risico op informatiebias bestaat. In tegenstelling hiermee bieden de LDL laboratoriumwaarden een meer objectieve representatie.

Aanvullende tabel 5: Volledige script klinische audit voor implementatie in Careconnect Software

Type audit	**Doel**	**Type query**
Patiënten met familiale hypercholesterolemie of met een verhoogd risicoprofiel: LDL-C ≥190mg/dl Of recent LDL-C >130mg/dl (<2j) én inname statine OF LDL ≥115mg/dl cardiovasculair event <60J	**Patiënten opsporen met FH of met een verhoogd risicoprofiel op FH, om op deze populatie de DLCN score toe te passen voor eventuele diagnostiek FH. Een vroegtijdige detectie en behandeling heeft immers een gunstige effect op de prognose van de patiënt én zijn omgeving (cf. cascadescreening).**	*Careconnect*
Studiepopulatie noemer	*Opsporen van patiënten met FH of met verhoogd risicoprofiel op FH*	
Controle:		Minstens moet voldoen aan
Familiale hypercholesterolemie (T93.04, E78)		Zorgelement - titel - bevat - familiale hypercholesterolemie
Audit 1: LDL ≥190 mg/dl		
Hypercholesterolemie met LDL-C ≥190mg/dl		Labouitslag - parameter - is gelijk aan - LDL (berekend) OF - is gelijk aan -LDL-cholesterol **EN** Labouitslag - waarde - is groter dan of gelijk aan - 190 **EN** GMD - is gelijk aan - 2021 OF - is gelijk aan - 2022 OF - is gelijk aan - 2023 OF - is gelijk aan - 2024 **EN** Patiëntenadministratie - status - is gelijk aan- actief

Audit 2: LDL ≥130mg/dl en statine

Hypercholesterolemie met recent LDL-C ≥130mg/dl (<2j geleden)	Labouitslag - parameter - is gelijk aan - LDL (berekend) OF -is gelijk aan - LDL-cholesterol	
	EN	
	Labouitslag - waarde - is groter dan of gelijk aan - 130	
	EN	
	Labouitslag - datum - is groter dan of gelijk aan - 1/1/2022	
EN	**EN**	
Inname hypolipemiërende middelen	Medicatie - bcfi boom - is gelijk aan - hypolipemiërende middelen	ATC codes = C10 (lipid modifying agents)
	EN	
	Medicatie - status - is gelijk aan - actief	
	EN	
	GMD - is gelijk aan - 2021 OF - is gelijk aan - 2022 OF - is gelijk aan - 2023 OF -is gelijk aan - 2024	
	EN	
	Patiëntenadministratie - status - is gelijk aan- actief	
Audit 3: LDL≥115mg/dl én CV event<60j		
Hypercholesterolemie met LDL ≥115mg/dl	Labouitslag - parameter - is gelijk aan - LDL (berekend) OF -is gelijk aan - LDL-cholesterol	
	EN	
	Labouitslag - waarde - is groter dan of gelijk aan - 115	
	EN	
	Labouitslag - datum - is groter dan of gelijk aan - 1/1/2022	
	EN	
	GMD - is gelijk aan - 2021 OF - is gelijk aan - 2022 OF - is gelijk aan - 2023 OF -is gelijk aan - 2024	
	EN	
	Patiëntenadministratie - status - is gelijk aan- actief	
EN	**EN**	
Cardiovasculair event <60j	Zorgelement - ICPC-2 code - is gelijk aan - K nummers; K74; K75; K76; K77; K78; K83; K84; K87; K89; K90; K91; K92; K99	ICPC code = K74-78, K83; K84; K87; K89-92 ; K99; ICD code = I21
	EN	
	Patiëntenadministratie - leeftijd - is kleiner dan - 60	

Goedkeuring Ethisch Comité

Familiale hypercholesterolemie: screening en diagnostiek in de huisartsenpraktijk
Dossiernr.: MP022857
Masterproef: Masterproef I HAIO, 2021-2024
Faculteit/opleiding: Faculteit Geneeskunde. Master in de huisartsgeneeskunde
Studiefase: eerste fase
Academiejaar: 2022-2023
Korte omschrijving / abstract: Korte omschrijving: overzicht grote lijnen masterproef en probleemschets 1. Overkoepelend thema: hypercholesterolemie 2. Gevolgen hypercholesterolemie ○ Cardiovasculaire risicofactor ○ Atheromatose ▪ atherosclerotische hart- en vaatziekten ▪ cardiovasculaire mortaliteit 3. Subgroep hypercholesterolemie: familiale hypercholesterolemie (FH)1 ○ Autosomale, dominante genetische aandoening met, van jongs af aan, een aanzienlijke verhoging van het LDL-C gehalte ○ Prevalentie wereldwijd: 1/300 ○ Belang vroegtijdige opsporing ▪ Hoog risico vroegtijdig cardiovasculair lijden (voor leeftijd 60 jaar) • Relatief risico vroegtijdig CV lijden onbehandeld: x20 • Absolute risico's onbehandeld: In een studie uit 1974 van meer dan 1000 eerste- en tweedegraads verwanten van 116 indexpatiënten ○ FH: risico man 52%, vrouw 32% ○ versus geen FH: risico man 13%, vrouw 9% ▪ Vroegtijdige behandeling heeft een grote invloed op de prognose • Verlaging LDL-C bij FH vermindert de progressie van angiografisch aangetoonde coronaire hartziekte, myocardinfarct, cardiovasculaire mortaliteit, en all-cause mortaliteit. De omvang van het voordeel varieerde in de studies als gevolg van verschillende populaties, het gekozen eindpunt, de intensiteit en duur van de behandeling (statines). Er zijn reducties in gecombineerde eindpunten tot 50% gevonden. ○ Diagnose relatief eenvoudig: in 90% zijn er mutaties in het LDLR-gen 4. Huidige aanpak in Vlaanderen ○ Prevalentie 1/300: dit betekent in België ±45 000 mensen ○ Huidig 6 indicatie DNA diagnostiek • LEEFH (Landelijk Expertisecentrum Erfelijkheidsonderzoek Familiaire Hart- en Vaatziekten) - familieonderzoek 1. Rationale masterproef ○ Voorstel verbetering van huidige aanpak screening Familiale Hypercholesterolemie in Vlaanderen, inspiratie uit vergelijking met aanpak in andere landen ○ Doel: creëren voorstel voor inhoud clinical audit & feedback, dewelke later dan kan worden uitgewerkt en geïmplementeerd in EMD's
Opmerkingen / praktische informatie: cfr. korte omschrijving / abstract
Toegepaste technieken: Systematisch literatuuronderzoek
Key publication: 1. Ep W, Tj W, Law H. NHG Point of view diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. GP Law. 2006;49(4):202-204. doi:10.1007/bf03084705 2. Rosenson R, Durrington P. Familial hypercholesterolemia in adults: Overview. UpToDate. Topic last updated: Sep 21 2020 3. Rosenson R, Durrington P. Familial hypercholesterolemia in adults: Treatment. UpToDate. Topic last updated: Sep 14 2020 + referentielijsten van bovenstaande artikels
Trefwoorden: diagnosis Familiale hypercholesterolemie screening
Gewenste taal van communicatie: nl
Promotor: Prof Bert Aertgeerts (u0002409) Copromotor: dr Patrick Coursier (u0107684)
Organisatie: KU Leuven Dienst: Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde Discipline:
Masterproef Extra groepsleden: Lise Crauwels lise.crauwels@student.kuleuven.be r0634610

De verstrekte informatie toont aan dat het onderzoek in het kader van de masterproef een zuivere literatuurstudie betreft en dat er op geen enkele wijze gebruik wordt gemaakt van proefdieren, proefpersonen of menselijk lichaamsmateriaal. Dit type onderzoek vereist geen goedkeuring van een gemachtigde commissie voor medische ethiek. Onder voorbehoud van de volledigheid en correctheid van de door u verstrekte gegevens, krijgt u hierbij het akkoord om het onderzoek in het kader van de masterproef te starten. Deze mail dient als bewijs van goedkeuring mocht u uw onderzoek wensen te publiceren. Wij willen u erop attent maken dat u zelf verantwoordelijk blijft voor uw onderzoek. Bovendien doet elke wijziging aan de door u verstrekte gegevens omtrent de onderzoeksopzet deze goedkeuring vervallen. U dient in dat geval een amendement te maken aan uw huidig dossier.