

Advies opsporing Familiaire Hypercholesterolemie

RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek

Advies opsporing FH
15 juni 2016

Dr.ir. A.C.M. Dumaij, MBA

Inhoudsopgave

1. Inleiding	5
2. Opsporing ten tijde van het bevolkingsonderzoek	6
3. Feiten en omstandigheden.....	9
4. Verschillen in opsporing bevolkingsonderzoek en reguliere zorg.....	12
6. Wetenschappelijke ontwikkelingen	17
7. Kansen die LEEFH ziet voor verbetering van de opsporing	21
8. Advies	23
Geraadpleegde personen	25

1. Inleiding

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft op 2 mei 2016 aan RIVM opdracht gegeven¹ om over de opsporing van Familiaire Hypercholesterolemie (FH) te adviseren. Aanleiding is de toezegging daartoe in het Algemeen Overleg met de Tweede Kamer op 31 maart 2016.

VWS heeft de volgende vragen:

- 1 Kunt u aangeven hoe de opsporing van FH plaatsvond ten tijde van het bevolkingsonderzoek?
- 2 Van begin af aan gold het uitgangspunt dat de landelijke opsporing van patiënten met FH tijdelijk zou zijn, waarbij een belangrijke reden was dat de verwachting was dat op een gegeven moment de meeste patiënten en families met FH in beeld zouden zijn gebracht. Zijn er inmiddels feiten of omstandigheden bekend die de argumenten om het bevolkingsonderzoek niet langer te continueren minder valide maken? En zijn er feiten of omstandigheden die de argumenten om verdere opsporing en behandeling in de reguliere zorg te laten plaatsvinden minder valide maken? Als de opsporing in de zorg niet (helemaal) voldoet aan de verwachtingen van indertijd, welke mogelijkheden zijn er dan om die opsporing in de zorg te verbeteren?
- 3 Kunt u aangeven wat het verschil is tussen de opsporing van FH ten tijde van het bevolkingsonderzoek en zoals het nu is ondergebracht in de reguliere zorg? Ik verzoek u bij de beantwoording van deze vraag de Stichting LEEFH te betrekken. Waar mogelijk krijg ik graag een beschrijving van de rol van verschillende partijen binnen en buiten de zorg in de opsporing in beide situaties.
- 4 Zijn er sinds het beëindigen van het bevolkingsonderzoek belangrijke nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen, en/of nieuwe mogelijkheden voor opsporing en behandeling, die betrokken moeten worden bij de afweging (door VWS) om eventueel nader onderzoek naar een effectieve opsporing en behandeling te laten verrichten?
- 5 Kunt u inventariseren welke kansen de Stichting LEEFH ziet voor verbetering van de opsporing in de zorg van FH, waarbij tevens aandacht wordt besteed aan de coördinatie van de werkzaamheden en het onderhoud van de database? Kunt u mij adviseren over het vervolg in deze?

Het voorliggende document geeft antwoord op de gestelde vragen.

¹ Ministerie van Volksgezondheid en Welzijn en Sport. Adviesaanvraag opsporing familiale hypercholesterolemie. Den Haag: MinVWS, 2016; kenmerk 959113-149569-PG. Brief van VWS aan RIVM

2. Opsporing ten tijde van het bevolkingsonderzoek

Vraag 1: Kunt u aangeven hoe de opsporing van FH plaatsvond ten tijde van het bevolkingsonderzoek?

In de zorg werd de indexpatiënt geïdentificeerd via complexe DNA-diagnostiek. Ten tijde van het bevolkingsonderzoek vond familieonderzoek plaats van de indexpatiënt, gevolgd door een combinatie van een cholesterolmeting en enkelvoudige DNA-diagnostiek. De verdere diagnostiek en behandeling van indexpatiënt en familie vond weer plaats in de zorg. De drie fasen worden hieronder beschreven. Voor de volledigheid wordt ook een overzicht van de kosten en de financiering beschreven. Het antwoord wordt afgerond met een beknopte samenvatting.

Wat is Familiaire Hypercholesterolemie?

Familiaire Hypercholesterolemie (FH) is een erfelijke aandoening, waarbij een verhoogde concentratie LDL-cholesterol in het bloedplasma aanwezig is. Hierdoor ontstaat in veel gevallen een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. In 80-85% van de genetisch gescreende FH-patiënten worden mutaties in het *LDLR*-gen gevonden. Er zijn inmiddels meer dan 1.600 mutaties in dit gen geïdentificeerd. Ongeveer 5% wordt veroorzaakt door mutaties in het *APOB*-gen en <1% door *PCSK9* mutaties. De overige 10-15% wordt waarschijnlijk door mutaties in meerdere genen veroorzaakt (polygeen) of komt wellicht door nog onbekende mutaties. De behandeling van FH is gericht op het verlagen van het LDL-cholesterol gehalte in het bloed met behulp van cholesterolverlagende medicijnen en leefstijladviezen.

2.1 Indexpatiënt FH identificeren in de zorg

Op basis van richtlijnen stuurden huisartsen of specialisten, bij een klinisch vermoeden van FH, bloed van de cliënt op voor DNA-diagnostiek naar de Sectie Moleculaire Diagnostiek van het Laboratorium Experimentele Vasculaire Geneeskunde (MEVG) van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Daar werd door middel van complexe DNA-diagnostiek vastgesteld of er sprake was van een DNA-afwijking en welke afwijking dat was, leidend tot FH. Dit viel onder de zorgverzekering. Het identificeren van de indexpatiënten viel dus buiten het bevolkingsonderzoek.

De DNA-diagnostiek

Er is een onderscheid te maken tussen complexe en enkelvoudige diagnostiek.

Complexe diagnostiek: analyseert alle bekende genmutaties die met FH te maken kunnen hebben. Het laboratorium identificeert via deze complexe diagnostiek zogenaamde indexpatiënten.

Enkelvoudige diagnostiek: bij de bloedmonsters die in de loop van het familieonderzoek worden afgenomen, wordt enkelvoudige DNA-diagnostiek uitgevoerd. Er wordt uitsluitend geanalyseerd op de mutatie die in de familie voorkomt.

2.2 Het bevolkingsonderzoek

Indien er sprake was van een DNA-afwijking melde het laboratorium aan de Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (StOEH) dat een potentiële indexpatiënt voor het bevolkingsonderzoek FH geïdentificeerd was. Op dit punt startte het bevolkingsonderzoek.

Het bevolkingsonderzoek werd in vier stappen uitgevoerd, te weten: uitnodigen inclusief controle of familie eerder onderzocht was aan de hand van de landelijke database, het familieonderzoek, DNA-diagnostiek en communiceren van de uitslag.

Uitnodigen: indien de indexpatiënt en diens familie niet voorkwamen in de landelijke database van de StOEH, werd bij de behandelend arts nagevraagd of de patiënt al op de hoogte was gebracht van de uitslag. Als dit zo was dan kreeg de indexpatiënt een brief. Daarna werd telefonisch contact opgenomen door een Genetic Field Worker² (GFW) van de StOEH. Deze gaf informatie en deed, met toestemming van de indexpatiënt, navraag naar familieleden. Na toestemming van de indexpatiënt werden deze familieleden benaderd.

Het familieonderzoek: De GFW voerde familieonderzoek uit. Het familieonderzoek vond plaats volgens het cascadesysteem, dat wil zeggen onderzoek onder eerstegraads bloedverwanten (ouders, kinderen, broers en zusters) en als die er niet zijn tweedegraads. Hiervoor benaderde de GFW (geprotocolleerd) familieleden van de indexpatiënt en bood het bevolkingsonderzoek aan. Bij een positieve reactie bezocht de GFW de familieleden thuis of op het werk, gaf voorlichting, legde een vragenlijst en het toestemmingsformulier (informed consent-formulier) voor en nam vervolgens bloed af voor cholesterolmeting en DNA-diagnostiek. De cholesterolmeting vond direct plaats. De GFW informeerde de cliënt over wanneer en hoe de uitslag van de DNA-diagnostiek gerapporteerd werd.

DNA-diagnostiek: In het laboratorium werd uit het bloed DNA geïsoleerd dat alleen gecontroleerd werd op de mutatie die in de familie voorkwam en de FH veroorzaakte, en meldde de uitslag aan de StOEH. Voor familie van de indexpatiënt werd enkelvoudige DNA-diagnostiek toegepast.

Communiceren van de uitslag: De StOEH stuurde het onderzochte familielid een brief met de uitslag van het onderzoek. Als het onderzochte familielid drager was van de DNA-afwijking dan voegde de StOEH aan de brief het advies toe zich onder begeleiding te stellen van een huisarts, en informatie voor die arts. Dit gold ook als er geen FH geconstateerd was, maar er wel sprake was van een hoog cholesterol. De huisarts verzorgde, indien nodig, de verwijzing naar een specialist.

Het uitnodigen, familieonderzoek, de enkelvoudige DNA-diagnostiek en het communiceren van de uitslag door de StOEH werden gefinancierd vanuit het bevolkingsonderzoek.

2.3 Diagnostiek en behandeling de zorg

Nadat de in het bevolkingsonderzoek opgespoorde familieleden de diagnose FH kregen, waren zij zelf verantwoordelijk om hierover contact op te nemen met hun huisarts, voor de verdere behandeling van FH. Dit viel weer onder de zorgverzekering. De behandeling van FH-patiënten viel dus ook buiten het bevolkingsonderzoek en binnen de reguliere zorg.

2.4 Kosten en financiering

Financiering is vanaf het begin van de FH-opsporing een aandachtsgebied geweest. Dankzij steun van farmaceutische bedrijven en fondsverstrekkers (zoals de Hartstichting) kon het onderzoek naar FH zich ontwikkelen. Vanaf 1996 verstrekke de rijksoverheid een jaarlijkse projectsubsidie.

Het Ministerie van VWS besloot in 2001 om een landelijk opsporingsprogramma in te voeren voor FH. Hierbij is in eerste instantie bepaald dat het programma een doorlooptijd en financiering zou hebben van 2004 tot eind 2010. Het programma is in 2010 verlengd met drie jaar, tot 1 januari 2014. Het bevolkingsonderzoek duurde dus van 2004 tot 2014.

² De Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg was van toepassing op de GFW

Voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek werd namens de minister een projectsubsidie verstrekt aan de StOEH volgens de Subsidieregeling Publieke Gezondheid. Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van RIVM adviseerde vanaf 2006 het ministerie ten aanzien van wijzigingen in de hoogte van de subsidie, die jaarlijks op 1 september in de Staatscourant werden gepubliceerd.

De jaarlijkse, vastgestelde projectsubsidie voor de opsporing van FH door de StOEH waren vanaf 2007 als volgt³.

Tabel 1: Kostenoverzicht 2007-2014

Jaar	Vastgestelde subsidie StOEH (in €)
2007	2.042.223
2008	1.775.389
2009	1.847.924
2010	1.898.575
2011	1.918.252
2012	1.921.772
2013-2014	2.030.129

2.5 Samenvatting vraag 1

Het bevolkingsonderzoek startte nadat in de reguliere zorg een FH-indexpatiënt was gevonden. Het bevolkingsonderzoek omvatte het raadplegen van de database, het uitnodigen voor deelname, het familieonderzoek middels thuisbezoek, cholesterolmeting en eenvoudige DNA-diagnostiek en het communiceren van de uitslag. De rijksoverheid verleende hiervoor een jaarlijkse projectsubsidie. De behandeling van indexpatiënten en familie vond plaats in de reguliere zorg, dit viel weer onder de zorgverzekering.

³ Bron: vaststellingsbrieven subsidie aan StOEH

3. Feiten en omstandigheden

Vraag 2. Van begin af aan gold het uitgangspunt dat de landelijke opsporing van patiënten met FH tijdelijk zou zijn, waarbij een belangrijke reden was dat de verwachting was dat op een gegeven moment de meeste patiënten en families met FH in beeld zouden zijn gebracht. Zijn er inmiddels feiten of omstandigheden bekend die de argumenten om het bevolkingsonderzoek niet langer te continueren minder valide maken? En zijn er feiten of omstandigheden die de argumenten om verdere opsporing en behandeling in de reguliere zorg te laten plaatsvinden minder valide maken? Als de opsporing in de zorg niet (helemaal) voldoet aan de verwachtingen van indertijd, welke mogelijkheden zijn er dan om die opsporing in de zorg te verbeteren?

De drie argumenten om het bevolkingsonderzoek niet langer te continueren waren drie uitgangspunten⁴:

1. Het bevolkingsonderzoek is tijdelijk;
2. Eigen verantwoordelijkheid van de burger staat voorop;
3. Alle burgers krijgen hetzelfde overheidsgefinancierde bevolkingsonderzoek aangeboden.

3.1.1 Het bevolkingsonderzoek is tijdelijk

Van begin af aan gold het uitgangspunt dat de landelijke opsporing van patiënten met FH tijdelijk zou zijn, omdat de verwachting was dat op een gegeven moment de meeste patiënten en families met FH in beeld zouden zijn gebracht. In 2001 schatte het ministerie van VWS in dat er ongeveer acht of negen jaar voor nodig was om de familieleden van bekende FH-patiënten in Nederland op te sporen. Hierbij is er van uitgegaan dat FH gemiddeld bij 1 op de 400 personen voor komt in Nederland en dat er naar schatting 40.000 mensen zijn met FH⁵ en dat van hen ongeveer 70% op te sporen zou zijn. Omdat bleek dat de instroom van indexpatiënten minder snel ging dan verwacht én om de overdracht van de uitvoering door de StOEH naar de reguliere zorg goed voor te bereiden, heeft de minister van VWS in 2010 besloten het bevolkingsonderzoek te verlengen tot 1 januari 2014⁴.

Ondertussen blijkt FH echter vaker voor te komen, bij gemiddeld 1 op 240 personen (zie vraag 4).

3.1.2 Eigen verantwoordelijkheid van de burger staat voorop

In 2010 heeft de minister van VWS aangegeven dat uitvoering van de landelijke opsporing FH niet past in het beleid van de overheid⁴. In de eerste plaats strookte het niet met het belangrijke uitgangspunt dat geldt voor alle bevolkingsonderzoeken, waarbij de eigen verantwoordelijkheid van de burger voorop staat. Het is de taak van de overheid om objectieve en volledige informatie en voorlichting aan te bieden over deelname aan een bevolkingsonderzoek. Het is vervolgens de eigen verantwoordelijkheid van de burger om al dan niet gebruik te maken van dat aanbod en voor zichzelf een afweging te maken van voordelen en nadelen. Verdergaande acties, zoals huisbezoeken, die hierop gericht waren om deelname te bewerkstelligen pasten als zodanig niet in het VWS beleid⁴. Voor zover wij weten is het beleid op dit punt niet gewijzigd.

Uit het gesprek met LEEFH blijkt, dat huisbezoek synoniem is geworden met actieve opsporing. Huisbezoek is niet de enige vorm van actieve opsporing. Bij erfelijke aanleg voor kanker,

⁴ Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Toekomst landelijke opsporing Familiaire Hypercholesterolemie. Den Haag: Min VWS, 2010; kenmerk PG/OGZ-2989217. Brief van VWS aan de StOEH

⁵ Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Opschaling familieonderzoek FH. Den Haag: MinVWS, 19 juni 2001; kenmerk GZB/GZ 2.158.703. Brief van VWS aan CVZ

bijvoorbeeld, wordt veelal ook familieonderzoek uitgevoerd. Het is ook daar in de eerste plaats aan de indexpatiënt om de familie te informeren. De arts benadert de familie voor *informed consent* voor verder onderzoek. Binnen de reguliere zorg zijn mogelijkheden om zorg voor familieleden van een gevonden indexpatiënt uit te voeren en te financieren (zie ook verder).

3.1.3 Alle burgers krijgen hetzelfde overheidsgefinancierde bevolkingsonderzoek aangeboden

In 2010 gaf het ministerie van VWS in de brief Toekomst landelijke opsporing Familiaire Hypercholesterolemie aan dat het overheidsgefinancierde bevolkingsonderzoek voor alle burgers even toegankelijk moest zijn⁴. De regionale verschillen (in opsporing van FH) laten zien dat de toegang tot het aanbod van het bevolkingsonderzoek niet voor elke burger hetzelfde is.

Uit jaarverslagen van de StOEH blijkt dat de opsporingsresultaten in diverse regio's achterbleven. Daarom is er in 2010 en 2011 via het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM extra budget verstrekt om in deze regio's de opsporing te vergroten. Tijdens een pilot is gericht extra voorlichting gegeven aan professionals (met name huisartsen) om FH meer onder de aandacht te brengen. Dit bleek inderdaad in enige mate te leiden tot extra aanmeldingen van indexpatiënten. Daarnaast nam de Hartstichting in 2011 het initiatief voor een 'rondje langs de velden'. Er is gesproken met alle partijen die bij de FH-opsporing betrokken waren over de vraag hoe het bevolkingsonderzoek een boost kan krijgen. De inspanningen van StOEH om met een inhaalslag FH op te sporen in de achterblijvende hebben wel tot enig resultaat geleid, maar uit jaarverslagen van de StOEH blijkt dat de opsporing in diverse provincies, waaronder Limburg, Overijssel, Noord-Brabant en Zuid-Holland, nog steeds aanzienlijk achterblijft⁴.

Voor zover bekend zijn er geen ontwikkelingen die invloed hebben op het argument van VWS met betrekking tot de regionale verschillen en toegang tot het bevolkingsonderzoek.

3.2 Opsporing van familie van indexpatiënt FH in de reguliere zorg

Vanaf de start was helder dat het bevolkingsonderzoek naar FH tijdelijk was. Daarom is al vroeg in kaart gebracht hoe het bevolkingsonderzoek goed kon worden afgerond en wat daarbij aandachtspunten waren. De landelijke database en de biobank zouden zorgvuldig overgedragen en behouden moeten worden. In een vroeg stadium is door het RIVM-CvB en de StOEH, met raadpleging van de programmacommissie, gezocht naar een eventuele overdracht van de activiteiten, de gegevensbestanden en de DNA-samples. Dit om de opgebouwde kennis niet op te laten drogen en de opsporing zo goed mogelijk voort te zetten^{6,7}. De opsporing en behandeling van de indexpatiënt in de reguliere zorg bleef ongewijzigd.

Actieve opsporing door een huisbezoek als onderdeel van het basispakket van de zorgverzekering bleek niet mogelijk op grond van een standpunt van het College van Zorgverzekeringen (CVZ)⁸. Een verzekerde heeft op grond van zijn zorgverzekering recht op vergoeding van kosten van (geneeskundige) zorg, maar heeft geen recht op (vergoeding van kosten van) opsporing van aandoeningen waarop hij mogelijk een hoog risico heeft en waarvoor hij mogelijk zorg nodig heeft. Het benaderen van verzekerden zonder dat er bij die verzekerden een zorgvraag is ontstaan, noemde

⁶ Toekomstbestendige opsporing van Familiaire Hypercholesterolemie. Bilthoven: RIVM,

⁷ Eindrapport bevolkingsonderzoek naar Familiaire Hypercholesterolemie. Organisatie en opbrengsten. Bilthoven: RIVM, 2014; RIVM Brieftapport 2014-0152

⁸ Opsporing mensen met familiale hypercholesterolemie (FH). College van Zorgverzekeringen, 30 juni 2009. Volgnummer 29054847

CVZ selectieve preventie. Selectieve preventie valt buiten het domein van de zorgverzekering. Op grond hiervan kwam het CVZ destijds tot het standpunt dat het thuisbezoek bij familieleden van de FH indexpatiënt niet past binnen het domein van de basisverzekering.

De opsporing van genetische aandoeningen en de counseling van patiënt en familie is in Nederland belegd bij de klinische genetica.

Klinische Genetica

Klinische Genetica is het medisch specialisme dat zich bezighoudt met erfelijkheidsvoorlichting en onderzoek naar erfelijke ziekten en aangeboren afwijkingen. Aan de hand van de ziektegeschiedenis, gegevens van familieleden en in de meeste gevallen lichamelijk onderzoek wordt een oorzaak gezocht voor de betreffende aandoening. Vaak is verder onderzoek nodig. In overleg tussen patiënt en klinisch geneticus wordt besloten of en wanneer genetisch laboratoriumonderzoek wordt ingezet, waarbij voor- en nadelen van dit onderzoek tevoren worden besproken. De klinisch geneticus zorgt in samenspraak met de laboratoriumspecialist voor een zo helder mogelijke uitslag en uitleg aan de patiënt en de familie. Wanneer de (genetische) oorzaak bekend is, kan uitleg gegeven worden over de verschijnselen en het verloop van het ziektebeeld. De uitslag van het onderzoek kan van belang zijn voor de behandeling of controle van de patiënt. Ook de eventuele gevolgen voor (toekomstige) kinderen en andere familieleden worden besproken.

De DNA-diagnostiek is voorbehouden aan DNA-laboratoria met een WBMV-vergunning, dit zijn de DNA-laboratoria van de acht academische ziekenhuizen. Familie-counseling vindt plaats bij centra voor Klinische Genetica, en bij poliklinieken (internisten en cardiologen) in ziekenhuizen met een WMBV-vergunning. De landelijke database met stamboomgegevens wordt beheerd door de Stichting Landelijk Expertisecentrum Erfelijkheidsonderzoek en Familiaire Hart- en Vaatziekten (LEEFH, zie vraag 3), die afspraken heeft met centra voor Klinische Genetica over gebruik en registratie. Ongeveer 95% van alle DNA-diagnostiek wordt uitgevoerd door het DNA-laboratorium van het AMC. Beroepsgroepen en koepelorganisaties zijn betrokken bij richtlijnontwikkeling voor de opsporing en behandeling van FH, en er is een patiëntenvereniging actief voor voorlichting aan patiënten en families: de Hart- & Vaatgroep.

Familieleden van een gevonden FH-indexpatiënt kunnen terecht bij hun huisarts voor een doorverwijzing naar klinisch genetische centra. Het consult bij de huisarts valt niet onder het eigen risico van de zorgverzekering.

Het voorafgaande geeft aan dat er opsporing en behandeling van FH in de reguliere zorg mogelijk is. Bij vraag 5 wordt ingegaan op de mogelijkheden om de opsporing in de zorg te verbeteren.

3.3 Samenvatting vraag 2

Van het begin af aan gold het uitgangspunt dat de landelijke opsporing van familie van de FH-indexpatiënt tijdelijk zou zijn. De verwachting was dat een groot deel van die patiënten bij beëindiging van het bevolkingsonderzoek opgespoord zou zijn. De doelgroep is echter groter dan verwacht en er werden minder FH-indexpatiënten gevonden dan verwacht. De eigen verantwoordelijkheid van de burger staat voorop en opsporing en behandeling van FH is in de reguliere zorg mogelijk. Wat betreft het argument van VWS met betrekking tot de regionale verschillen in toegang tot het bevolkingsonderzoek zijn er geen ontwikkelingen bekend die daar invloed op hebben.

4. Verschillen in opsporing bevolkingsonderzoek en reguliere zorg

Vraag 3. Kunt u aangeven wat het verschil is tussen de opsporing van FH ten tijde van het bevolkingsonderzoek en zoals het nu is ondergebracht in de reguliere zorg? Ik verzoek u bij de beantwoording van deze vraag de Stichting LEEFH te betrekken. Waar mogelijk krijg ik graag een beschrijving van de rol van verschillende partijen binnen en buiten de zorg in de opsporing in beide situaties.

LEEFH is geraadpleegd bij de beantwoording van deze vraag, evenals de Hart- & Vaatgroep, het DNA-laboratorium van het AMC en Klinische Genetica van het UMCG.

De wijze van identificeren van de indexpatiënt is ongewijzigd, en de wijze van behandelen van de indexpatiënten en familie in de zorg is ongewijzigd. Voor familie van de FH-indexpatiënt is er één verschil: er is geen huisbezoek meer. Voor financiering is er één verschil: counseling en DNA-diagnostiek vallen onder afspraken met zorgverzekeraars. Beide verschillen zijn hieronder beschreven. In een tabel zijn de rollen ten tijde van het bevolkingsonderzoek en de rollen bij de uitvoering in de reguliere zorg samengevat. Het antwoord wordt weer afgerond met een korte samenvatting.

Stichting LEEFH

De stichting LEEFH coördineert landelijk het onderzoek naar families met FH, is landelijk aanspreekpunt voor patiënten, familie en zorgverleners, en geeft voorlichting aan zorgverleners. LEEFH beheert de landelijke database met bekende genmutaties van families, en registreert nieuwe indexpatiënten en aangemelde familie in die database. LEEFH controleert familiestatus aan de hand van de database ter voorkoming van onnodige complexe DNA-diagnostiek waar enkelvoudige DNA-diagnostiek volstaat. LEEFH wordt gefinancierd vanuit verschillende bronnen (zorgverzekeraars, farmacie en fondsen).

4.1 De wijze van benaderen van families

Families worden na het vinden van een FH-indexpatiënt niet meer benaderd voor een huisbezoek. Een familielid kan zelf naar de huisarts gaan nadat ze van de indexpatiënt hebben gehoord dat ze wellicht een hoger risico lopen. De huisarts adviseert vervolgens over cholesterolmeting, verwijzing naar klinisch genetisch centrum en/of medicatie en leefstijl.

LEEFH benadrukt het belang van cascadescreening: op basis van de gevonden FH-indexpatiënt ook de familieleden benaderen en familieleden met FH vinden. LEEFH geeft echter aan dat het informeren van de familie vaak als belastend wordt ervaren door de indexpatiënt, met name als er sprake is van geen/weinig contact met familieleden. Hierbij spelen emotionele aspecten, en de vraag hoe ver de familie (verre neven en nichten) geïnformeerd moet worden. Vooral het vroegtijdig screenen en laten behandelen van (eigen) kinderen wordt soms uitgesteld. LEEFH is daarbij van mening dat DNA-onderzoek altijd onderdeel moet zijn van deze cascadescreening, ongeacht de uitslag van de cholesterolmeting (vanwege indicatie voor vroegtijdig overlijden⁹).

In Tabel 2 is de opsporing van FH getalsmatig weergegeven. Opvallend is de trendbreuk in het aantal familiescreeningen. Het aantal familiescreeningen daalt van gemiddeld 4.330 per jaar in de periode van het bevolkingsonderzoek naar gemiddeld 334 per jaar bij opsporing in de zorg.

⁹ Khera A et al. Diagnostic yield of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. JACC 2016 march 28 (e-pub ahead of print)

Tabel 2: Opsporingscijfers 1994-2015

	'94-'05 ⁷	2006 ⁷	2007 ⁷	2008 ⁷	2009 ⁷	2010 ⁷	2011 ⁷	2012 ⁷	2013 ⁷	2014 ¹⁰	2015 ¹⁰	Totaal
Complexe aanvragen	XXX	1.793	1.814	1.796	1.819	1.492	1.587	1.964	1.699	1.095	1.121	XXX
Indexen geïdentificeerd	2.870	363	448	338	310	260	253	309	261	235	141	5.788
Aantal familie screeningen	25.575	6.126	4.950	4.285	4.560	4.654	4.376	3.593	2098	270	397	62.884
FH positief	10.074	2.271	1.790	1.596	1.663	1.685	1.478	1.361	869	155	219	23.161
% positief	33%	37,1%	36,2%	37,2%	36,4%	36,2%	34,7%	37,9%	41,4%	57%	55%	37%
Opgespoord (inclusief indexen)	12.944	2.634	2.238	1.934	1.973	1.945	1.731	1.670	1.130	390	360	28.949

XXX onbekend aantal en dus ook onbekend totaal

4.2 Financiering van de opsporing

Voor de uitvoering van de opsporing in de zorg stelde Zorgverzekeraars Nederland (ZN) eind 2013 via haar leden € 850.000 per jaar beschikbaar als extra budget. Hiervan is € 350.000 voor bureaunkosten van de Stichting LEEFH en € 500.000 voor de opvang van de kosten van enkelvoudige DNA-diagnostiek van familie in het AMC. Het AMC heeft in de onderhandeling met de zorgverzekeraars afspraken gemaakt op welke wijze dit bedrag gedeclareerd kan worden. LEEFH heeft een contract met het AMC en voert jaarlijkse onderhandelingen over de bureaunkosten. Dit zorgt voor een afhankelijke positie van LEEFH van AMC en de betreffende zorgverzekeraar. Er zijn geen financiële afspraken van LEEFH met het DNA-laboratorium van het UMC Groningen. LEEFH geeft aan dat alternatieve manieren om activiteiten van LEEFH te bekostigen via de verzekerde zorg in 2015 door LEEFH besproken zijn met ZN. Dit bleken nauwelijks uitvoerbare en zeer langdurige processen te zijn, die dan ook werden afgeraden. Met als argument dat preventieve activiteiten niet vallen binnen de Zorgverzekeringswet.

Voor extra projecten die de doelstelling van LEEFH steunen (opsporen FH-patiënten) is LEEFH afhankelijk van sponsoren (farmacie, Hartstichting, etc.).

LEEFH heeft een netwerk van FH-expertisecentra opgericht, de regionale LEEFH-centra. Daar werken FH-consulenten die in dienst zijn van het ziekenhuis en gefinancierd worden door het betreffende ziekenhuis.

Regionale LEEFH-centra

In een regionaal LEEFH-centrum, of FH-expertisecentrum, kan iedereen (en zijn / haar familie) terecht met het vermoeden van FH. LEEFH adviseert (huis)artsen om bij een gevonden FH-mutatie of FH-verdenking hun patiënt eenmalig te verwijzen naar een FH-expertisecentrum. De FH-consulent van het ziekenhuis zal samen met een medisch specialist de diagnose, het DNA-onderzoek, de eventuele behandeling en het familieonderzoek coördineren.

De centra zijn: Erasmus MC Rotterdam, AMC Amsterdam, UMC Utrecht, Amphia Ziekenhuis Breda, Deventer Ziekenhuis, Medisch Centrum Alkmaar, VieCuri Venlo. Centra in oprichting zijn: Medisch Centrum Leeuwarden, TweeSteden Ziekenhuis Waalwijk, St. Antonius Sneek, UMC+ Maastricht, UMC St. Radboud Nijmegen, Gelre ziekenhuizen Apeldoorn.

¹⁰ Bron: LEEFH

4.3 Beschrijving van rollen bij de opsporing

De partijen en hun rol bij de opsporing ten tijde van de uitvoering van het bevolkingsonderzoek en zoals de uitvoering nu is georganiseerd, zijn samengevat in Tabel 3.

Tabel 3: Rollen bij de opsporing tijdens het bevolkingsonderzoek (2006-2013) en in de reguliere zorg (vanaf 2014)

Betrokken partij	Rol bij opsporing tijdens het bevolkingsonderzoek	Rol bij opsporing in de reguliere zorg
Ministerie van VWS	Systeemverantwoordelijk voor gezondheidszorg Opdrachtgever voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek aan RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek Subsidieverstrekker, op grond van de Subsidieregeling publieke gezondheid	Systeemverantwoordelijk voor gezondheidszorg
Burger/ cliënt	Beslist zelf om mee te doen met het bevolkingsonderzoek. Geeft informatie over familie, informeert huisarts	Beslist zelf om mee te doen met erfelijkheidsonderzoek. Is verantwoordelijk voor informeren van familieleden en huisarts
RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek	Verantwoordelijke voor de landelijke regie en coördinatie van het bevolkingsonderzoek (financiering, voorlichtingsmateriaal, kwaliteit)	N.v.t.
Programmacommissie FH	De programmacommissie FH van het RIVM-CvB had een adviserende rol. Hierin waren vertegenwoordigers opgenomen van alle geledingen die met de FH-problematiek te maken hebben (o.a. StOEH, AMC, Hart- & Vaatgroep (patiëntenvereniging), huisartsen, kinderartsen, cardiologen, klinisch genetici). De Programmacommissie FH was opgericht en gefinancierd door RIVM-CvB.	N.v.t.
Werkgroep Kwaliteit Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (KOEH)	Een samenwerkingsverband van StOEH, AMC en RIVM-CvB. Het opsporingsproces werd – kwalitatief en kwantitatief – gemonitord aan de hand van gezamenlijke, periodieke rapportages van de StOEH en het AMC aan de werkgroep KOEH. Daaruit voortvloeiende verbetervoorstellen werden ingevoerd in de praktijk. De KOEH was opgericht en gefinancierd door RIVM-CvB.	N.v.t.
Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie, StOEH	Praktische uitvoering van het bevolkingsonderzoek: uitnodigen familie, familieonderzoek inclusief actief huisbezoek, registratie genmutaties, communicatie van de uitslag	N.v.t.
Regionale Ondersteuningsstructuur, ROS	Faciliteert en stimuleert huisartsen bij het herkennen en doorsturen van mogelijke FH-patiënten voor DNA-diagnostiek en verspreiding van een jaarlijkse nieuwsbrief. Dit werd gefinancierd door RIVM-CvB.	Geen specifieke rol.
Stichting Landelijk Expertisecentrum Erfelijkheidsonderzoek en Familiaire Hart- en	N.v.t.	LEEFH coördineert (landelijk) het onderzoek naar families met FH: <ul style="list-style-type: none"> • Beheer en onderhoud database • Landelijk aanspreekpunt voor

Betrokken partij	Rol bij opsporing tijdens het bevolkingsonderzoek	Rol bij opsporing in de reguliere zorg
Vaatziekten, LEEFH		patiënten, familie en zorgverleners <ul style="list-style-type: none"> • Voorlichting aan zorgverleners • Familiestatus controleren • Versturen van uitslagen
Netwerk van LEEFH-centra	N.v.t.	Netwerk van regionale FH-expertisecentra bij algemene en academische ziekenhuizen voor: <ul style="list-style-type: none"> • coördinatie van diagnose, DNA-onderzoek en familieonderzoek door FH-consulent en medisch specialist; • advies aan patiënten • advies aan (huis-)artsen m.b.t. doorverwijzing. De FH-consulent wordt gefinancierd door het betreffende ziekenhuis. Er zijn 7 LEEFH-centra operationeel en 6 in oprichting.
Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van LEEFH	N.v.t.	De WAR wordt gevormd door patiënt (vanuit Hart- & Vaatgroep), internisten, cardiologen, kinderarts, kaderhuisarts, klinisch geneticus, hoofd DNA lab AMC. De WAR beoordeelt aanvragen van wetenschappers voor gebruik van gegevens uit de landelijke database, en rapporteert aan de Raad van Toezicht van LEEFH. De WAR is ook betrokken bij richtlijnontwikkeling.
DNA-Laboratorium Moleculaire Diagnostiek Experimentele Vasculaire Geneeskunde van AMC	Verantwoordelijk voor de DNA-diagnostiek en opslag van monsters, beheer DNA monster van familieleden ligt bij StOEH	Verantwoordelijk voor de DNA-diagnostiek en opslag van monsters. Sinds begin 2016 valt FH DNA laboratorium onder Klinische Genetica AMC
Laboratorium voor Genoemdiagnostiek van de afdeling Genetica van het UMCG	Verantwoordelijk voor de DNA-diagnostiek in regio Groningen	Idem
Nederlands Huisartsen Genootschap, NHG	Vraagstukken die van belang zijn voor de beroepsgroep huisartsen, zoals ontwikkelen en actualiseren van voorlichtings- en instructiemateriaal voor professionals, informatieverstrekking aan professionals en afstemming met specialisten, organiseren van nascholingsbijeenkomsten, kwaliteitsborging, ondersteuning van de uitvoeringspraktijk en administratieve ondersteuning	Idem
Beroepsgroepen	Huisartsen, internisten, cardiologen en kinderartsen in Nederland voor het opsporen en de follow-up van FH-patiënten	Internisten, cardiologen, (kader)huisartsen, kinderartsen, klinische genetica, klinische chemie.
Hartstichting	Afstemmen van communicatie-activiteiten op het gebied van hoog cholesterol en FH; eenmalige projectsubsidie voor opsporen FH-patiënten gericht op het verkleinen van regionale verschillen	Afstemmen van communicatie-activiteiten op het gebied van hoog cholesterol en FH; eenmalige projectsubsidie voor PR en communicatie aan patiënten en huisartsen
Hart & Vaatgroep (patiëntenvereniging)	Vraagstukken die van belang zijn van mensen met hart- en vaatziekten en hun naasten. Afstemming met FH-diagnosegroep en gezamenlijke informatie aan patiënten	Idem
College voor Zorgverzekeringen, CVZ/	Vraagstukken die spelen op het gebied van de toekomstige uitvoering van de opsporing	Geen specifieke rol

Betrokken partij	Rol bij opsporing tijdens het bevolkingsonderzoek	Rol bij opsporing in de reguliere zorg
Zorginstituut Nederland, ZIN		
Zorgverzekeraars Nederland, ZN	Vraagstukken die spelen op het gebied van de verzekeraarbaarheid van FH-patiënten en de toekomstige uitvoering van de opsporing	Leden financieren bureaunkosten LEEFH en DNA-diagnostiek
Verbond van verzekeraars	Vraagstukken die spelen op het gebied van de verzekeraarbaarheid van FH-patiënten	Idem
Vereniging Klinische Genetica Nederland, VKGN	Vraagstukken die spelen op het gebied van de toekomstige uitvoering van de opsporing	Vraagstukken die spelen op het gebied van de toekomstige uitvoering van de opsporing en opleiding van FH-consulenten in de regionale LEEFH-centra
Nederlandse Zorgautoriteit, Nza	Vraagstukken die spelen op het gebied van de tariefstelling in de zorg	Betrokken bij ontwikkeling nieuwe DOT familie counseling

4.5 Samenvatting vraag 3

Er zijn twee verschillen in de uitvoering ten opzichte van het bevolkingsonderzoek. Ten eerste, de wijze waarop families benaderd worden. Families worden niet meer actief benaderd door middel van huisbezoek, maar moeten zelf naar de huisarts gaan nadat zij van de indexpatiënt hebben gehoord dat zij een hoger risico lopen. Ten tweede, de financiering. De bureaunkosten voor coördinatie, beheer van de landelijke database, counseling van de familie en de eenvoudige DNA-diagnostiek van familie worden niet meer vergoed vanuit de Subsidieregeling Publieke Gezondheid maar door zorgverzekeraars. LEEFH voert contractonderhandeling met AMC en zorgverzekeraar voor dekking van bureaunkosten. Na de beëindiging van het bevolkingsonderzoek heeft LEEFH een netwerk opgezet van FH-expertisecentra bij academische en algemene ziekenhuizen, waar FH-consulenten werken die in dienst zijn van de ziekenhuizen en gefinancierd worden door de ziekenhuizen.

6. Wetenschappelijke ontwikkelingen

Vraag 4. Zijn er sinds het beëindigen van het bevolkingsonderzoek belangrijke nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen, en/of nieuwe mogelijkheden voor opsporing en behandeling, die betrokken moeten worden bij de afweging (door VWS) om nader onderzoek naar een effectieve opsporing en behandeling te laten verrichten?

De wetenschappelijke ontwikkelingen zijn in kaart gebracht door relevante overzichtsstudies naar FH vanaf 2011 te raadplegen. Het literatuuronderzoek heeft zes ontwikkelingen in kaart gebracht:

1. Prevalentie van FH;
2. Risico op coronaire hartziekten dat met FH samenhangt;
3. Behandeling en therapietrouw;
4. Nieuwe cholesterolverlagers beschikbaar en in ontwikkeling;
5. Advies over behandeling van FH als het LDL-cholesterol niet verhoogd is;
6. Kosteneffectiviteit van cascadescreening voor FH.

De zes ontwikkelingen worden beknopt beschreven. De meeste onderzoekers geven aan dat zij van de farmaceutische industrie onderzoeksgelden of andere vergoedingen hebben ontvangen, zoals vergoedingen om te spreken op een congres of cursus. Het antwoord wordt wederom afgerond met een korte samenvatting.

6.1 Prevalentie van FH

Bij het begin van het bevolkingsonderzoek was in Nederland aangenomen dat ongeveer 1 op de 400 personen FH heeft en het aantal verwachte FH patiënten ongeveer 33.400 was. Uit recente studies in Denemarken, China, Nederland, Australië en de Verenigde Staten blijkt echter dat FH vaker voor komt: tussen de 1 op de 400 en 1 op de 200 mensen heeft FH^{9,11}. Er is geschat dat in Nederland ongeveer 1 op de 240 personen FH heeft (95% betrouwbaarheidsinterval 1/200-1/360)¹².

6.2 Risico op coronaire hartziekten dat met FH samenhangt

In eerste instantie werd gedacht dat het risico op coronaire hartziekten bij FH-patiënten 10-100 keer hoger was dan in personen zonder FH. Recent onderzoek in Nederland en het Verenigd Koninkrijk geeft echter aan dat zonder behandeling het risico om te overlijden aan coronaire hartziekten 3-4 keer hoger is dan voor de algemene bevolking. Behandeling met statines reduceert dit risico met 75%^{13,14}. Na de invoering van statines in 1992 is het risico om te overlijden aan coronaire hartziekten voor FH-patiënten naar beneden gegaan, maar nog steeds 1,5 tot 2 keer hoger dan voor de algemene bevolking.

¹¹ Pang J *et al.* International developments in the care of familial hypercholesterolemia: where now and where to next. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:505-519

¹² Sjouke B *et al.* homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015;36:560-565

¹³ Mundal L *et al.* A systematic review of current studies in patients with familial hypercholesterolemia by use of national familial hypercholesterolemia registries. *Curr Opin Lipidol* 2016;27 (epub ahead of print)

¹⁴ Huijgen R *et al.* Cardiovascular risk in relation to functionality of sequence variants in the gene coding for the low-density lipoprotein receptor: a study among 29,365 individuals tested for 64 specific low-density lipoprotein-receptor sequence variants. *Eur Heart J.* 2012 Sep;33(18):2325-30

6.3 Behandeling en therapietrouw bij FH

Uit een modelleerstudie naar statinegebruik in algemene zin, dus niet alleen door FH-patiënten, blijkt dat er gezondheid te winnen is door betere therapietrouw bij mensen die statines gebruiken¹⁵. Van alle FH-patiënten wordt 15-20% niet behandeld met statines. Van 781 Nederlanders waarbij tijdens het bevolkingsonderzoek in 2006 een mutatie was gevonden, slikte 19% na twee jaar nog geen statines¹⁶. Voor 39% van hen was dit de eigen keuze. Voor 56% was dit op doktersadvies. Het LDL-cholesterol van degenen die geen statines gebruikten was gemiddeld lager dan dat van degenen die wel statines gebruikten (3.9 versus 6.1 mmol/l). Dit kan een reden zijn geweest om niet behandeld te worden.

Een deel van de FH-patiënten stopt met het slikken van statines. In de studie van Huijgen *et al.*¹⁶ was 8,6% na twee jaar gestopt. Bijna de helft deed dit vanwege de bijwerkingen. Ook zwangerschap of de wens om zwanger te worden was een belangrijke reden om te stoppen met statines (24%). Ook kinderen met FH stoppen soms met het slikken van cholesterolverlagende medicatie. In een Nederlandse studie slikte 16% van de 8-18 jarigen na 10 jaar geen cholesterolverlagers meer¹⁷. Voor 10% van hen was dit vanwege bijwerkingen. In Noors onderzoek bleek dat 72% van de kinderen die voor hun 18^e waren gediagnosticeerd met FH na een gemiddelde follow-up van 10 jaar geen medicatie meer gebruikte. Elf procent van hen stopte met medicatie vanwege de bijwerkingen. Nog eens 18% gaf aan tijdelijk gestopt te zijn vanwege bijwerkingen¹⁸.

Er is weinig bekend over de vraag in hoeverre FH-patiënten die statines gebruiken de medicatie op de voorgeschreven manier slikken. De kinderen in de studie van Kusters *et al.*¹⁷ die statines voorgeschreven hadden gekregen, namen gemiddeld 80% van de voorgeschreven medicatie in.

6.4 Nieuwe cholesterolverlagers beschikbaar en in ontwikkeling

Van de FH-patiënten die cholesterolverlagende medicatie gebruiken, haalt slechts een klein percentage de streefwaarde voor LDL-cholesterol van 2,5 mmol/l. In het onderzoek van Huijgen *et al.*¹⁶ had 77% van de patiënten met medicatie een LDL-cholesterol boven de streefwaarde. Sinds 1 april 2016 zijn PCSK9 remmers (zoals evolocumab en alirocumab) opgenomen in het basispakket van de zorgverzekering. Deze middelen verlagen het LDL-cholesterol gehalte met meer dan 50%, ook bij FH-patiënten die reeds met statines en eventueel andere middelen worden behandeld¹⁹. Er zijn eerste aanwijzingen dat deze middelen ook het cardiovasculaire risico verlagen, maar dit moet nog verder onderbouwd worden. In 2017/2018 worden de resultaten van langdurige trials verwacht. Deze zijn echter niet specifiek voor FH-patiënten²⁰. Omdat het verlagen van het LDL-cholesterol (met statines) het risico op cardiovasculaire ziekten significant verlaagt²¹, is de verwachting dat het toevoegen van dit geneesmiddel het risico voor FH-patiënten verder zal verlagen.

¹⁵ van Gils PF *et al.* Therapietrouw en de gevolgen voor doelmatigheid bij het gebruik van statines en bloeddrukverlagers. RIVM Briefrapport (in preparation)

¹⁶ Huijgen R *et al.* Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. PLoS ONE 2010;5:e9220

¹⁷ Kusters DM *et al.* Ten-Year Follow-up After Initiation of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. JAMA. 2014;312(10):1055-1057

¹⁸ Langslet G *et al.* Long-term follow-up of young adults with familial hypercholesterolemia after participation in clinical trials during childhood. J Clin Lipidol. 2015 Nov-Dec;9(6):778-85

¹⁹ Zhang X *et al.* Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Medicine 2015;13:123

²⁰ Hughes DP *et al.* Familial hypercholesterolemia in the era of genetic testing. Curr Cardiol Rep 2016;18:42

²¹ CTT collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: a meta-analysis of individual data from 174000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015;385:1397-405

Er wordt ook onderzocht of CETP-remmers het LDL-cholesterol kunnen verlagen. Voor een aantal CETP-remmers is het onderzoek voortijdig stopgezet vanwege nadelige effecten of het uitblijven van gunstige effecten. Begin 2017 worden de resultaten van een groot onderzoek naar een andere CETP-remmer verwacht.

6.5 Advies over behandeling van FH bij normaal LDL-cholesterol

Ongeveer 15% van de mensen met een FH-veroorzakende genmutatie (een genetische diagnose) heeft normale of slechts licht verhoogde LDL-cholesterol waarden in het bloed (geen klinische diagnose). Zij hebben gemiddeld genomen eenzelfde mate van atherosclerose²² als mensen zonder FH. Het is niet goed bekend of dragers van een FH-genmutatie met een normaal cholesterolgehalte eveneens een verhoogd risico op hartvaatziekten hebben. Daarom wordt in het NHG-standpunt 'Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie' uit 2006²³ aanbevolen om deze groep niet routinematig cholesterolverlagende middelen voor te schrijven. Ook de American Heart Association adviseerde in 2015 alleen te behandelen als het gemeten LDL-cholesterolniveau in het bloed te hoog is. In dit geval zou *genetische* screening niet *per se* noodzakelijk zijn.

In een consensusstatement van de European Atherosclerosis Society (2013) wordt *wel* geadviseerd deze patiënten met cholesterol verlagende medicijnen te behandelen. Genetische screening op FH is dan nodig om de patiënten op te sporen.

In maart 2016 is er een studie gepubliceerd die concludeert dat het risico voor coronaire hartziekten verhoogd is bij personen met een genmutatie die normale of licht verhoogde LDL-cholesterol niveaus hebben⁹. Meer onderzoek naar het risico op hartvaatziekten en de voor- en nadelen van behandeling van FH-patiënten met normale of licht verhoogde LDL-cholesterol waarden, is nodig om hier duidelijke uitspraken over te kunnen doen.

6.6 Kosteneffectiviteit van cascadescreening voor FH

Cascadescreening wordt gezien als het meest kosteneffectief in vergelijking met andere manieren van screening, zoals universele screening of screening van patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen met een hartinfarct op jonge leeftijd²⁴. De kosteneffectiviteit ligt tussen de €3.000 en €30.000 per gewonnen levensjaar²⁵. De belangrijkste kostenpost is de levenslange behandeling met statines. Vanwege het aflopen van patenten, zijn de kosten van statines afgenomen en is de kosteneffectiviteit toegenomen²⁶. Er is nog geen onderzoek naar de kosteneffectiviteit na invoering van PCSK9 remmers.

²² Atherosclerose is het proces dat ervoor zorgt dat de slagaders steeds nauwer worden en uiteindelijk kan leiden tot coronaire hartziekten

²³ Walma EP, Wiersma TJ. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. Huisarts Wet 2006;49(4): 202-4

²⁴ Marks D *et al.* Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolemia. BMJ 2002;324:1303-1309

²⁵ Pears R *et al.* Improving the cost-effectiveness equation of cascade testing for familial hypercholesterolaemia. Curr opinion Lipidol 2015;26:162-168

²⁶ Ademi Z *et al.* A systematic review of economic evaluations of the detection and treatment of familial hypercholesterolemia. Int J Cardiol 2013;167:2391-2396

6.7 Samenvatting vraag 4

Er zijn 6 wetenschappelijke ontwikkelingen beschreven op basis van recente overzichtsstudies (reviews) naar FH. Een aanzienlijk deel van het onderzoek naar FH komt uit Nederland. Drie ontwikkelingen worden hier genoemd. De eerste is het aantal maal dat FH voorkomt in Nederland. Bij de aanvang van het bevolkingsonderzoek in 2006 werd uitgegaan van 1 op 400; dit blijkt 1 op 240 te zijn. De tweede ontwikkeling is dat het risico op coronaire hartziekten dat met FH samenhangt 3 tot 4 keer hoger is dan de algemene bevolking, terwijl voorheen werd uitgegaan van 10 tot 100 keer hoger. De derde ontwikkeling betreft richtlijnen over de noodzaak van DNA-diagnostiek (aanvullend op cholesterolmeting) en de noodzaak van medicatie bij een laag LDL-cholesterol. Amerikaanse en Europese richtlijnen verschillen hierover.

7. Kansen die LEEFH ziet voor verbetering van de opsporing

Vraag 5a. Kunt u inventariseren welke kansen de Stichting LEEFH ziet voor verbetering van de opsporing van FH, waarbij tevens aandacht wordt besteed aan de coördinatie van de werkzaamheden en het onderhoud van de database? Kunt u mij adviseren over het vervolg in deze?

LEEFH is geraadpleegd bij de beantwoording van ook deze vraag. LEEFH ziet de volgende vier kansen:

1. Burgers informeren;
2. Huisartsen voorlichten;
3. Kosten besparen op DNA-diagnostiek;
4. Voorbeeldfunctie voor het buitenland.

De kansen worden hieronder verder toegelicht. Ook wordt het ideaalbeeld beschreven dat LEEFH voor ogen heeft. Het antwoord wordt afgesloten met een samenvatting, waarna wordt ingegaan op het advies.

7.1 Burgers informeren

FH-patiënten worden in samenwerking van LEEFH met de Hartstichting en de Hart- en Vaatgroep geïnformeerd over het voeren van gesprek met familie. LEEFH werkt ook samen met het Erfocentrum voor voorlichting 'Hoe vertel ik het mijn familie?' LEEFH is voor voorlichting afhankelijk van (project-)subsidie van o.a. de Hartstichting. LEEFH ziet als kans de eigen verantwoordelijkheid van burgers in het algemeen te stimuleren door (landelijke) brochures voor burgers met informatie over FH, de opsporing, diagnostiek en behandeling. LEEFH meent dat dit gezien kan worden als toeleiden naar de zorg en dat het om die reden niet is toegestaan. LEEFH wil ook familieleden actief mogen benaderen en informeren over kans op FH en risico.

7.2 Huisartsen voorlichten

LEEFH geeft aan voor het opsporen van familie afhankelijk te zijn van de verwijzing voor DNA-diagnostiek door de huisarts. De verwijzing gebeurt niet in alle gevallen, en speelde ook tijdens het bevolkingsonderzoek (zoals ook blijkt uit de regionale verschillen). Dit hangt samen met dat LEEFH stelt dat het voor FH zeer belangrijk is dat de diagnose gesteld wordt op basis van DNA-diagnostiek, enerzijds voor opsporing en anderzijds dat het hebben van de genmutatie *an sich* een risicofactor is voor vroegtijdig overlijden, ongeacht de uitslag van de cholesterolmeting⁸. LEEFH ziet als kans de voorlichting van huisartsen hierover te intensiveren, waarbij wellicht de Regionale Ondersteunings Structuur (ROS²⁷ netwerk) weer een rol kan spelen. Het ROS-netwerk was ten tijde van het bevolkingsonderzoek betrokken bij het informeren en betrekken van (huis-)artsen bij de opsporing en behandeling van FH. Hiervoor was financiering vanuit het RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek.

7.3 Kosten besparen op DNA-diagnostiek

LEEFH kan kosten besparen indien door zorgverzekeraars vereist wordt dat vóór DNA-diagnostiek van familie de landelijke database wordt geraadpleegd. De database bevat de bekende genmutaties die in de familie voorkomen. Als de familie bekend is in de database kan volstaan worden met enkelvoudige DNA-diagnostiek van de bekende genmutaties in plaats van de complexe DNA-

²⁷ <http://www.ros-netwerk.nl>

diagnostiek. Op basis van de verplichte raadpleging kan ook registratie in de landelijke database worden verbeterd. LEEFH ziet ook kans om de DNA-diagnostiek goedkoper in te kopen (in het buitenland), en meent dat dat op dit moment niet is toegestaan en heeft nu niet de positie daarvoor. Alternatieven en inkoop van de DNA-diagnostiek (enkelvoudig en complex) zijn door LEEFH nog te bespreken met de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) en Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL).

7.4 Voorbeeldfunctie voor het buitenland

Aangezien Nederland ten aanzien van de aanpak van landelijke opsporing van FH in het buitenland een belangrijke voorbeeldpositie heeft, wil LEEFH er alles aan doen om deze voorbeeldfunctie verder uit te dragen en te ondersteunen. Europa kijkt naar Nederland voor wat betreft het opsporingsbeleid en –uitvoering.

7.5 Het ideaal voor LEEFH

LEEFH ziet als ideaal een eenvoudige (tijdelijke) extra bekostiging van bureaunkosten LEEFH en personeelskosten van FH-consulenten die dan in dienst komen van LEEFH. FH-consulenten worden dan gestationeerd bij de regionale LEEFH-centra, waar spreekuur gehouden wordt. LEEFH ziet ook als ideaal dat deze FH-consulenten familieleden actief mogen benaderen. Eén FH-consulent per regio voor 3 dagen per week lijkt vooralsnog voldoende. Het netwerk van LEEFH-centra zou dan worden uitgebreid en de dienstverlening verder geprofessionaliseerd (op basis van LEEFH Handboek). Uitgaande van 1 op 240 mensen met FH in Nederland, en aangenomen dat per jaar 2.000 personen met FH opgespoord worden, betekent dit dat daar ca. 20 jaar voor nodig is.

LEEFH onderkent dat actief huisbezoek door FH-consulenten niet past in het beleid en in het tijdsbeeld van de zorg, en ziet het herstellen van de oude situatie waarin huisbezoeken werden afgelegd niet als een gewenst scenario.

7.8 Samenvatting vraag 5

LEEFH ziet 4 kansen voor optimalisatie van de opsporing van FH, te weten landelijk informeren van burgers, voorlichting aan huisartsen, kostenbesparing bij DNA-diagnostiek van familie en voorbeeldfunctie voor het buitenland. LEEFH heeft ook een streefbeeld, waarin bureaunkosten LEEFH en personeelskosten van FH-consulenten voor 20 jaar gedekt zijn. De FH-consulenten worden dan gestationeerd bij de LEEFH-expertisecentra, waar spreekuur gehouden wordt en familieleden actief worden benaderd.

8. Advies

Kunt u mij adviseren over het vervolg in deze?

De mogelijkheden voor reguliere opsporing van de indexpatiënt zijn niet gewijzigd sinds het beëindigen van het bevolkingsonderzoek per eind 2013. Ook de behandeling van FH is niet beïnvloed door het beëindigen van het bevolkingsonderzoek.

Sinds 2014 vinden geen huisbezoeken meer plaats bij familieleden van de indexpatiënt. Voor onderhoud en beheer van de database van FH-patiënten en hun familie is financiering gevonden in samenwerking met de zorgverzekeraars. Deze database is overgegaan van de StOEH naar LEEFH. LEEFH vervult daarnaast een rol in de landelijke coördinatie van de opsporing van FH, en is daarbij afhankelijk van financiering vanuit verschillende bronnen (AMC, farmacie, gezondheidsfondsen). De door LEEFH geregistreerde opsporing van FH-patiënten (met vastgestelde genetische afwijking) is sinds 2014 gedaald, met name bij de familieleden van indexpatiënten. Er is geen zicht op de hoeveelheid mensen waarbij op basis van klinische diagnose FH wordt geconstateerd in de 1^e en 2^e lijn (zonder DNA-diagnostiek).

FH is niet de enige genetische aandoening waarbij zorg voor familieleden van een gevonden indexpatiënt van belang is. Deze diagnose en counseling van familieleden over genetische aandoeningen is in Nederland bij de klinische genetica belegd. Op dit moment worden de richtlijnen voor de counseling van familieleden rondom erfelijke kanker worden herzien. KWF Kankerbestrijding komt in 2016 met een advies om de zorg (counseling en opsporing) van familieleden van een indexpatiënt met erfelijke kanker te verbeteren.

Er blijkt geen consensus te zijn over de noodzaak van DNA-onderzoek aanvullend op cholesterolmeting. Dit hangt samen met het ontbreken van consensus over de noodzaak van medicatie bij een FH-patiënt met laag LDL-cholesterol.

Het advies is om:

1. de bestaande mogelijkheden voor counseling en opsporing van familieleden van een FH-indexpatiënt beter te benutten. Maak hierbij gebruik van de ontwikkelingen rondom de opsporing van erfelijke kankers;
2. de opsporing en counseling van FH zoveel mogelijk in te bedden in bestaande zorgstructuur, en daarbij zowel de huisarts als de kennis bij klinisch genetische centra optimaal te benutten;
3. om het vinden van FH-indexpatiënten en de zorg voor familieleden van mensen met FH te verbeteren, is het goed om de bekendheid met FH en de NHG-richtlijnen daarvoor bij huisartsen te vergroten. Gebruik hierbij zoveel mogelijk de kennis en het netwerk van LEEFH;
4. LEEFH geeft aan dat een kostenbesparing mogelijk is door hun FH database beter te benutten en meer enkelvoudig DNA-diagnostiek uit te voeren. LEEFH kan dit samen met AMC en klinisch genetische centra verder uitwerken.

Bovenstaande adviezen richten zich op het optimaliseren van de opsporing van het FH binnen de reguliere zorg. Alternatief scenario is om, aanvullend op bovenstaande activiteiten, opnieuw als landelijke overheid direct betrokken te zijn in de ondersteuning van het vinden van familieleden van de FH-indexpatiënt. In dat geval kan de opsporing in de reguliere zorg worden geoptimaliseerd, maar worden ook vanuit de overheid middelen vrijgemaakt om de landelijke coördinatie van de opsporing van FH te versterken, meer regionale activiteiten uit te voeren in de zorg voor familieleden van FH-indexpatiënt, en om de samenwerking tussen professionals te ondersteunen. Ook kan dan het vinden van FH-indexpatiënten meer actief worden gefaciliteerd dan nu het geval is.

Een laatste opmerking. FH is één van de vele genetische aandoeningen, en de genetische diagnostiek ontwikkelt zich in hoog tempo. Zie bijvoorbeeld de groeiende toegankelijkheid en afnemende kosten van *whole genome sequencing* en de snelle ontwikkelingen rondom de niet-invasieve prenatale test (NIPT). Besluitvorming over FH als één van de vele genetische aandoeningen moet daarom plaatsvinden binnen een breder afwegingskader ten aanzien van de zorg voor (familieleden van) mensen met een genetische aandoening in het algemeen, de ontwikkeling van richtlijnen van betrokken professionals, de mogelijkheden vanuit het zorgstelsel en de rol van de overheid in dit alles.

Geraadpleegde personen

Dr.Ir. J.C. Defesche , AMC, Hoofd Laboratorium voor Moleculaire Diagnostiek Experimentele Vasculaire Geneeskunde

Mevr. M. Houter, LEEFH, Algemeen directeur

H. van Laarhoven, Hart- en Vaatgroep, Manager Team Collectieve Belangenbehartiging

Mevr. Prof.dr. I.M. van Langen, UMCG, Hoogleraar Klinische Genetica

Mevr. Dr. M. Wijdenes, KWF Kankerbestrijding, Onderzoekskoördinator

Mevr. Dr. M.E. Wittekoek, LEEFH, Medisch directeur