

Progetto FH Audit sull'appropriata diagnosi e trattamento dell'ipercolesterolemia familiare (FH)

2° report (ottobre 2017)

Gerardo Medea¹, Damiano Parretti²

¹ Responsabile Nazionale Macro Area Prevenzione SIMG; ² Responsabile Nazionale Macro Area Cronicità SIMG

Premessa e razionale

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. A oggi non sono presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici e anamnestici.

Le dislipidemie familiari sono caratterizzate da un elevato rischio per coloro che ne sono affetti e necessitano quindi di essere identificate il più precocemente possibile, in modo da poter istituire trattamenti preventivi efficaci. Da questo punto di vista tra le dislipidemie familiari, l'ipercolesterolemia familiare (IF) o in inglese *Familial Hypercholesterolaemia* (FH) rappresenta una condizione ad altissimo RCV, poiché è una frequente causa genetica di malattia coronarica precoce (infarto del miocardio e angina pectoris), a causa dell'esposizione per tutta la durata della vita a elevati livelli di colesterolo LDL (*low-density lipoprotein*)^{1,2}.

Se non trattati, gli uomini e le donne con FH eterozigote con livelli di colesterolo 8-15 mmol/L (310-580 mg/dL) sviluppano CHD rispettivamente prima dei 55 e dei 60 anni, mentre gli omozigoti con livelli di colesterolo di 12-30 mmol/L (460-1160 mg/dL) sviluppano CHD in età giovanile, e, se non vengono sottoposti a terapia, muoiono prima dei 20 anni. Tuttavia, una volta diagnosticati,

gli eterozigoti possono essere efficacemente trattati con farmaci ipocolesterolemizzanti per attenuare lo sviluppo di aterosclerosi e prevenire la CHD. Infatti, se gli individui con FH eterozigoti sono diagnosticati relativamente presto nella vita e sono efficacemente trattati con statine, il loro rischio di infarto miocardico si avvicina a quello della popolazione generale³.

Si ritiene generalmente che tra i soggetti di razza bianca vi sia una prevalenza di FH eterozigote pari a 1/500 e di FH omozigote pari a 1/1.000.000^{1,2}; tuttavia, questi individui nella maggior parte dei paesi non vengono diagnosticati⁴.

Inoltre, questa prevalenza stimata teoricamente rappresenta probabilmente una sottostima, in quanto si basa sui tassi di prevalenza in campioni di pazienti ricoverati in ospedale e su registri di patologia, ed è influenzata dalla morte precoce nei pazienti con FH. Molti individui e famiglie con FH non sono identificati, anche perché se affetti da CHD vengono considerati parte dell'enorme numero di persone con CHD, e di conseguenza sono sotto-diagnosticati e quindi sotto-trattati⁵.

Le poche eccezioni positive sono il 71% diagnosticato nei Paesi Bassi, il 43% in Norvegia, il 19% in Islanda, il 13% in Svizzera, il 12% nel Regno Unito e il 6% in Spagna. A oggi, però, la prevalenza di FH non è stata valutata direttamente in un campione non selezionato dalla popolazione generale. Utilizzando il *Copenhagen General Population Study*⁶, un campione non selezionato della popolazione generale europea che comprende 69.016 partecipanti, la

condizione di FH eterozigote è stata diagnosticata in base ai criteri del *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN).

La prevalenza di individui classificati con FH certa o FH probabile (criteri DLCN con punteggio > 5 punti) era pari a 0,73% (1/137), con FH possibile (criteri DLCN con punteggio 3-5 punti) 6,3% (1/16) e con FH improbabile (Criteri DLCN < 3 punti) 93%⁶. È interessante notare che la prevalenza di FH certa o probabile era simile per le donne e gli uomini di età inferiore ai 60 anni; al contrario, al di sopra dei 60 anni, più donne che uomini erano in questa categoria. Questi risultati suggeriscono che molti uomini con FH erano morti in età più giovane, come si è visto anche in uno studio di prevalenza condotto nel Regno Unito⁷.

Per confronto, la prevalenza di FH probabile secondo i criteri MEDPED (*Make Early Diagnosis Prevent Early Deaths*) era 0,80% (1/128). Dei soggetti con FH certa o probabile secondo i criteri DLCN, circa il 50% avevano probabilmente una mutazione causativa. Sulla base di estrapolazioni di queste prevalenze stimate fra 1/500-1/137, nel mondo tra 14 e 50 milioni di persone sarebbero affetti da FH; nella sola Europa si stima che questa condizione interessi tra 1,8 e 6,5 milioni di persone⁸.

La diagnosi di FH

La diagnosi di FH si basa su tre criteri:

- **biochimico**, come da nota 13 AIFA
 - LDL > 190 mg/dl + un familiare con lo stesso problema; se quest'ultimo è assente o non identificabile, si

possono utilizzare in alternativa la presenza di xantomi tendinei o la familiarità per eventi di cardiopatia ischemica precoce < 55 anni x i maschi < 60 anni per le femmine;

- presenza di grave ipercolesterolemia in un bambino prepubere (oltre il 95° per età);
- **a punteggio** (criteri clinici e biochimici) con il *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) e i valori di LDL secondo l'*US MEDPED program* (vedi Tabelle I, II);
- con test genetico.

Problemi pratici in Medicina Generale per la diagnosi di FH

Le criticità sono di tre tipi:

- il basso livello di "sospetto diagnostico" per alcune forme di FH borderline;
- l'oggettiva difficoltà di identificare in certi casi la presenza di ipercolesterolemia e/o di cardiopatia ischemica precoce nei familiari del paziente;
- l'assenza di una specifica Codifica ICD9 per la FH, poiché il codice (272.0) è comune con altre forme meno gravi di ipercolesterolemia (ad es. la poligenica), che impedisce di calcolare con precisione la prevalenza del problema e quindi l'appropriata diagnosi (ciò presumibilmente potrebbe determinare una sovradiagnosi della patologia).

Obiettivi del progetto FH Audit

Il progetto FH Audit nasce dalla necessità di aiutare i medici di medicina generale (MMG) nel sospettare e diagnosticare l'ipercolesterolemia familiare grazie al supporto di avvisi automatici, generati da specifici algoritmi inseriti nell'ADD-ON Mille-DSS (*Decision Support System*), associato alla cartella clinica Millewin. L'obiettivo ultimo è quello di migliorare sia la diagnosi di FH, facendo emergere anche casi misconosciuti sia erroneamente classificati, sia l'appropriato trattamento con statine (e relativo raggiungimento di target terapeutici adeguati all'alto RCV).

Metodi e Strumenti

Ai medici è stato fornito tramite la cartella clinica Millewin l'add-on MilleDSS contenente gli algoritmi a supporto dell'appropriata diagnosi e terapia della FH e sono

TABELLA I.
Dutch Lipid Clinic Network (DLCN).

	Punti
Storia familiare	
• Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)	1
• Parenti di primo grado con colesterolo > 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) (o > 95° percentile del Paese)	1
• Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	2
• Bambini < 18 anni con colesterolo > 6 mmol/L (≥ 230 mg/dL) (o > 95° percentile del Paese)	2
Storia clinica	
• Soggetto con CHD prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)	2
• Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)	1
Esame fisico	
• Xantoma tendineo	6
• Arco corneale in un soggetto con < 45 anni	4
Risultati biochimici (colesterolo LDL)	
8,5 mmol/L (> 325 mg/dL)	8
6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
Analisi del DNA	
a) Mutazione causativa nota nei geni	8

Diagnosi "certa" con un punteggio > 8 punti. Diagnosi "probabile" con un punteggio tra 6 e 8 punti. Diagnosi "possibile" con un punteggio tra 3 e 5 punti. Diagnosi "improbabile" con un punteggio tra 0 e 2 punti.

TABELLA II.
US MEDPED Program (Make Early Diagnosys, Prevent Early Dead).
95° percentile di colesterolo-LDL in funzione dell'età.

< 18 anni	135 mg/dL
18-40 anni	176 mg/dL
40-60 anni	195 mg/dL
> 60 anni	202 mg/dL

stati poi aggregati in un gruppo di audit per monitorare gli esiti dell'intervento attraverso indicatori di processo ed esito, questi incaricati nel software MilleGPG.

I criteri utilizzati per la costruzione degli algoritmi e del conseguente messaggio di avviso "sospetta diagnosi di ipercolesterolemia familiare: richiedi assetto lipidico" sono i seguenti:

- nei soggetti senza il problema codificato di FH (ICD9 272.0) presenza:
 - del problema codificato 272.0 (ipercolesterolemia familiare) nella cartella clinica dei familiari del paziente;
 - di almeno un evento cardiovascola-

re (CV) precoce nella cartella clinica dei familiari del paziente (prima dei 55 anni se maschio, prima dei 65 anni se femmina);

- di un familiare deceduto per un evento CV precoce (prima dei 55 anni se maschio, prima dei 60 anni se femmina);
- di un familiare ≥ 18 anni del paziente con anche solo un valore di colesterolo totale > 310 mg/dl;
- di anche solo un valore di un colesterolo totale > 310 mg/dl nella cartella clinica del paziente;

- di anche solo un valore di colesterolo LDL > 190mg/dl nella cartella clinica dei familiari ≥ 18 anni del paziente;
- di anche solo un valore colesterolo LDL > 190 mg/dl nella cartella clinica del paziente;
- del problema codificato 374.51 (xantoma) nella cartella del paziente;
- della parola “xantom%” in testo libero nella lista problemi o in SOVP nella cartella del paziente.

La comparsa del messaggio dà la possibilità al medico di registrare in cartella automaticamente il problema sospetto “ipercolesterolemia familiare” e di prescrivere e stampare gli esami: colesterolo totale, trigliceridi e HDL.

Per quanto riguarda l'appropriatezza terapeutica, i messaggi generati dal milleDSS si basano sulla seguente logica (sempre nel paziente con diagnosi di FH codificata):

- se il paziente non è in terapia con una statina (mai nessuna confezione prescritta) compare il messaggio “Alto RCV: trattare con statine”;
- se una statina è stata prescritta (almeno una confezione nell'ultimo anno, ma con una copertura terapeutica < al 70% negli ultimi 365 giorni) compare il messaggio: “bassa persistenza alla terapia con statine”;
- se l'ultimo LDL è stato prescritto > 365 giorni, compare il messaggio “esame scaduto”;
- se il C-LDL è < 70 mg/dl (cioè a target) e se presente contemporaneamente la diagnosi di diabete e/o cardiopatia ischemica, compare il messaggio “target raggiunto”, altrimenti compare il messaggio opposto “non a target”;
- se il C-LDL è < 100 mg/dl e non coesiste la diagnosi diabete e/o cardiopatia ischemica, compare il messaggio “target raggiunto”, altrimenti compare il messaggio opposto “non a target”.

Partendo da questi algoritmi e messaggi, sono stati costruiti degli indicatori di monitoraggio diagnostico e terapeutico della FH, funzionali al lavoro di self-audit e audit di gruppo (Fig. 1).

Risultati

Il progetto della durata di 1 anno, prevedeva una prima valutazione, a distanza di 6 mesi

dal suo lancio e un'analisi finale a distanza di 12 mesi. Hanno partecipato al progetto MMG distribuiti su tutto il territorio nazionale. In tutte procedure di identificazione dei soggetti a rischio per FH, attribuzione di una diagnosi codificata (eliminazione di una diagnosi inappropriata) e verifica della terapia in corso (assenza o appropriata rispetto al target di LDL da raggiungere) il MMG è stato supportato da opportuni messaggi/avvisi/calcolatori automatici disponibili direttamente nella cartella clinica Millewin®, mediante un “add-on” collegato alla stessa (Mille-DSS®) circa il rischio di malattia, i livelli di LDL e la presenza/assenza di una terapia con statine. I messaggi comparivano in tempo reale all'apertura della cartella clinica del paziente, fornendo al medico la possibilità di analisi e di intervento direttamente durante la visita.

Si riportano nella Tabella III i risultati al basale e a T1 e T2.

I soggetti con probabile diagnosi di FH sono passati dal 9,61 al 9,70%, mentre quelli con diagnosi certa dallo 0,75 all'1,10%. Il dato è molto positivo poiché si allinea a quelle che sono le prevalenze stimate “Reali” nel nostro Paese (1,48% secondo uno studio effettuato da Health Search). Quindi le procedure di audit hanno sicuramente migliorato la capacità diagnostica dei MMG coinvolti.

Scende la percentuale di soggetti con FH trattati con una statina (dal 48,1 al 45,32%

circa). Tenuto conto che la presenza di un 54% circa dei pazienti con FH non trattati è un dato certamente preoccupante e sia pur considerando che una parte di questi pazienti è certamente trattato, anche se poi il dato non è stato possibile catturarlo in cartella (per diverse ragioni), il calo della percentuale dei soggetti in terapia con statine è spiegabile solo con il problema del riaggiustamento delle diagnosi di FH discusso nel paragrafo precedente: se i MMG stanno facendo emergere casi di FH inappropriatamente diagnosticati, almeno in una prima fase potrebbero aumentare i soggetti che non necessitano di terapia. Il calo della percentuale di soggetti per questo indicatore si era reso evidente e marcato già nella fase T1 del progetto (dal 48,1 al 45,6%), mentre il calo è stato meno consistente da T1 a T2 e ciò confermerebbe l'ipotesi appena enunciata.

Per quanto riguarda, invece, il raggiungimento dei target terapeutici (< 70 mg/dl e < 100 mg/dl, rispettivamente in presenza o in assenza di diabete o cardiopatia ischemica), il trend è in crescita (come atteso) con un +3,55% nei soggetti FH con diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) e target LDL < 70 mg/dl e +0,62% nei soggetti FH senza diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) e target LDL < 100 mg/dl (la crescita per questo indicatore era stata minima +0,01% già a T1).

Tuttavia aumentano anche di un +6,29% i soggetti FH con diabete mellito e/o car-

FIGURA 1.

CODICE	INDICATORE	MEDIA	TOTALE	ABRUZZO	AOSTA	BASILICATA
FH01	Probabile diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare	11,14%	11,08% (10259 / 92509)	14,49% (892 / 4392)	13,40% (177 / 1321)	11,16% (324 / 2902)
FH02	Prevalenza di Ipercolesterolemia Familiare	1,22%	1,04% (999 / 95009)	0,87% (39 / 4392)	3,26% (43 / 1321)	0,55% (18 / 2902)
FH03	Ipercolesterolemia Familiare in terapia con Statine	45,65%	47,15% (471 / 999)	34,21% (13 / 38)	62,79% (27 / 43)	62,50% (10 / 16)
FH04	Ipercolesterolemia Familiare (senza Diabete Mellito e/o Cardiopatia Ischemica) con LDL < 100 mg/dl	11,02%	13,35% (113 / 825)	0,00% (0 / 34)	22,86% (8 / 35)	21,43% (3 / 14)
FH05	Ipercolesterolemia Familiare (con Diabete Mellito e/o Cardiopatia Ischemica) con LDL < 70 mg/dl	4,99%	10,34% (18 / 174)	0,00% (0 / 4)	25,00% (2 / 8)	0,00% (0 / 2)
FH06	Ipercolesterolemia Familiare (senza Diabete Mellito e/o Cardiopatia Ischemica) con LDL ≥ 100 mg/dl	81,93%	79,52% (659 / 825)	97,05% (33 / 34)	77,14% (27 / 35)	71,43% (10 / 14)
FH07	Ipercolesterolemia Familiare (con Diabete Mellito e/o Cardiopatia Ischemica) con LDL ≥ 70 mg/dl	87,03%	78,74% (137 / 174)	100,00% (4 / 4)	75,00% (6 / 8)	100,00% (2 / 2)

TABELLA III.

Risultati dell'audit al basale T0, T1 e T2.

Codice indicatore	T0 Basale	T1 Fino al 30/06/2016	T2 Dall'1/07/2016
FH01	9,61%	9,55%	9,70%
FH02	0,75%	0,92%	1,10%
FH03	48,10%	45,62%	45,32%
FH04	11,65%	11,66%	12,27%
FH05	8,82%	9,67%	12,37%
FH06	75,59%	77,72%	77,91%
FH07	72,06%	80,30%	78,35%

Decodifica codici indicatori.

FH01	Probabile diagnosi di ipercolesterolemia familiare
FH02	Prevalenza di ipercolesterolemia familiare
FH03	Ipercolesterolemia familiare in terapia con statine
FH04	Ipercolesterolemia familiare (senza diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) con LDL < 100 mg/dl
FH05	Ipercolesterolemia familiare (con diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) con LDL < 70 mg/dl
FH06	Ipercolesterolemia familiare (senza diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) con LDL ≥ 100 mg/dl
FH07	Ipercolesterolemia familiare (con diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) con LDL ≥ 70 mg/dl

diopatia ischemica e LDL ≤ 70 mg/dl e +2,32% nei soggetti senza diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) e LDL ≥ 100 mg/dl. Probabilmente questo aumento è legato all'incremento delle diagnosi di FH, mentre la terapia messa in atto non è stata così potente da raggiungere i target indicati dalle linee guida.

Discussione e conclusioni

I risultati del progetto FH-audit, confermano ancor di più la necessità di interventi in MG

per migliorare l'appropriatezza diagnostica e terapeutica nell'ambito delle dislipidemie. Gli strumenti elettronici messi in campo sicuramente possono facilitare e semplificare questo compito.

È vero che per alcuni indicatori le variazioni non sono state eclatanti, ma bisogna in linea generale considerare che il progetto ha avuto una durata breve (1 anno) e che tutti i percorsi di audit, per esperienza comune, si completano "lentamente", poiché richiedono processi di adattamento

lungi, a causa del particolare setting della MG, dove i casi sono numerosi, e il medico agisce, senza supporti, con interventi quasi sempre di tipo opportunistico.

Infatti per ciascun paziente con diagnosi o rischio di FH, il MMG deve attribuire la corretta diagnosi e verificare la rispettiva terapia (sia in termini di assenza o della adeguata risposta, se la terapia con statine è già presente).

Bibliografia

- Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. *Familial hypercholesterolemia*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2001, pp. 2863-913.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. *Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review*. Am J Epidemiol 2004;160:407-20.
- Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. *Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study*. BMJ 2008;337:a2423.
- Marks D, Thorogood M, Neil HA, et al. *A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia*. Atherosclerosis 2003;168:1-14.
- World Health Organization. *World Health Statistics 2012*. www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/. Accessed: 9 October 2012.
- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al. *Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication*. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3956-64.
- Neil HA, Hammond T, Huxley R, et al. *Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study*. BMJ 2000;321:148.
- Consensus Linee guida per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare ANMCO, SIMG e SISA 2013*. Giornale Italiano dell'aterosclerosi 2013;(Suppl 1).